



肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗

中国专家共识

(2013-2014版)

中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会

肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗

中国专家共识

(2013—2014版)

中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会

执笔人：马军、秦叔逵、吴一龙

审 阅：马军、朱军

目 录

一、前言	4
二、肿瘤化疗所致血小板减少症概述	4
三、肿瘤化疗所致血小板减少症的诊断及分级	14
四、肿瘤化疗所致血小板减少症的治疗	15
五、肿瘤相关血栓的预防	21
六、肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗专家共识	21
共识1—肿瘤化疗所致血小板减少症的诊断及评估	22
共识2—肿瘤化疗所致血小板减少症的治疗	22
共识3—肿瘤化疗所致血小板减少症的二级预防	23
参考文献	24

1、前言

肿瘤化疗所致血小板减少症(Chemotherapy Induced Thrombocytopenia, CIT)是临床常见的化疗药物剂量限制性毒性反应,有可能导致降低化疗药物剂量或延迟化疗时间,甚至终止化疗,由此影响临床疗效和患者生存,并增加医疗费用^[1]。CIT的主要原因是由于化疗药物对骨髓巨核系细胞的抑制造成血小板生成减少。

目前国内对CIT常用的处理办法主要是输注血小板和使用血小板生长因子等。输注血小板可能会引起输血相关性病毒和细菌感染,反复多次输注血小板还可产生抗血小板抗体导致的异体免疫反应,由此出现无效血小板输注。血源紧张也限制了血小板的临床应用。近年的研究表明,使用血小板生长因子能够有效升高血小板,降低出血风险,减少血小板输注,保证化疗如期足量进行。

为提高CIT诊治水平,促进血小板生长因子的合理用药,在参考国内外相关循证医学证据以及相关共识及指南的基础上,形成中国的肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗专家共识(以下简称共识)。供临床血液肿瘤医师参考。本共识由CSCO委员会制订。

2、肿瘤化疗所致血小板减少症概述

2.1 肿瘤化疗所致血小板减少症

肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)是指抗肿瘤化疗药物对骨髓产生抑制作用,尤其是对巨核细胞产生抑制作用,导致的外周血中血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 。此定义的依据:结合中国国情和临床肿瘤学专家讨论进行如上定义。

CIT最常见于接受高强度化疗的患者,如血液系统恶性肿瘤患者、儿科恶性肿瘤的患者、实施造血干细胞移植的患者和接受特定方案治疗化疗敏感的恶性肿瘤患者。实体瘤患者通常在反复化疗后出现累积毒性增加导致血小板减少症。CIT与大剂量化疗及反复化疗有明显相关,通常在化疗后3至14天出现。

2.2 肿瘤化疗所致血小板减少症的原因

CIT的主要原因是化疗药物对巨核细胞的抑制作用所导致的小血小板生成不足及过度破坏^[2]。不同类的化疗药物对巨核细胞的抑制作用有一定的差异。例如白消安和卡铂这类药物对造血干细胞有抗有丝分裂作用,能导致巨核细胞和血小板生成减少引起更持续、更难以纠正的血小板减少症。而一些常见的细胞毒性药物对处于发育更晚阶段的造血祖细胞起抗有丝分裂作用,使巨核细胞减少而导致血小板减少。而蛋白酶体抑制剂这类药物,例如波替单抗及硼替佐米其通过抑制核因子 κB (NF- κB)而影响成熟的巨核细胞产生血小板的能力,由此造成血小板计数减低。

化疗药物对巨核细胞产生抑制和破坏作用^[3,4],从而影响巨核细胞生成和释放血小板的功能,因此化疗结束初期外周血中成熟的小血小板影响并不明显,这也是血小板在化疗数日后才开始下降的原因。总体来说,图1说明了化疗药物主要是对巨核细胞的抑制作用,并引起血小板减少。

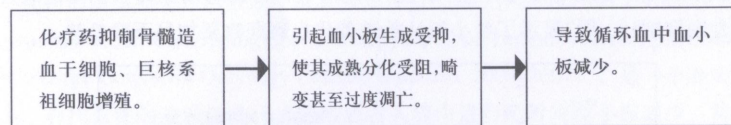
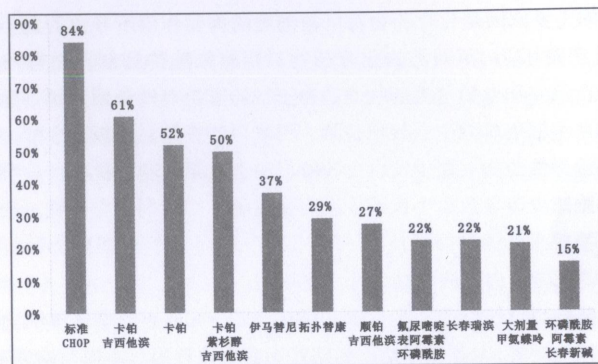


图1 肿瘤化疗所致血小板减少的成因

2.3 肿瘤化疗所致血小板减少症的流行病学

2.3.1 化疗方案可导致血小板减少

许多化疗药物和联合化疗方案均可出现不同程度的血小板减少^[5-7]。血小板数最低点出现的时间和降低的幅度视所用的化疗药物、剂量、是否联合用药以及患者的个体差异和化疗次数而不同。比如ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)、AI(阿霉素、多柔比星、异环磷酰胺)、MAID(阿霉素、多柔比星、异环磷酰胺、达卡巴嗪)这些化疗方案导致血小板数最低点出现相对较早,而卡铂、美法仑、亚硝基脲这些药物造成血小板最低点出现相对较晚。除了传统化疗药物和化疗方案以外,一些新的靶向药物(例如波替单抗和来那度胺)在联合化疗中也能造成血小板减少症。图2列举了一些常见化疗药物和血小板减少症发生率之间的关系。

图2 常见化疗药物和血小板减少症发生率之间的关系^[8-13]

不仅如此，即使是同一化疗方案，随着疗程的累加，对于同一病人引起的血小板减少症会越来越严重，这主要是由于化疗药物剂量的累积而造成持续骨髓抑制^[14]。图3显示了血小板计数随着化疗周期数累加呈下降趋势。

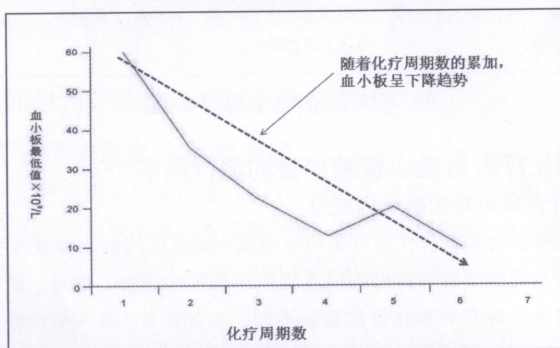


图3 化疗周期数累加对血小板计数的影响

2.3.2 马来西亚化疗所致血小板减少调研

马来西亚Bassam等^[15]调研320名患者接受化疗后，随着化疗周期数累加，血小板减少发生率逐渐增加。图4显示了血小板减少发生率随着化疗周期数累加呈显著上升趋势。

