

肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015—2016版)

中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会

DOI: 10.7504/nk2015100202 中图分类号: R730 文献标识码: A

关键词: 肿瘤相关性贫血; 促红细胞生成素

Clinical guidelines on tumor associated anemia (Version 2015-2016). Expert Committee on Tumor-associated Anemia of Chinese Society of Clinical Oncology

Keywords: cancer related anemia; erythropoietin

随着中国医学界对于肿瘤相关性贫血 (cancer related anemia, CRA) 的逐渐重视,《肿瘤相关性贫血临床实践指南》也于今年更新到 2015—2016 版。从 2011—2012 版的《肿瘤相关性贫血临床实践中国专家共识》开始,本指南已经更新过了 4 个版本。

从今年指南的更新之处可以看出,中国临床肿瘤学会 (CSCO) 组织对于输血的铁过载问题、促红细胞生成素 (EPO) 对于肿瘤细胞的刺激问题、癌症的治愈以及姑息问题越来越与中国国情以及临床现实贴近。由于中国的 CRA 患者人群极其庞大,而又与其矛盾的是血源紧张、输血感染等严重问题与之并存。故需要找到一个比较好的平衡点来调整临床供求之间、患者获益以及风险之间的矛盾。

以往版本的指南发布以后,受到了各级临床科研人员的踊跃反馈。其中也不乏一些比较尖锐和实际的问题。比如,患者输血引起铁过载怎么办? EPO 究竟会不会刺激肿瘤细胞生长? EPO 是否增加静脉血栓的危险? 肿瘤患者治疗贫血的目标值到底是什么等。CRA 治疗委员会的专家们为此听取了各级临床医生的充分意见,查阅了国内外大量的文献,根据中国的临床实践,尽量在此版本指南中回答这些实际的问题。

1 前言

CRA 是恶性肿瘤常见的伴随疾病之一。CRA 产生可以由多种因素引起,归纳起来主要包括肿瘤方面的因素 (如失血、溶血、骨髓受侵犯) 或针对肿

瘤治疗方面的因素 (如化疗的骨髓抑制作用、肿瘤放射治疗等) 两个方面。

2 CRA 概述

2.1 CRA 的分级和分类 贫血是指外周血中单位容积内红细胞 (RBC) 数减少或血红蛋白 (Hb) 浓度减低,致使机体不能对周围组织细胞充分供氧的疾病。CRA 主要是指肿瘤患者在其疾病的发展过程中以及治疗过程中发生的贫血。CRA 发生的原因是多方面的,包括肿瘤本身所致、机体的营养吸收障碍以及肿瘤患者接受长期、多种治疗所致。

2.1.1 按照贫血严重程度分级 按照贫血的严重程度分级,目前国际上贫血的诊断分级标准主要有 2 个,分别是美国国立癌症研究所 (national cancer institute, NCI) 和世界卫生组织 (world health organization, WHO) 贫血分级标准^[1]。欧美国家大多采用 NCI 贫血分级标准。两者的主要区别在于对轻中度贫血的分级上略有差别。国内也根据临床实践和治疗方法进行了分类 (表 1)^[2]。指南基本上采用 NCI 分类方式^[3]。

2.1.2 按照 CRA 的形成原因进行分类

2.1.2.1 非化疗相关 CRA 肿瘤相关的出血、肿瘤侵犯骨髓、肿瘤引起的营养不良、铁代谢异常、肾脏功能损伤以及肿瘤相关的各细胞因子对骨髓造血功能的影响都会引起 CRA。多数情况下这种类型的贫血是低增生性、正常红细胞性、正色素性、血清铁和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 降低,而血清铁蛋白 (SF) 正常或升高。

通信作者: 马军, 电子信箱: zhouyi126@sina.com

表 1 肿瘤贫血严重程度分级 (g/L)

	血红蛋白 ¹⁾	血红蛋白 ²⁾	血红蛋白 ³⁾
0级(正常)	正常值	≥ 110	正常值
1级(轻度)	100~<正常值	95~<11	90~<正常值
2级(中度)	80~<100	80~95	60~<90
3级(重度)	65~<80	65~<80	30~<60
4级(极重度)	<65	<65	<30

