

# 泊马度胺在复发/难治性多发性骨髓瘤中的研究进展

任立伟<sup>1</sup> 吴涛<sup>1</sup> 王宗慧<sup>1</sup> 白海<sup>1</sup>

**[摘要]** 多发性骨髓瘤是一类恶性浆细胞克隆性疾病,是血液系统中第二大常见恶性肿瘤,目前仍不能完全治愈。随着治疗药物的更新换代,近年来患者用药后的反应率和生存率都有了显著提升。但大多数多发性骨髓瘤患者在通过多线方案治疗后反应的深度和持续时间都会降低,导致疾病的侵袭性和耐药性逐渐增加。因此对于复发/难治性多发性骨髓瘤患者,寻求新的药物及新的治疗方案来改善患者的预后至关重要。随着相关研究的深入,以第三代免疫调节剂泊马度胺为代表的联合化疗方案在对标准方案治疗后产生耐药及难治性多发性骨髓瘤的治疗中取得了一定的成效。本文就泊马度胺在治疗复发/难治性多发性骨髓瘤中的最新研究进展作一综述。

**[关键词]** 泊马度胺;复发/难治性;多发性骨髓瘤;免疫调节剂

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.018

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标志码]** A

## Research progress of Pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma

REN Liwei WU Tao WANG Zonghui BAI Hai

(Department of Hematology, 940th Hospital of People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Lanzhou, 730050, China)

Corresponding author: WU Tao, E-mail: wutaozhen@yeah.net

**Summary** Multiple myeloma (MM) is a kind of malignant plasma cell clonal disease, and it is the second most common malignant tumor of the hematopoietic system which is still not completely cured. With the advent of therapeutic drugs, the response rate and survival rate of MM patients have significantly improved in recent years. However, the depth and duration of response in most MM patients after multi-line therapy is significantly reduced with increased invasiveness and drug resistance. Therefore, it is essential to seek new therapeutic drugs and new approaches for recurrent/refractory MM to improve their prognosis. With the deepening of related research, the combined chemotherapy regimen based on the third-generation immunomodulatory drug Pomalidomide has achieved good results in the treatment of recurrent/refractory MM patients after the treatment of standard regimen. This paper reviews the latest research progress of Pomalidomide in the treatment of recurrent/refractory MM.

**Key words** Pomalidomide; relapsed and refractory; multiple myeloma; immunomodulatory drugs

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是由单克隆浆细胞不受控制的增殖引起的恶性肿瘤,约占血液系统恶性肿瘤的10%<sup>[1]</sup>。骨髓瘤细胞会产生大量的单克隆免疫球蛋白,引起强烈的免疫抑制反应并对终末器官造成损伤<sup>[2]</sup>,目前仍不能完全治愈。随着相关研究的不断深入,目前人们对MM的治疗有了更多选择。但目前大多数MM患者在治疗后有效率会逐渐降低,导致疾病愈发具有侵袭性和耐药性<sup>[3]</sup>。免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiDs)治疗MM的确切细胞靶点和作用机制尚不清楚,但目前临床研究已揭示了IMiDs的多种作用,包括抗增殖、加强免疫监视、减少基质细胞

支持和T细胞共刺激作用<sup>[4]</sup>。作为第三代新型免疫调节剂,泊马度胺在结构上属于沙利度胺类似物,通过改变沙利度胺的化学结构来提高其药物效力、减少不良反应而合成的化合物。泊马度胺的作用机制与相关抗骨髓瘤活性有关,在治疗MM时显示出了比沙利度胺更强的抗瘤特性、抗炎和免疫调节活性<sup>[5-6]</sup>。2013年泊马度胺被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM)的常规化疗方案联合用药之一。因此,泊马度胺治疗RRMM有较大的潜力,本文就泊马度胺治疗RRMM的研究进展作一介绍。

### 1 泊马度胺的结构特点

泊马度胺的化学名称是3-氨基-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)邻苯二甲酰亚胺,分子量为

<sup>1</sup>中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科(兰州,730050)  
通信作者:吴涛, E-mail: wutaozhen@yeah.net

27 324 Da。作为第 3 代 IMiDs,泊马度胺是沙利度胺和来那度胺的结构类似物,较后两者具有更强的生物学活性。与沙利度胺比较,它在邻苯二甲酸酯环的第 4 位有一个额外的氨基。与来那度胺的不同之处是它在邻苯二甲酸酯环上也有一个羰基<sup>[7]</sup>。然而,泊马度胺的镇静、便秘和神经病变等不良反应的发生率低于沙利度胺。