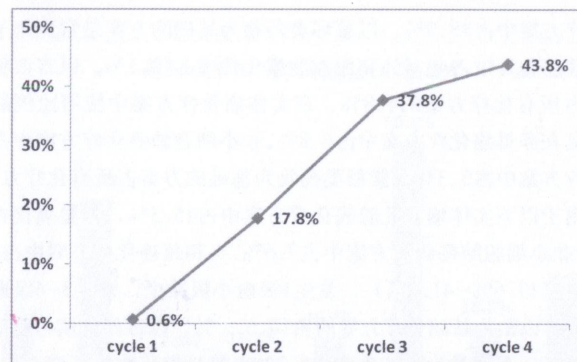


图4显示了血小板减少发生率随着化疗周期数累加呈显著上升趋势。

2.3.3 美国化疗所致血小板减少的描述性研究^[16]

一项数据来源于美国2000-2007年门诊肿瘤学临床实践数据库的描述性研究，对实体瘤化疗所致血小板减少和贫血的调研(Anemia and Thrombocytopenia in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Tumors: A Descriptive Study of a Large Outpatient Oncology Practice Database, 2000-2007)，是一个在大样本、有代表性的美国癌症门诊肿瘤患者人群中进行的针对血小板减少、贫血的发病率、评估、严重程度和管理的调查，历时7年（2000-2007年）进行的流行病学调查。

在该研究中，针对47159例患者进行了评价，其观测数据包括人口统计、肿瘤类型、化疗药物类型和血小板减少的严重程度。实体瘤分布如下：乳腺癌（19.5%），非小细胞肺癌（14.9%），肠癌（11.9%），卵巢癌（3.1%），和头颈部癌（2.5%）。化疗方案包括：铂类、蒽环类、吉西他滨、紫杉类为基础的化疗方案和其他化疗方案。本研究共统计75243个化疗方案，血小板减少定义为血小板计数 $<150 \times 10^9/L$ 。本研究血小板减少的分级1级（ $75.0-150.0 \times 10^9/L$ ），2级（ $50.0-75.0 \times 10^9/L$ ），3级（ $25.0-50.0 \times 10^9/L$ ），4级（ $PLT < 25.0 \times 10^9/L$ ）。

在本研究的所有化疗方案中，以铂类为基础的方案占有所有化疗方案的27.8%，最常应用于以下实体瘤的化疗：在头部和颈部癌症化疗方案中占76.8%，非小细胞肺癌化疗方案中占66.6%，卵巢癌化疗方案中占60.2%，

大肠癌化疗方案中占38.9%。以蒽环类药物为基础的方案最常应用于以下实体瘤：乳腺癌化疗中占46.5%和血液肿瘤化疗中占19.1%。以吉西他滨为基础的方案占有化疗方案的4.8%，在实体瘤化疗方案中使用比例最高，达12.6%，其在卵巢癌化疗方案中占6.8%，非小细胞肺癌化疗方案中占6.3%，乳腺癌化疗方案中占5.3%。紫杉类药物为基础的方案占有化疗方案的6.2%，常应用于以下实体瘤：乳腺癌化疗方案中占15.3%，卵巢癌化疗方案中占7.7%，非小细胞肺癌化疗方案中占7.6%，头和颈癌化疗方案中占6.3%。大多数患者（17.6%–41.0%），发生1级血小板减少，发生3–4级血小板减少的患者中，以铂为基础化疗方案的占10.6%，以吉西他滨为基础化疗方案的占10.6%，蒽环类为主的患者占5.2%，紫杉类药物为基础占1.9%。其中非小细胞肺癌患者使用以上4个化疗方案发生3–4级血小板减少症的比例最高，为10.7%。各类化疗方案在各瘤种中所致血小板减少情况如下图：