注: 1) 为美国国立癌症研究所标准; 2) 为世界卫生组织标准; 3) 为中国标准。正常值男性为 >120 g/L, 女性 >110 g/L

近年来,肿瘤本身所致的肿瘤相关性炎症越来越引起重视。肿瘤相关性炎症会加大释放炎性细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)-1、 γ 干扰素(γ -IFN)],上述因子不仅能够抑制EPO的生成,而且能够抑制储存铁的释放和红系祖细胞的增殖,特别是炎症细胞因子导致了铁调素的升高,铁调素是一种阻碍铁(在网状内皮系统内与巨噬细胞结合)释放至其转运子-转铁蛋白的分子,最终结果就是造血系统对贫血反应迟钝。炎症引起的贫血在临床检查上,往往没有特异性,无法辨别引起贫血的特异性原因。故在临床实践上,在排除了所有引起贫血的显著原因以后,要重点考虑是否由炎症引起的贫血。

2.1.2.2 化疗导致的CRA 骨髓抑制是肿瘤化疗和放疗的常见不良反应。细胞毒性药物尤其铂类药物广泛使用是CRA的一个重要因素,新的化疗药物的开发及其之间的联合应用使贫血问题在临床上日渐突出。这些药物能促进红系细胞凋亡,同时还能造成肾脏损害,损伤肾小管细胞导致内源性EPO减少而引起贫血。

2.2 CRA的流行病学情况 CRA的发生包括不同贫血程度患者的分布比例、贫血在不同瘤种间的分布情况、贫血在不同疾病分期和疾病状态中的分布情况以及贫血在接受不同抗肿瘤措施治疗患者中的分布情况等,均存在着地区和人种之间的差异。因此,通过流行病学的调查来了解这些差异,进而针对不同地区、人种、疾病的类型采取不同的治疗手段是非常有意义的工作。目前在欧洲、澳大利亚和我国均开展了有关CRA的流行病学调查。

2.2.1 2004年欧洲肿瘤贫血调查 结果显示,肿瘤患者的贫血发病率为53.7%(Hb<100 g/L,15.2%),其中38.9%的患者得到抗贫血的治疗(17.4%接受

EPO治疗;14.9%接受输血治疗;6.5%接受口服铁剂治疗)。患者开始接受抗贫血治疗时的平均Hb为97 g/L。此研究表明,肿瘤患者贫血的发生率是很高的。贫血与低体能状态有明显关系,同时有许多贫血患者未得到治疗^[4]。

2.2.2 2009年中国CRA调查 我国贫血患者比例和欧洲调查结果相似,轻度贫血患者比例(21.3%)较欧洲稍低(29.3%),但是重度贫血患者比例(6.6%)较欧洲高(1.3%)。中国CRA调查初步结果显示在实体肿瘤中,女性患者贫血比例(41.4%)高于男性(34.3%),差异具有统计学意义。其中胃癌患者重度贫血的比例最高,与其他瘤种比较,差异均有统计学意义。各瘤种有相似的贫血程度分布。有完整的化疗和贫血状况记录患者共435例,对这部分患者贫血状况随化疗周期的变化进行分析发现,在基线期无贫血患者比例为64.4%,贫血患者35.6%,随着化疗的开展,贫血患者比例逐渐增加,到化疗第4周期后,贫血患者比例达到66.0%,而无贫血患者仅34.0%。这一结果与2004欧洲贫血调查相似。

2.2.3 2012年中国CRA调查 该研究在全国各省市90多家具有肿瘤诊疗资质的各级医院中纳入成人恶性肿瘤患者,通过回顾患者病史和填写贫血调查表格,对国内各类型肿瘤的基本分布、CRA的流行病学及贫血的治疗情况进行了研究。共有7972例肿瘤患者有Hb记录,平均Hb为(114.48±19.64) g/L,CRA发生率为60.83%,其中轻度贫血40.84%,中度贫血15.67%,重度贫血3.47%,极重度贫血0.84%(表2)。

表 2 不同贫血程度的分布

贫血分级	血红蛋白(g/L)
0级	132.81±10.56
1级	110.61±5.88
2级	91.51±5.36
3级	73.578±3.89
4级	46.28±21.58
平均	114.48±19.64