## 2 泊马度胺的作用机制

Cereblon 蛋白(CRBN)在体内和 DNA 损伤结合蛋白-1(DDB1)及 Cul4A 和 RINGfinger 蛋白 Roc1 形成功能性 E3 连接酶复合物。研究表明<sup>[8]</sup>,CRBN 作为沙利度胺结合 E3 泛素连接酶复合物的底物受体部分,是沙利度胺致畸的重要靶点。作为来那度胺及其类似物参与免疫调节和抗肿瘤细胞增殖活性的直接蛋白质靶点<sup>[9]</sup>,CRBN 在肿瘤细胞上的结合及表达水平与肿瘤细胞的活性密切相关。体外实验表明<sup>[10]</sup>,泊马度胺等 IMiDs 竞争性地与 CRBN 的亲点位相结合并抑制 E3 泛素连接酶复合物的活性。

恶性细胞的存活依赖于肿瘤微环境和对宿主抗肿瘤免疫反应的逃避。这对于理解 IMiDs 的作用机制至关重要。泊马度胺在增强 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞共刺激作用、刺激 NK T 细胞、减少浆细胞与基质的粘附、减少细胞因子的产生和促进细胞凋亡等方面的强度,是沙利度胺的 50~200 倍<sup>[11]</sup>。目前相关研究表明,泊马度胺治疗 MM 的作用机制主要有以下 4 点<sup>[12-19]</sup>:①直接的抗骨髓瘤活性;②对于肿瘤微环境的影响;③拮抗新生血管生成的作用;④调节免疫作用。

## 3 泊马度胺治疗 RRMM

众所周知,沙利度胺、来那度胺或硼替佐米(作为单一药物或联合方案)可用于患者的标准治疗方案。但由于疾病的晚期状态、侵袭性进展以及治疗后出现耐药性,有效率往往低于初诊 MM 患者<sup>[3]</sup>。另一方面,对于既往接受过沙利度胺、来那度胺和(或)硼替佐米等联合方案治疗的 MM 患者,大部分患者均已产生了相关耐药性。患有双重难治性 MM 的患者(对蛋白酶体抑制剂和 IMiDs 均无效)预后较差,对后续相关治疗带来了重大挑战。

在对 IMiDs 分子学机制的研究中指出,CRBN 的表达是 IMiDs 产生抗骨髓瘤活性的必要条件<sup>[6]</sup>。机体细胞中 CRBN 表达降低与来那度胺获得耐药性相关。Sheng 等<sup>[20]</sup>进行的临床研究发现,在临床上对来那度胺耐药的 9 例 RRMM 患者中,8 例患者的 CRBN mRNA 水平都有所降低(20%~90%)。对于来那度胺耐药的骨髓瘤肿瘤细胞而言,泊马度胺仍能保持相当的效用。泊马度胺在 2013 年被批准用于治疗既往接受治疗后 60 d 复发的 MM 患者以及对包括来那度胺和(或)硼替佐米

在内的药物无效的 MM 患者。

### 3.1 泊马度胺单药治疗 RRMM

Zou 等<sup>[21]</sup>进行的一项基于 37 项临床试验的 meta 分析提示,泊马度胺单药治疗 RRMM 的不良事件及并发症发生率与泊马度胺联合地塞米松治疗 RRMM 比较,差异无统计学意义。而泊马度胺联合地塞米松的总有效率(ORR)明显优于泊马度胺单药方案。一项 II 期临床试验发现,泊马度胺单药治疗晚期皮质类固醇耐药的慢性移植抗宿主病疗效好,不良事件发生率 37.5%<sup>[22]</sup>。Richardson 等<sup>[23]</sup>进行的一项 II 期双臂、随机临床试验中,108 例老年 RRMM 患者(中位年龄 63 岁)使用泊马度胺单药治疗后,ORR 为 18%,总生存期(OS)为 13.6 个月,无进展生存期(PFS)为 2.7 个月,与泊马度胺联合小剂量地塞米松比较,结果不尽如人意。但对于既往有激素相关不良事件、糖尿病、感染等原因的患者,使用泊马度胺单药治疗 RRMM 患者有效。