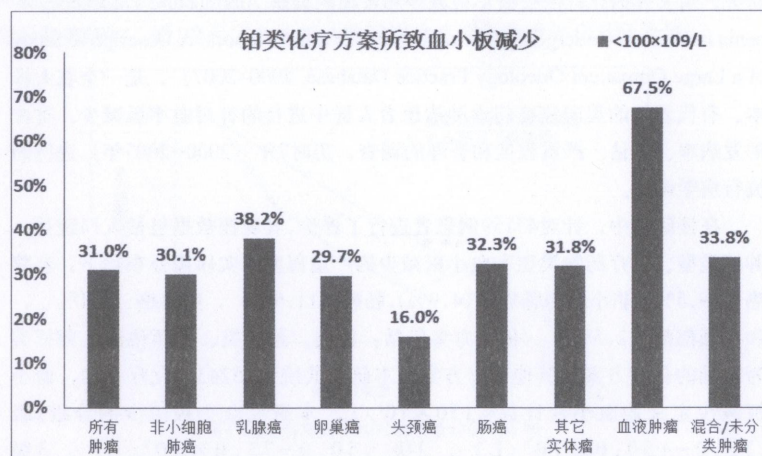


图5以铂类为基础的化疗方案导致血小板减少 (PLT<100×10⁹/L) 的发生率

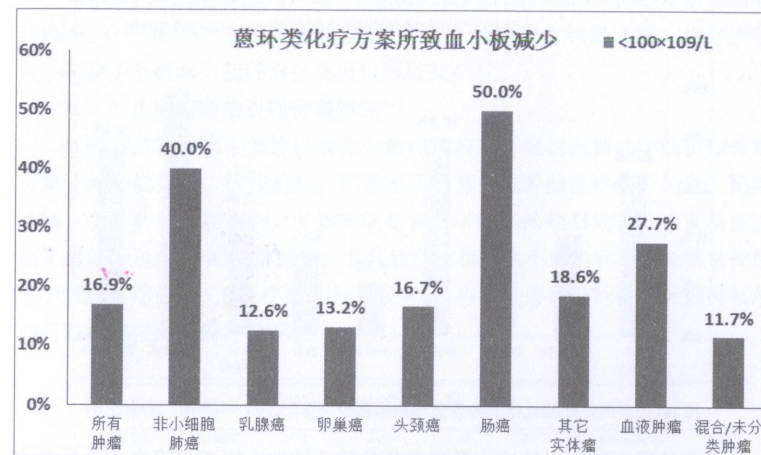


图5以铂类为基础的化疗方案导致血小板减少 (PLT<100×10⁹/L) 的发生率

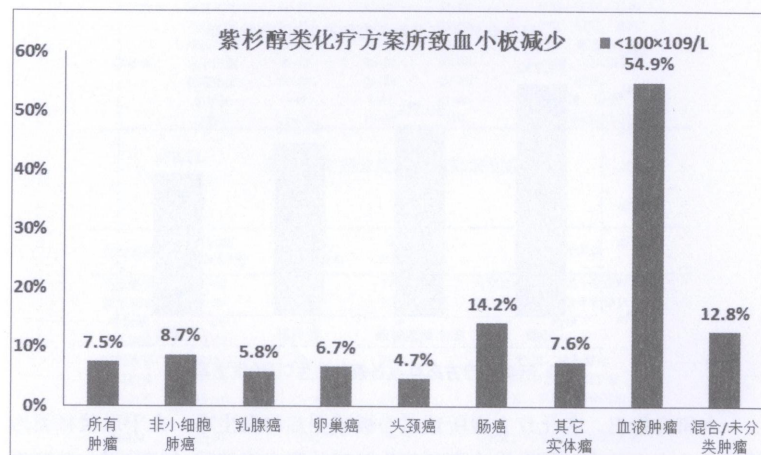


图5以铂类为基础的化疗方案导致血小板减少 (PLT<100×10⁹/L) 的发生率

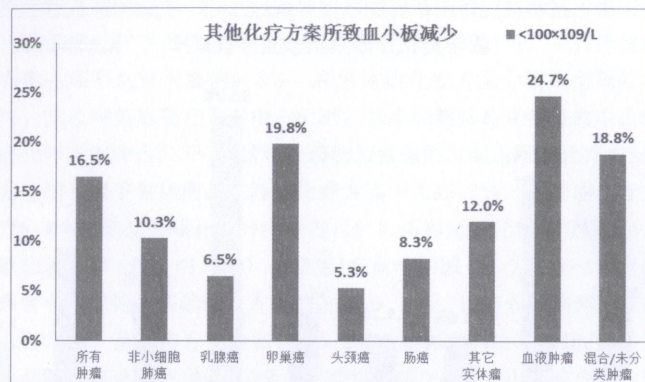


图5以铂类为基础的化疗方案导致血小板减少 (PLT < 100 × 10⁹/L) 的发生率

研究结果指出, 实体瘤中肠癌发生化疗所致血小板减少症发病率最高为61.7%, 其次为非小细胞肺癌 (50.5%), 卵巢癌为45.6%, 患病率最低为乳腺癌 (37.6%)。

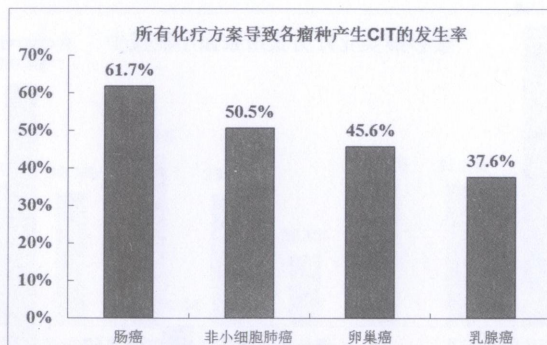


图10 所有化疗方案导致各癌种产生CIT的发生率

本研究指出, 各化疗方案所致血小板减少症的发生率, 介于以紫杉类为基础化疗方案的21.9%和以吉西他滨为基础化疗方案的64.2%之间。而肠癌和非小细胞肺癌与使用上述4个化疗方案所致血小板减少的高发生率有关(肠癌CIT发生率61.7%, 非小细胞肺癌CIT发生率为50.5%)。所有化疗方案

中, 实体瘤CIT发生率为52.0%。化疗相关贫血患者中53.6%的患者出现血小板减少, 3-4度CIT与贫血的严重程度相关。以上研究结果表明, 化疗所致血小板减少及贫血引起的治疗负担仍然居高不下。

2.3.4 抗肿瘤药物引起骨髓抑制^[17]

抗肿瘤药物是用于恶性肿瘤化学治疗的药物, 根据药物化学结构和作用机制分为: 烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物药、铂类、靶向药物、激素和其他类药物。骨髓抑制是发生率最高的剂量限制性不良反应。抗肿瘤药物造成的骨髓抑制, 尤其是白细胞和血小板的明显降低常常使患者中断或延期化疗, 治疗效果大受影响。各类抗肿瘤药物引起骨髓抑制的时间和严重程度不同, 见下表

分类	药物名称	白细胞下降时间(d)	血小板下降时间(d)	恢复时间(d)	骨髓抑制程度
氮芥类	盐酸氮芥	7-21	7-21	14-28	严重, 可出现全血细胞减少。
	米丁酸氮芥	7-14	较轻	14-28	中等。
	美法仑	14-21	14-21	28-56	严重, 可见溶血性贫血。
	环磷酰胺	7-14	较轻	21-28	中等, 少见血小板减少和贫血。
	异环磷酰胺	7-14	7-14	14-21	轻至中度
	尼莫司汀	28-42	28-42	42-56	严重, 延迟, 累积
亚硝基脲类	卡莫司汀	35-42	28-35	42-56	严重, 延迟, 累积
	洛莫司汀	7, 28	21-35	42-56	严重, 延迟, 累积
	司莫司汀	7, 28	28	42-56	严重, 延迟, 累积
	福莫司汀	35-42	28-35	42-56	严重, 延迟, 累积
	达卡巴嗪	16-25	16-25	30-40	中等, 偶见贫血
其他类	替莫唑胺	21-28	21-28	28-42	较轻
	塞替派	7-42	7-42	42-56	严重, 延迟
	白消安	10-30	10-30	150	严重, 延迟或不可逆

表1 烷化剂分类及骨髓抑制程度

抗代谢药	白细胞下降时间(d)	血小板下降时间(d)	恢复时间(d)	骨髓抑制程度
甲氧蝶呤	5-10	5-10	14-28	大剂量或长期口服小剂量时严重
氟尿嘧啶	7-20	7-17	21-28	严重, 少见血小板减少
替加氟	7-20	7-17	30	较轻
卡培他滨	7-20	7-17	30	轻至中度
阿糖胞苷	7-9, 15-25	12-15	28-35	严重, 可见贫血
吉西他滨	7-14	7-14	21-35	轻至中度, 可见贫血
氟达拉滨	13-16	13-16	21-35	严重, 累积, 可见贫血
玻璃吟	5-14	5-14	14-21	严重
羟基脲	7-10	少见	14-21	中度, 可见巨幼红细胞贫血
雷替曲塞	7-14	少见	21	轻中度, 贫血
六甲蜜胺	21-28	21-28	28-35	中度, 少见血小板减少