不同肿瘤分期的贫血分布:虽然不同肿瘤分期的贫血发病率存在差异,但无论哪一期肿瘤,各级贫血的Hb情况均是递减的。I~IV期均以轻度贫血为主,其中IV期肿瘤患者,中度贫血(18.88%)更为显著。在4级贫血的分布上,各分期的肿瘤患者比

例较平均。不同类型肿瘤的贫血分布:贫血发病率因恶性肿瘤原发部位不同而有差异,上消化道癌伴贫血发生率最高(66.99%),其次是乳腺癌(64.29%)、肺癌(60.38%)。总体而言,1级和2级贫血在各类CRA发生率中所占比重最大,为50%~60%。

不同抗肿瘤疗法的贫血分布:化疗患者贫血比例略高于放疗患者,但差异无统计学意义(63.4%对60.0%, $P=0.936$)。虽然化疗引起的患者贫血在1~4级贫血比例相对于放疗多,但二者差别均不大,因此放疗引起的贫血也应该引起足够的重视。

2.3 CRA 的临床表现 CRA 的患病率为10%~40%,并且CRA与其他类型的贫血是有区别的。首先,任何程度的贫血,CRA患者较缺铁性贫血患者的内源性EPO水平相对或者绝对不足^[5]。其次,肿瘤患者Hb和EPO之间的反馈调节减弱,在接受化疗的患者中这种关系更明显。再次,肿瘤患者可能更容易出现贫血症状,即肿瘤患者在较高Hb值时就会表现出症状,而非肿瘤患者在低Hb值才表现出症状。

2.3.1 CRA 与患者生活质量的关系 CRA与患者生活质量的关系密切。目前多个研究证实,CRA和乏力是导致肿瘤患者生活质量(QoL)下降的一个重要因素^[6-7]。另一方面,多个临床研究也发现对于已经出现贫血的患者,经过治疗贫血改善后患者的生活质量也随之改善。

2.3.2 CRA 与乏氧和抗肿瘤治疗的关系 CRA会加剧肿瘤乏氧。越来越多的证据表明,乏氧不仅产生影响肿瘤播散的蛋白质组学改变,导致肿瘤恶性进展,同时乏氧也会影响多种抗肿瘤治疗的效果,从而影响肿瘤患者的预后。乏氧诱导蛋白质组和基因组的改变,有可能对放射抗拒有明显的影 响,这一过程是通过增加热休克蛋白的水平,或是通过减少能够降低肿瘤凋亡潜力或增加增强增殖潜力相关的细胞数量实现的。而这两者和放射抗拒皆有联系。肿瘤在氧分压低于3.33~3.99 kPa时,放射敏感性明显下降。乏氧也可以导致肿瘤细胞对化疗药物的耐药,例如抑制细胞增殖,乏氧导致药物细胞毒性下降和组织酸中毒,并伴随糖酵解率增高。而且,乏氧应激蛋白和凋亡潜能缺失也能产生对化疗药物耐药^[8]。

3 CRA 的治疗

3.1 输血治疗 多年来,输注全血或红细胞是治疗CRA的主要方式,其主要优点是可以迅速升高Hb

浓度、可用于EPO治疗无效的患者(表3)。然而,输血治疗CRA的缺点也比较多。首先,反复多次输血时更易引起过敏反应、急性溶血反应、同种异体免疫反应、输血后心源性肺水肿。其次,20世纪80年代输血性病毒感染引起关注,虽然筛选和相关技术已取得重大进展,输血安全与过去相比已得到明显改善,但输血仍然存在病毒感染的风险,输血后肝炎是输血后常见传染病之一,发生率居输血相关疾病之首。我国属肝炎高发区,输血后肝炎是临床输血治疗面临的严峻问题。流行病学资料显示,义务献血者人群乙肝检出率在10%左右,抗-HCV检出率在2%左右^[9]。最后,尽管输血后Hb浓度迅速升高,但恶性肿瘤的持续存在或具有细胞毒性的化疗药物引起患者的红细胞生成反应依然钝化,Hb很快降至输血前水平,因此治疗过程中Hb的波动较大,维持时间短。