### 3.2 泊马度胺多药联合治疗 RRMM

#### 3.2.1 泊马度胺联合地塞米松方案治疗 RRMM

与单独使用泊马度胺比较,泊马度胺联合小剂量地塞米松的方案(Pd 方案)临床获益更大,且不会显著增加药物毒性作用<sup>[21]</sup>。Richardson 等<sup>[23]</sup>进行的一项 I/II 期临床试验发现,Pd 联合方案较泊马度胺单药治疗 RRMM 更为有效,联合方案的 PFS 为 14.2 个月,而泊马度胺单药治疗方案的 PFS 为 2.7 个月;且联合方案的 ORR 为 33%,明显高于泊马度胺单药治疗的 ORR(18%)。与此同时,联合方案的 OS 也较单药治疗显著改善(16.5 个月 vs 13.6 个月)。法语国家骨髓瘤研究组织(the Intergroupe Francophone du Myelome,IFM)在 2009 年进行的一项大型临床试验中提出,Pd 方案较大剂量地塞米松单药治疗 RRMM 表现出更高的 ORR 和更长的生存期<sup>[24]</sup>。而另一项由 Moreau 等<sup>[25]</sup>进行的 III 期临床研究表明,Pd 联合方案的中位 OS 为 13.1 个月,地塞米松单药治疗后中位 OS 为 8.1 个月,联合方案的中位 OS 在统计学上显著延长;联合方案的中位 PFS 与大剂量地塞米松组比较也有显著改善。因此,Pd 联合方案比单独使用大剂量地塞米松治疗更有效。Dimopoulos 等<sup>[26]</sup>进行的一项 III 期临床试验指出,在前期至少接受过 2 个疗程来那度胺联合硼替佐米方案的患者中,与联合大剂量地塞米松比较,Pd 方案治疗 RRMM 可显著提高患者的 PFS(中位 PFS 15.7 周 vs 8.0 周);Pd 方案治疗后中位 OS 为 34 周,而泊马度胺联合大剂量地塞米松组远没有达到这个中位数值。由此可见,Pd 方案治疗 RRMM 是有效的。

#### 3.2.2 泊马度胺联合环磷酰胺、地塞米松治疗 RRMM

研究表明,在给予 IMiDs 的同时给予环

磷酰胺可以提高治疗效果,甚至可以挽救对来那度胺耐药的 RRMM 患者<sup>[27]</sup>。与此同时,对来那度胺耐药的 RRMM 治疗中,在 Pd 方案中加入环磷酰胺可以大幅提高患者的疗效(ORR 从 39% 增加到 65%,中位 PFS 从 4.4 个月增加到 9.5 个月)。Soekojo 等<sup>[28]</sup>进行的一项前瞻性 II 期临床试验显示,对 Pd 方案反应不佳的患者加用环磷酰胺可以提高药物疗效,其中 43.6% 的患者达部分缓解或更好,7.7% 的患者达非常好的部分缓解,2.6% 的患者达完全缓解或严格完全缓解,这些患者的中位 PFS(10.8 个月)和中位 OS(16.3 个月)更长。提示基于泊马度胺的三药联合方案对 RRMM 患者有效。目前,泊马度胺联合环磷酰胺、地塞米松的三药联合化疗方案(PCD)已被作为治疗对沙利度胺、硼替佐米等化疗药物耐药及难治性 MM 的标准治疗方案。