表2 抗代谢药分类及骨髓抑制程度

分类	抗肿瘤 抗生素	白细胞 下降时间(d)	血小板 下降时间(d)	恢复 时间(d)	骨髓抑制程度
干扰转录和 阻止RNA合成的 抗生素	多柔比星	10-15	少见	21	严重, 少见贫血和血小板减少
	阿柔比星	14-21	7-14	28	严重
	表柔比星	10-14	少见	21	严重, 少见贫血和血小板减少
	吡柔比星	14	少见	21	严重, 少见贫血和血小板减少
	米托蒽醌	8-15	8-15	22	中度, 血小板减少较轻
破坏DNA的 抗生素	柔红霉素	10-14	少见	21	严重, 血小板减少罕见, 且较轻
	放线菌素D	14-21	1-21	21-25	严重, 血小板下降
	丝裂霉素	28-42	28-42	56-70	严重, 延迟, 累积
抗肿瘤 植物药	博来霉素				轻度
	平阳霉素				无骨髓抑制

表3 抗肿瘤抗 生素的分类及骨髓抑制程度

分类	抗肿瘤 植物药	白细胞 下降时间(d)	血小板 下降时间(d)	恢复 时间(d)	程度
影响 蛋白质合成的 药物	长春碱	5-10	5-10	12-24	严重
	长春新碱	5-10	5-10	12-24	较轻
	长春地辛	3-5	少见	7-10	中度
	长春瑞滨	5-10	少见	12-24	严重, 常见中度贫血
	紫杉醇	7-11	少见	15-21	严重, 常见贫血
拓扑异构酶 I 抑制剂	多西他赛	5-10	5-10	12-21	严重, 常见贫血
	高三尖杉酯碱				严重
	羟基树碱				较轻, 对血小板和红细胞无明显影响
	拓扑替康	7-14	少见	21-28	严重, 少见贫血
	伊立替康	5-14	5-14	22	严重, 贫血也有发生
拓扑异构酶 II 抑制剂	依托泊苷	7-14	7-14	21	严重, 常见贫血
	替尼泊苷	7-14	7-14	14-21	严重

表4 抗肿瘤植物药 分类及骨髓抑制程度

铂类	白细胞下降时间(d)	血小板下降(d)	恢复时间(d)	程度
顺铂	18-23	18-23	28-42	中度, 贫血常见
卡铂	14-21	14-21	35	严重
奥沙利铂				轻度, 可见贫血

表5 铂类药物骨 髓抑制程度

2.4 肿瘤化疗所致血小板减少症的临床影响

当人体外周血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 时,可引起皮肤或粘膜出血,同时患者不能承受手术治疗和侵袭性操作检查。而当血小板计数低于 $20 \times 10^9/L$,就有自发性出血的可能,甚至出现内脏器官出血和脑出血等严重后果,危及病人生命。Elting LS等研究^[6]显示,有以下特征的CIT患者更容易发生出血:

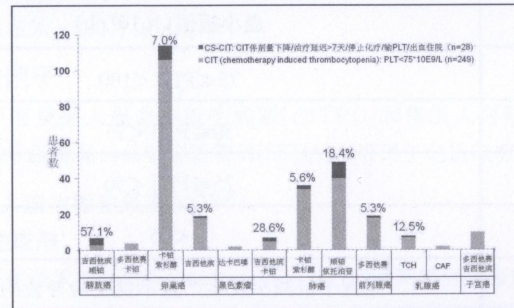
- ① 既往有出血史 ($P < 0.0001$)
- ② 化疗前血小板计数 $< 75000/ul$ ($P < 0.0001$)

- ③ 接受含顺铂、卡铂、卡氮芥、洛莫司汀等化疗药物者 ($P = 0.0002$)
- ④ 肿瘤骨髓浸润 ($P = 0.001$)
- ⑤ 体能评分差 ($P = 0.03$)
- ⑥ 既往接受过放疗 ($P = 0.03$)

CIT常常导致化疗药物剂量减量或化疗延期进行,甚至终止化疗,从而影响临床治疗效果。特别是近年来,随着铂类、吉西他滨等^[18]化疗药与其它抗肿瘤药物的联合应用增多,在疗效提高的同时,也使血小板降低更加严重,临床常常被迫减少化疗药物剂量或者推迟化疗时间以待骨髓造血恢复。一项研究^[6]调查了609例恶性实体瘤和恶性淋巴瘤患者,其中1262个化疗周期出现了血小板减少,研究发现9%的化疗周期发生了出血,有25.6%的化疗周期由于血小板减少症而推迟化疗时间或减少剂量。化疗剂量不足,影响某些恶性肿瘤的治疗效果,如恶性淋巴瘤和乳腺癌^[19,20]。如果乳腺癌患者的化疗剂量降低至目标剂量的85%以下,其总生存期和无复发生存期会显著缩短^[19]。

发生CIT的患者通常需要更多医疗费用。一项研究^[21]调查了患恶性淋巴瘤或恶性实体肿瘤的患者,CIT病人治疗周期的平均花费与血小板计数水平相关,血小板 $< 10 \times 10^9/L$ 和血小板位于 $20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 之间的花费与血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 相比明显增高,费用的增加主要是使用血小板输注来预防和治疗CIT。

图11显示了各种化疗药物或者化疗方案引起的显著血小板减少症(导致出血、减量、延期化疗、终止化疗、输血)的构成分析。

图11 不同病种以及化疗药物引起血小板减少症的构成分析^[21]

3 肿瘤化疗所致血小板减少症的诊断及分级

3.1 肿瘤化疗所致血小板减少症的诊断标准

- (1)外周血血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 。
 - (2)发病前应有确切的应用某种能引起血小板减少的化疗药物，且停药后血小板减少症状逐渐减轻或血小板计数恢复正常。
 - (3)排除了其它可导致血小板减少症的原因，如再生障碍性贫血、急性白血病、放射病、免疫性血小板减少性紫癜和脾功能亢进等。
 - (4)排除使用了同样能够引起血小板减少的非化疗药物，如磺胺类药物等。
 - (5)患者伴或不伴出血倾向，如皮肤上有瘀点、红斑或原因不明的鼻出血等表现，甚至更加严重的内脏出血迹象。
 - (6)重新使用该化疗药后血小板减少症再次复发。
- 在临床实践中，根据以往经验及文献报道，对于一些明确引起CIT的化疗药物，应该提前意识到CIT出现的风险，及早应对。

3.2 肿瘤化疗所致血小板减少症的严重程度分级

CIT常用的分级标准是“美国国立癌症研究院通用毒性标准 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)”，及WHO化疗毒副作用分级标准两者分级标准基本相同，WHO共识中没有第五级“死亡”，本共识参照NCI-CTC4.0版(2009)^[22]，表6显示CIT分级标准如下：

级别	血小板值($\times 10^9/L$)
1级	$75 \leq PLT < 100$
2级	$50 \leq PLT < 75$
3级	$25 \leq PLT < 50$
4级	< 25
5级	因血小板减少发生严重不良反应导致的死亡

表6 血小板减少严重程度分级

4 肿瘤化疗所致血小板减少症的治疗

4.1 输注血小板

血小板输注是对严重血小板减少症患者的最快最有效的治疗方法之一^[23]，能够有效减少出血的发病率，降低大出血的发病率和死亡率。然而血小板输注也带来了一些问题，诸如感染艾滋病及丙型肝炎等获得性传染病毒疾病，还有一些血小板输注相关的并发症，患者可能产生血小板抗体而造成无效输注或者输注后免疫反应。由于肿瘤化疗所致血小板减少症常常需要多次输注血小板，因而血小板无效输注及输注后免疫反应更为常见。

对于高出血风险的CIT患者可以未出血前预防性输注血小板，2001年美国临床肿瘤学会(ASCO)癌症患者血小板输注临床实践指南^[23]推荐对实体瘤患者发生CIT时采用 $10 \times 10^9/L$ 作为阈值，对接受大剂量化疗治疗的膀胱癌患者或有坏死性出血性肿瘤的患者采用 $20 \times 10^9/L$ 作为阈值。我国卫生部于2000年发布的《内科输血指南》^[24]中规定：血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$ 一般不需输注；血小板 $10 \sim 50 \times 10^9/L$ 根据临床出血情况决定，可考虑输注；血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 应立即输注血小板防止出血；特别强调预防性输注不可滥用，防止产生同种免疫反应导致输注无效。2007年美国ASH (American Society of Hematology, 美国血液学会)血小板输注指南^[25]推荐预防性血小板输注的阈值为患者血小板计数低于 $10 \times 10^9/L$ ，这样不仅能减低出血风险，且能够降低血小板输注所需的费用。ASH指南同时规定，在进行脑部手术时要求血小板计数不低于 $100 \times 10^9/L$ ，在其它侵入性操作或是创伤手术时要求血小板计数在 $50 \sim 100 \times 10^9/L$ 。

4.2 细胞因子

目前只有重组人促血小板生成素(rhTPO)和重组人白细胞介素11 (rhIL-11) 被我国食品药品监督管理局(SFDA)批准用于此适应症。

4.2.1 重组人血小板生成素(rhTPO)：

促血小板生成剂

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)TPO是调节巨核细胞和血小板生成最重要的细胞因子。TPO与分布于巨核细胞及其祖细胞表面的受体(c-mpl)结合,特异性刺激巨核系祖细胞增殖分化,进而促进各阶段巨核细胞

成熟和血小板生成。体内天然的血小板生成素(TPO)可与巨核细胞的TPO受体(TPO-R)c-mpl结合,调节巨核细胞的分化和血小板的生成。第1代促血小板生成剂主要有2种,一种是在大肠杆菌中表达且经聚乙二醇(PEG)修饰的重组人巨核细胞生长和发育因子(PEG-rhMGDF)。由于PEG-rHuMGDF I/II期临床试验发现给药后可产生与内源性TPO起交叉反应的中性抗体,从而导致持久血小板减少,在美国已停止进行PEG-rhMGDF的临床试验。另一种是在中国仓鼠卵巢细胞中表达的全长糖基化的(Recombinant human thrombopoietin, rhTPO)。rhTPO在美国完成I/II期临床试验后,由于多种原因,后续的临床试验驻足不前。目前全球仅有沈阳三生制药有限公司生产的rhTPO在II期及III期临床试验中证实治疗化疗后血小板减少疗效安全可靠,已获得CFDA的批准在中国上市。该重组人血小板生成素是由中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达,经提纯而制成的全长糖基化rhTPO,是我国自主研发的国家一类新药。

第2代促血小板生成剂为TPO受体激动剂Romiplostim(罗米司汀)和Eltrombopag(艾曲波帕)。2008年8月,美国FDA批准Amgen公司的罗米司汀(Romiplostim, AMG531)上市,用于治疗经糖皮质激素类药物、免疫球蛋白或脾切除术治疗无效的慢性ITP患者,罗米司汀只能用于血小板减少症出血危险增加的ITP患者。严重不良事件有可逆性骨髓网硬蛋白沉积、抗AMG-531的中性抗体,更长期的安全性和有效性结果尚在进一步观察中。目前尚无肿瘤相关的小血小板减少症的适应症。2008年11月美国FDA批准葛兰素史克公司的eltrombopag片(Promacta)上市,用于治疗经糖皮质激素类药物、免疫球蛋白治疗无效或脾切除术后慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)患者的血小板减少。TPO受体激动剂的潜在风险包括骨髓网状形成和长期治疗骨髓纤维化过程中血小板过度增加导致血栓形成的风险。FDA将艾曲波帕肝毒性风险引为黑框警示。随机对照的临床研究还发现,艾曲波帕停药后,增加血小板减少和出血的风险。严重血小板减少导致严重出血事件的患者,在艾曲波帕停药后一个月内,需要使用支持ITP药物。尽管做为TPO受体激动剂,罗米司汀和艾曲波帕能促进血小板升高,但CFDA尚未批准罗米司汀和艾曲波帕用于治疗肿瘤相关的小血小板减少症。目前CFDA批准治疗肿瘤相关的小血小板减少症的药物只有rhIL-11和rhTPO。

重组人血小板生成素临床研究结果

基础研究显示, rhTPO在化疗环境下对于巨核细胞有明显的保护作用。M Osada等^[4]研究显示, 将巨核细胞移开血清环境以后, 随着时间的推移, 凋亡率明显上升, 存活率明显下降。但随着rhTPO加入以后, 相对于前者, 凋亡率明显下降, 细胞存活率明显上升。说明rhTPO具有减轻巨核细胞凋亡, 促进巨核细胞存活的作用。焦顺昌等^[26]将巨核细胞放入化疗药物环境进行培养, 同时将一部分样本加入rhTPO进行对照。结果显示加入rhTPO后化疗药的半数抑制浓度显著高于对照组, 表明巨核细胞在rhTPO的保护下, 能够增加对化疗药物的耐受性。