**3.2.3 泊马度胺联合 CD38 单克隆抗体、地塞米松治疗 RRMM** CD38 是一种 II 型跨膜糖蛋白,既可以作为信号转导受体,也可以作为多功能胞外酶。90% 以上的恶性浆细胞表面表达 CD38,MM 肿瘤细胞表面 CD38 表达明显增强。肿瘤细胞上 CD38 的高表达水平与在正常细胞上的表达水平形成鲜明对比,由此相关研究支持其作为靶抗原的选择<sup>[29]</sup>。以艾沙妥昔单抗(Isatuximab)为代表的 CD38 单克隆抗体药物是一种与人细胞表面 CD38 抗原的特定表位结合的单克隆抗体。Isatuximab 通过多种生物学机制发挥抗肿瘤活性,包括抗体依赖性细胞毒作用、互补依赖性细胞毒作用、抗体依赖性细胞吞噬作用和直接诱导细胞凋亡活性<sup>[30]</sup>。当艾沙妥昔单抗与泊马度胺联合使用时,抗骨髓瘤细胞毒性显著增强<sup>[31]</sup>。研究表明艾沙妥昔单抗-泊马度胺-地塞米松三种药物联合方案治疗 RRMM 患者,中位 PFS 为 4.0 个月,中位 OS 为 13.1 个月,有 5% 的患者在微小残留 MRD  $10^{-5}$  水平上达残留阴性,而 Pd 联合方案中无患者达 MRD 阴性,较 Pd 方案在临床研究中达到的治疗效果更强<sup>[32]</sup>。达雷妥尤单抗(Daratumumab)也是 CD38 单克隆靶向抗体,郭怀鹏等<sup>[33]</sup>进行的一项针对 Daratumumab 治疗 RRMM 的 meta 分析表明,使用 Daratumumab 的 RRMM 患者在严格意义的完全缓解、完全缓解、总反应率、12 个月 PFS 方面均较其他疗法明显提高。Daratumumab 分别于 2015 年和 2016 年获得美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)的批准用于治疗对蛋白酶体抑制剂和 IMiDs 双重耐药及难治性 MM 患者。FDA 最近根据 EQUULEUS 研究的结果,批准了 Daratumumab+泊马度胺+地塞米松(D-Pd)联合治疗 RRMM 患者<sup>[34]</sup>。在 EQUULEUS 的 I b 期研究中,103 例患者接受 D-Pd 方案治疗,其中 60%

MRD 阴性患者的 ORR 为 29%;24 个月的 PFS 率为 30%,OS 率为 52%;不良事件与 Pd 方案比较,D-Pd 方案的中性粒细胞减少发生率更高;后期由于疾病进展,82% 的患者在中位随访 24.7 个月后停止治疗。目前 Mushtaq 等<sup>[35]</sup>进行的总结性分析发现,泊马度胺与 CD38 单克隆抗体、地塞米松的三药联合方案应答率(ORR 61.9%)几乎是泊马度胺联合小剂量地塞米松双药组合(ORR 35.7%)的 2 倍。因此,泊马度胺联合地塞米松、CD38 单克隆抗体的治疗方案是提高患者应答率的有效措施,且对于 RRMM 患者具有较高的缓解率。

#### 4 结语

MM 作为血液系统疾病第二大恶性肿瘤,目前仍不能被治愈,几乎所有的 MM 患者最终都会复发。目前可采用的治疗方案越来越多,RRMM 治疗方法的不断发展也变得越来越多样化。一些以泊马度胺为依托的三药联合疗法,特别是泊马度胺联合环磷酰胺的治疗方案,已成为 RRMM 的标准治疗方案。但目前国内尚无足够的统计学数据证实泊马度胺治疗 RRMM 的疗效,在我国 RRMM 患者样本中仍需进行相关研究验证泊马度胺单药或联合治疗的效果。基于泊马度胺的多药新组合,将在 RRMM 的治疗中发挥重要作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 498-507.
- [2] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy[J]. Semin Oncol, 2016, 43(6): 676-681.
- [3] Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the anti-myeloma activity of lenalidomide and pomalidomide[J]. Blood, 2011, 118: 4771-4779.
- [4] Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience[J]. Drugs, 2017, 77(5): 505-520.
- [5] Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(4): 683-687.
- [6] Abe Y, Ishida T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(8): 695-702.
- [7] Terpos E, Kanellias N, Christoulas D, et al. Pharmacologic and pharmacokinetic properties of pomalidomide[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 531-538.
- [8] Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys

- Biol Sci,2020,96(6):189-203.
- [9] Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and anti-proliferative activities of lenalidomide and pomalidomide[J]. *Leukemia*,2012,26(11):2326-2335.
- [10] 樊文静,范枝俏,潘耀柱,等.泊马度胺的抗骨髓瘤细胞株 MM1, S 活性及对 CRBN 表达的影响[J]. *中国实验血液学杂志*,2019,27(6):1907-1911.
- [11] Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, et al. Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity[J]. *Biol Chem*,2001,276:22382-22387.
- [12] Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma[J]. *Leukemia*,2010,24(1):22-32.
- [13] Bjorklund CC, Lu L, Kang J, et al. Rate of CRL4 (CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4[J]. *Blood Cancer J*,2015,5:e354.
- [14] Pan B, Lentzsch S. The application and biology of immunomodulatory drugs (IMiDs) in cancer[J]. *Pharmacol Ther*,2012,136(1):56-68.
- [15] Endo S, Amano M, Nishimura N, et al. Immunomodulatory drugs act as inhibitors of DNA methyltransferases and induce PU. 1 up-regulation in myeloma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,469(2):236-242.
- [16] Ruchelman AL, Man HW, Zhang W, et al. Isosteric analogs of lenalidomide and pomalidomide: Synthesis and biological activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2013,23(1):360-365.
- [17] Tai YT, Acharya C, An G, et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment[J]. *Blood*,2016,127(25):3225-3236.
- [18] Vo MC, Yang S, Jung SH, et al. Synergistic Antimyeloma Activity of Dendritic Cells and Pomalidomide in a Murine Myeloma Model[J]. *Front Immunol*,2018,9:1798.
- [19] Giannopoulos K, Kaminska W, Hus I, et al. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients; detailed characterisation of immune status in multiple myeloma[J]. *Br J Cancer*,2012,106(3):546-552.
- [20] Sheng Z, Liu G. Pooled analysis of the reports of pomalidomide after failure of lenalidomide and(or) bortezomib for multiple myeloma[J]. *Hematol Oncol*,2016,34(2):102-107.
- [21] Zou Y, Ma X, Yu H, et al. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials[J]. *Oncotarget*,2017,8(24):39805-39817.
- [22] Pusic I, DiPersio JF, Goran SL, et al. Pomalidomide (POM) in advanced corticosteroid-resistant chronic graft-versus-host disease (cGVHD) [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*,2010,16(2Suppl 2):S311.
- [23] Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study[J]. *Blood*,2014,123(12):1826-1832.
- [24] Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02 [J]. *Blood*,2013,121(11):1968-1975.
- [25] Moreau P, Weisel KC, Song KW, et al. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial[J]. *Leuk Lymphoma*,2016,57(12):2839-2847.
- [26] Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*,2021,22(6):801-812.
- [27] Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma[J]. *Blood*,2016,127(21):2561-2568.
- [28] Soekojo CY, Kim K, Huang SY, et al. Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001)-a trial by the Asian Myeloma Network [J]. *Blood Cancer*,2019,9(10):83.
- [29] 李昕,侯健.单克隆抗体治疗多发性骨髓瘤新进展[J]. *临床血液学杂志*,2020,33(7):451-455.
- [30] Jiang H, Acharya C, An G, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide[J]. *Leukemia*,2016,30(2):399-408.
- [31] San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Haematologica*,2015,100(10):1334-1339.
- [32] Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a

- randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10214):2096-2107.
- [33] 郭怀鹏, 康蕾, 刘聪, 等. Daratumumab 在新诊断不适合移植及复发难治多发性骨髓瘤治疗的 Meta 分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11):795-801, 806.
- [34] Chari A, Suvannasankha A, Fay JW. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130(8):974-981.
- [35] Mushtaq A, Iftikhar A, Hassan H, et al. Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(7):447-461.  
(收稿日期:2021-02-04 修回日期:2022-01-28)
- 
- (上接第 387 页)
- [27] Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7):840-847.
- [28] Chalayer E, Teste A, Guyotat D, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in newly diagnosed myeloma with immunomodulatory drugs: External validation of the IMPEDE VTE score [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(1):E18-E20.
- [29] Fotiou D, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Updates on thrombotic events associated with multiple myeloma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(5):355-365.
- [30] Syrigos K, Grapsa D, Sangare R, et al. Prospective Assessment of Clinical Risk Factors and Biomarkers of Hypercoagulability for the Identification of Patients with Lung Adenocarcinoma at Risk for Cancer-Associated Thrombosis: The Observational ROADMAP-CAT Study [J]. *Oncologist*, 2018, 23(11):1372-1381.
- [31] Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8):986-993.
- [32] Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, et al. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use [J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(4):182-184.
- [33] Takaishi K, Tsukamoto S, Ohwada C, et al. Low incidence of thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory drugs; a retrospective single-institution analysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(1):141-148.
- [34] Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4):555-561.
- [35] Wang TF, Delluc A. Thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4):493-494.
- [36] Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, et al. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(1):142-144.  
(收稿日期:2021-07-05)