由中国医学科学院北京协和医院报告II期及III期临床试验^[27]表明: rhTPO可减轻肺癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌和卵巢癌等实体肿瘤患者接受化疗后血小板下降的程度和缩短血小板减少的持续时间。用药周期和对照周期应用相同的化疗方案后血小板计数下降的最低值有明显差异($66.5 \pm 41.3 \times 10^9/L$ 比 $55.0 \pm 27.4 \times 10^9/L$, $P=0.001$), 化疗后血小板计数恢复后的最高值, 用药周期($266.0 \pm 126.7 \times 10^9/L$)显著高于对照周期($146.2 \pm 56.9 \times 10^9/L$), $P<0.001$ 。用药周期血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 的持续时间(2.1 ± 3.5 天)短于对照周期(3.0 ± 4.6 天)。用药周期化疗后血小板恢复至 $\geq 75 \times 10^9/L$ 和 $\geq 100 \times 10^9/L$ 所需天数均明显短于对照周期($P<0.001$)。用药周期血小板计数恢复的速度和程度均明显高于对照周期。用药周期化疗后血小板输注次数及数量明显少于对照周期。实验室检查结果表明rhTPO对血小板形态和血小板聚集功能、肝肾等脏器的功能无显著影响。上市后的一些临床研究也显示出相同或相似的效果^[28-30]。

Vadhan-Raj S^[31]等研究显示, 单次给予rhTPO后绝大部分受试者在给药4天后血小板开始升高, 12天达到峰值。赵永强等^[32]的研究也显示出同样的结果, 血小板升高的峰值出现在用药后10-14天。rhTPO对预防和治疗肿瘤化疗所致血小板减少症有效, Vadhan-Raj S^[33]等的研究显示在化疗第2、4、6、9日给予rhTPO 1.2 ug/kg 皮下注射, 与对照组比较能够显著升高化疗后血小板最低值($38 \pm 10 \times 10^9/L$ vs $17 \pm 6 \times 10^9/L$, $p=0.009$), 减少血小板输注(91%vs36%, $p=0.041$)。

重组人血小板生成素用药时机研究

重组人血小板生成素用药时机研究

进一步研究显示,优化用药时机可以提高rhTPO的疗效。Vadhan-Raj S等^[34]将接受多柔比星和异环磷酰胺(AI方案)治疗的肉瘤患者(n=66)分为11组,每组6人,分别在不同的时间使用rhTPO,最后发现在化疗第-5、-3、-1、+4天用药组比其他给药组更能纠正血小板的最低点,这可能与AI方案造成的血小板最低值出现较早-大约在第12天左右有关。陆舜等^[35]对接受吉西他滨加卡铂/顺铂(GC/GP)化疗的肺癌患者采用化疗后第2、4、6、9日使用rhTPO治疗也取得了较好的疗效。考虑与rhTPO升高血小板的峰值在用药后10-14天出现有关,如果能够确定血小板最低值出现时间,则提前10-14天开始使用更能纠正血小板的最低点。Vadhan-Raj S等^[2]认为rhTPO给药时机安排取决于化疗方案的长短和血小板最低值出现的时间;对于短程的化疗方案和/或延迟的血小板最低值,采用化疗后给予rhTPO就足够了,但对于长程化疗方案和/或较早出现的血小板最低值,需要化疗前开始和联合化疗后使用rhTPO,才能有效提高血小板最低值。

重组人血小板生成素安全性研究

rhTPO临床研究显示,至今尚未发现TPO中和性抗体。Vadhan-Raj S^[31]对29例患者进行持续跟踪,仅1例出现一过性低滴度的非中和性抗体。基因泰克公司对400例患者进行跟踪,也没有TPO中和性抗体出现^[36]。国内特比澳已发表的研究^[27,32,37]中有154例监测了TPO抗体,发生率为3.25%(5/154),均为一过性低滴度非中和性抗体,没有发现TPO中和性抗体。分析原因,可能与以下因素有关:(1)、rhTPO结构与内源性TPO结构基本一致,免疫原性弱;(2)、PEG-rhMGDF是截断分子,暴露出的梭基端免疫原性较强;(3)、PEG-rhMGDF的丝氨酸未连接糖基,改变了其免疫原性。rhTPO在国内临床应用8年,未观察到具有中和作用的抗TPO抗体。

rhTPO上市后对1153例患者进行安全性评价,不良事件总发生率为3.90%,主要表现为乏力(0.78%)、发热(0.61%)和转氨酶升高(0.52%);不良反应总发生率为0.69%(8/1153),即发热和乏力各2例,皮疹、和肌肉酸痛、双下肢水肿和头晕各1例。大多数不良事件均为1~2级。

重组人血小板生成素用药方法

rhTPO说明书推荐用药方法:恶性实体肿瘤化疗时,预计药物剂量可能引起血小板减少及诱发出血且需要升高血小板时,可于给药结束后6-24小时皮下注射本品,剂量为每日每公斤体重300U,每日1次,连续应用14天;用药过程中待血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 以上,或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时即停用。

4.2.2重组人白细胞介素11(rhIL-11):

白细胞介素11(Interleukin-11, IL-11)由人类骨髓基质细胞(成纤维细胞)及间质细胞分泌产生。1990年,Paul等^[38]首先在灵长类骨髓基质永生细胞系Pu-34中发现IL-11可以促进血细胞生长。随后,动物实验证实^[39]:小鼠和非人灵长类动物中,IL-11可以使外周血小板数目增多,同时使网织红细胞和白细胞数目增加。

重组人IL-11(rhIL-11)是通过基因工程技术在大肠杆菌中通过DNA重组方法产生的。研究^[40]证实:rhIL-11可以刺激造血祖细胞(巨核细胞、粒-巨噬细胞、红系细胞)的成熟分化,具有促进造血、抑制自身免疫、抗炎(抑制TNF、IL-1b、IL-6、IL-12等多种细胞因子)及保护粘膜上皮等作用。临床前研究表明,在rhIL-11作用下,体内发育成熟的巨核细胞在超微结构上是正常的,形成血小板在形态、功能和寿命方面也与正常血小板相同。

重组人白细胞介素11临床研究结果

由中国医学科学院肿瘤医院报告I期及II期临床试验^[41]表明:rhIL-11治疗化疗周期中血小板最低值和化疗第21天血小板值分别是安慰剂对照组的3.04倍和2.43倍。治疗剂量rhIL-11可以减少重度血小板减少症的发生,缩短其持续时间,回升血小板作用维持时间较长,且用药前、用药中、用药后肝肾功能及各项凝血功能指标均无明显影响,临床上未发现高凝状态。所出现的不良反应为注射部位疼痛、红肿、硬结、结膜充血、水肿、心悸和乏力等。

孙丽美等^[42]研究发现:34例患者在化疗后,第1周期血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时,给予rhIL-11治疗,25ug/kg/d,皮下注射,PLT $< 50 \times 10^9/L$ 的持续时间为10天, rhIL-11使用时间为12天。第2周期,

32例患者出现血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 或有出血倾向,继续使用rhIL-11,剂量和用法同第1周期。第2周期血小板最低值较第1周期有升高,最低值为 $41 \times 10^9/L$, $PLT < 50 \times 10^9/L$ 的持续时间为5天,rhIL-11使用时间为6天。同一患者各周期化疗方案和剂量强度相同的情况下,第2周期应用rhIL-11的天数明显少于第1周期,第2周期化疗后 PLT 计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的平均持续天数亦明显短于第1周期。rhIL-11促进骨髓 PLT 生成、加速 PLT 数量恢复的作用持续时间较长,停药后部分患者的 PLT 计数仍继续上升,并达到较高水平,提高了骨髓对后续化疗的耐受性。

重组人白细胞介素11安全性研究

rhIL-11临床上常见不良反应为注射部位疼痛、红肿、硬结、结膜充血、水肿、心悸、乏力等^[43],在治疗中发生水肿约占20%。心律失常约占15%。水肿的发生机制是由于注射rhIL-11后导致的钠潴留,由于体液潴留导致血容量增加可诱发房性心律失常,必要时可口服排钠利尿剂治疗。

另外,rhIL-11在肾功能受损患者须减量使用,在老年患者,尤其有心脏病史者慎用^[1];NEUMEGA说明书^[44]及ONS(Oncology Nursing Society,美国肿瘤护理学会)指南^[45]重点提示:对于既往有体液潴留、充血性心功能衰竭、房性心律不齐或冠状动脉疾病史、使用蒽环类药物的患者,尤其是老年患者,使用rhIL-11应慎重。蒽环类药物^[46-47]广泛地用于治疗血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤,蒽环类药物可以引起脱发、骨髓抑制和心脏毒性等毒副反应。给予蒽环类药物后的前几年中超过50%的患者发生左心室组织和功能亚临床心脏超声变化,比如后负荷的增加或收缩能力的下降。大多数患者在蒽环类给药后可较快地发生了心肌损伤,而且随着时间的延长损伤愈明显。因此对于蒽环类药物引起的骨髓抑制,rhIL-11应慎用。

重组人白细胞介素11用药方法

rhIL-11的用药方法^[1]:推荐剂量为25~50 $\mu g/kg$ 体重,皮下注射1次/d,至少连用7~10 d。至化疗抑制作用消失并血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或至血小板较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 以上时停药。在下一周期化疗开始前2d及化疗中不得用药。

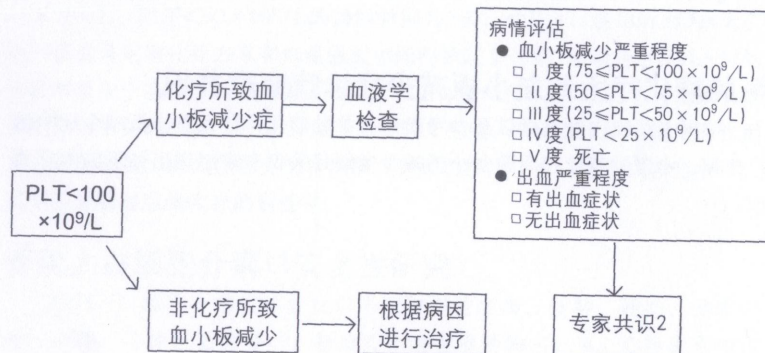
5 肿瘤相关血栓的预防

参考2010版《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞的预防与治疗专家共识》^[48]。

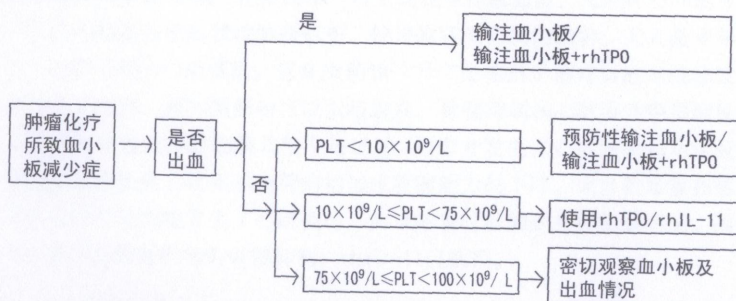
6 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗专家共识

根据上述国内外文献以及参考国外有关肿瘤化疗所致血小板减少症的治疗共识,中国肿瘤化疗所致血小板减少症治疗共识专家组提出如下的治疗共识:

6.1 共识1—肿瘤化疗所致血小板减少症的诊断及评估

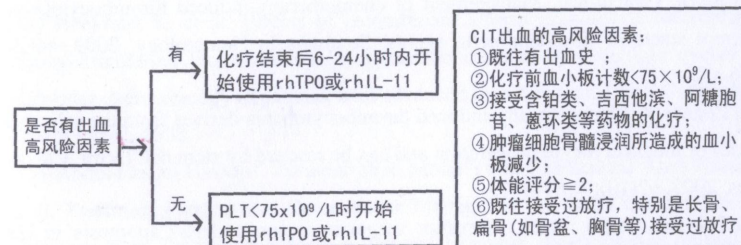


6.2 共识2—肿瘤化疗所致血小板减少症的治疗



- 注：1、血小板生长因子停药指征：血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 或至血小板较用药前升高 $50 \times 10^9/\text{L}$ 。
 2、需做手术者，应根据需要使用血小板生长因子，提高血小板到需要的水平。如 $100 \times 10^9/\text{L} < \text{PLT} < 75 \times 10^9/\text{L}$ 无出血者，需使用 rhTPO/rhIL-11 以达手术要求。
 3、rhIL-11 在肾功能受损患者须减量使用。萘环类药物引起的骨髓抑制，rhIL-11 应慎用。
 4、对于既往有体液潴留、充血性心力衰竭、房性心律不齐或冠状动脉疾病史的患者，尤其是老年患者，rhIL-11 不推荐使用。

6.3 共识3—肿瘤化疗所致血小板减少症的预防



- 注：1、二级预防用药是针对上一周期化疗后发生过严重血小板降低或有出血风险高的患者，为预防下一个化疗周期再发生严重血小板减少或出血，而预防应用血小板生长因子以保证化疗顺利进行的方法。
 2、对于上一周期血小板最低值小于 $50 \times 10^9/\text{L}$ ，已知血小板最低值出现时间者，可在血小板最低值出现的前10-14天注射 rhTPO， $300 \text{U}/\text{kg}$ ，每日或隔日1次，连续7-10天。
 3、rhTPO 最佳用药时机需要进一步探讨和尝试。对于采用 GC/GP 方案上一周期血小板最低值小于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 者，可以在本周化疗第2、4、6、9日使用 rhTPO， $300 \text{U}/\text{kg}$ 次。

参考文献

- [1] 马军. 重组人白细胞介素11在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(12): 948-950.
- [2] Saroj Vadhan-Raj. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia current status of thrombopoietic agents. *Seminars in Hematology*. 2009, 46(2): s26-s32.
- [3] Zeuner. A Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor. *Cancer Res*. 2007, 67(10): 4767-4773.
- [4] Mizuho Osada, et al. Immature megakaryocytes undergo apoptosis in the absence of thrombopoietin. *Experimental Hematology* 27, 1999: 131-138.
- [5] Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1996, 10: 431-455.
- [6] Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4): 1137-46.
- [7] Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood*. 2002;100: 3457-69.
- [8] M A Shipp et al. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol*. 1995;13(12) : 2916-2923.
- [9] Langer CJ, et al. Gemcitabine and Carboplatin in Combination: An Update of Phase I and Phase II Studies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars Oncology*. 1999;26:12-18.
- [10] 纪国超, 李志春, 杨晓哲. 大剂量甲氯蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病的毒副作用, 临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(11): 120-121.
- [11] 马金兰, 杨郡, 刘毅. 长春瑞滨临床不良反应分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(13): 3272-3273.

- [12] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 340.
- [13] 江倩, 陈珊珊, 江滨, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗Ph阳性慢性髓性白血病慢性期引起的血细胞减少与遗传学疗效的关系[J], 北京大学学报(医学版), 2003, 35(2): 136-140.
- [14] Hoekman K, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelosuppression induced by multiple cycles of high-dose chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1546-1553.
- [15] Abdul Rasool Hassan1, Zuraidah Binti Mohd Yusoff, Mohamed Azmi Hassali, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Management of Solid Cancer Patients Suffering from Thrombocytopenia in Penang Hospital. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2011, 12,:2841-2845.
- [16] Ying Wu, Suresh Aravind, Gayatri Ranganathan, et al. Anemia and Thrombocytopenia in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Tumors: A Descriptive Study of a Large Outpatient Oncology Practice Database, 2000-2007. *Clinical Therapeutics*, 2009, 31,:2416-2432.
- [17] 武迎磊, 崔向丽, 赵志刚, 等. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制的预防及治疗, 药物警戒, 2010, 7(14): 30-36.
- [18] Anna Hitron. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *J Oncol Pharm Practice*. 2011.17(4):312-9.
- [19] Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332:901-6.
- [20] Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* ,2000;36 Suppl 1:S11-4.
- [21] Elting LS, et al. Cost of chemotherapy-induced thrombocytopenia among patients with lymphoma or solid tumors. *Cancer*. 2003;97:1541-50.
- [22] CTCAE v4.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0 (2009) : http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.

[23] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19:1519-38.

[24] 中华人民共和国卫生部. 临床输血技术指南——内科输血指南. 中国临床医生. 2001, 29(3): 29-30.

[25] 王芳. 基于循证医学的血小板输注指南——2007年美国ASH血小板输注指南介绍. 内科急危重症杂志. 2008.14(2): 109-112.

[26] 李自健. TP0对M07e细胞的影响作用探究, 军医进修学院研究生学位论文, 2010.

[27] 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 等. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床实验[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26: 437-441.

[28] 王妍, 马怀幸, 刘天舒. 重组人血小板生成素治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的荟萃分析, 循证医学, 2013, 13(4): 225-229.

[29] 要国华, 覃鹏飞, 谭获, 等. 重组人血小板生成素治疗肺癌患者同步放疗、化疗后血小板减少的临床观察, 吉林医学, 2013: 2865-2866.

[30] 任铁军, 郭万里, 倪明立. 重组人血小板生成素预防化疗所致血小板减少的临床观察. 肿瘤基础与临, 2012, 25 (8) : 333-335.

[31] Saroj Vadhan-Raj, et al. Stimulation of Megakaryocyte and Platelet Production by a Single Dose of Recombinant Human Thrombopoietin in Patients with Cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1997. 126(9): 673-681

[32] 赵永强 姜杰玲 焦力, 等. 重组人血小板生成素临床耐受性试验. 中华医学杂志, 2001, 81(4): 1508-1511.

[33] Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C, et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med*. 2000, 132:364-368.

[34] Saroj Vadhan-Raj, Importance of Predosing of Recombinant Human

Thrombopoietin to Reduce Chemotherapy-Induced Early Thrombocytopenia. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21(16): p 3158-3167.

[35] 徐云华, 成柏君, 陆舜, 等. 短程间歇预防性给予重组人血小板生成素治疗肺癌化疗诱导的严重血小板减少的疗效, 中华肿瘤杂志, 2011, 33(5): 395-399.

[36] David J. Kuter. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *blood*. 2001. 98(12): 3241-3248.

[37] 华宝来, 赵永强, 朱铁楠, 等. 血小板减少患者皮下注射重组人血小板生成素后抗体生成的动态监测. 血栓与止血学, 2005, 11(2): 59-61.

[38] Paul SR, Bennett F, Calvetti JA, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990. 87(19): 7512-6.

[39] Saitoh M, Taguchi K, Momose K, et al. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing lewis lung carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002, 49(2): 161-166.

[40] 方静, 张荣艳, 肖承京. 白细胞介素11的细胞生物学作用及防治疾病的研究进展. 实用临床医学, 2005, 6(8): 150-152.

[41] 储大同, 徐兵河, 宋三泰, 等. 重组人白细胞介素-11对化疗引起骨髓抑制肿瘤病人的促血小板生成作用. 中国实验血液学杂志, 2001, 9(4): 314-317.

[42] 黎莉, 徐从高, 王秀问, 等. 重组人白细胞介素-11治疗化疗所致血小板减少症的疗效和机制. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(6): 377-379.

[43] 宋丽楠, 刘巍. 化疗后血小板减少症的治疗进展. 现代肿瘤医学. 2007, 15(2): 281-283.

[44] NEUMEGA®

[45] Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice, Third Edition. ONCOLOGY NURSING SOCIETY. interleukin-11 (IL-11), xiii, 61t, 142-143.

[46] 蒺环类药物心脏毒性防治指南(2013年版), 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10): 925-934.

- [47] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23:2629-2636.
- [48] 《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞的预防与治疗专家共识》. 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 (CSCO) 颁布(2010).