表3 红细胞输注治疗肿瘤相关性贫血

优点	起效快;可用于促红细胞生成素(EPO)无效的患者
缺点	过敏的危险性;感染的危险性;免疫抑制;血容量增大(充血性心衰);铁负荷过重;血栓风险

综上所述,在CRA的患者的Hb水平明显下降至70 g/L或80 g/L之前,原则上不应考虑输血治疗。而当Hb<60 g/L或临床急需纠正缺氧状态时,或对EPO治疗无效的慢性症状性贫血以及在没有时间和机会接受EPO治疗的严重贫血可考虑输血治疗。

3.2 输血引起的铁过载问题 输血引起的铁过载问题在近年来越来越受到重视。铁过载(iron overload)又称铁负荷过多,是指由于铁的供给超过铁的需要,而引起体内总铁量过多,广泛沉积于人体一些器官和组织的实质细胞,常伴有纤维组织显著增生,导致多器官功能损害。

3.2.1 铁过载的诊断标准 国际上对铁过载的诊断标准尚未统一。欧美国家采用SF>1000 $\mu\text{g/L}$ 。在排除了活动性炎症、肝病、溶血和酗酒等因素的影响后,SF>1000 $\mu\text{g/L}$ 诊断为铁过载。

3.2.2 铁过载的实验室检查 (1)肝活检检测肝铁浓度:肝穿刺活检测定肝铁浓度是评价机体铁负荷状况的金标准。(2)SF和TSAT:SF具有简单易行、相对便宜且可重复检测的特点,是诊断铁过载和监测祛铁治疗疗效的首选方法。(3)MRI:测定心脏T2+和肝脏R2值。

3.2.3 铁过载的治疗 药物治疗是铁过载的首选并且最主要的方法。临床上最常用的是铁螯合剂治疗。理论上,铁螯合剂能选择性地结合多余的铁并促进铁排泄。降低患者铁负荷。临床主要3种铁螯合剂:祛铁胺(DFO)、祛铁酮(DFP)和地拉罗司(DFX)。治疗前及药物治疗期间实验室检查:在祛铁治疗前,应进行以下检查:眼科检查(裂隙灯检查、视网膜和角膜检查);听力检查;全血细胞计数;血肌酐(服用DFX的患者)。

祛铁治疗患者的常规随访应包括以下方面:前3个月内每月1次临床随访,随后每3个月1次;SF、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、肝功能、血肌酐、血糖应每3个月检测1次;尿蛋白分析每月1次(服用DFX者);每年1次听力测试和眼科检查评估;二维超声心动图检查。

3.3 EPO 治疗 从20世纪90年代开始EPO类药物(ESA)治疗成为治疗CRA的最重要方法。EPO是临床上最常用也是研究最多的ESA。EPO治疗的主要优点是符合正常生理、生活质量明显改善、可用于门诊患者以及耐受性好(表4)^[10]。

表4 促红细胞生成素治疗肿瘤相关性贫血

优点	治疗符合正常生理;可显著改善生活质量;可用于门诊患者;耐受性好
缺点	大约2/3患者有效;用药2~4周起效;在有些地区,可能成本比输血高;副作用;如果目标值不当,则有血栓危险

目前认为,EPO和输血均为治疗肿瘤患者贫血的主要手段,但是,EPO治疗的主要目标是减少输血。很多循证医学资料提示,EPO治疗贫血能改善生活质量,使输血需求下降。

3.4 EPO 治疗与输血治疗对肿瘤患者的风险与效益

3.4.1 EPO 预防化疗导致贫血的BEST研究 BEST研究是一项随机、安慰剂对照的临床研究,共入组939例转移性乳腺癌患者($Hb \geq 130$ g/L)。Hb目标值为120~140 g/L。结果显示,1年存活率EPO组为70%,安慰剂组为76%($P=0.017$),EPO组在前4个月死亡风险增加;疾病进展EPO组为6%,安慰剂组为3%;血栓形成EPO组为1%,安慰剂组为0.2%。该研究的女性转移性乳腺癌患者中绝大多数在治疗初始时无贫血,通过使用EPO,维持高Hb水平,但可能导致生存期下降^[6]。

对于该项研究,也有其他的研究者提出质疑。例如治疗组和对照组患者的特征不平衡,在BEST

研究中,治疗组与对照组功能状态(PS)评分 >0 的比例分别为68%对52%;Ⅲ和Ⅳ期患者的比例分别为42%对37%。该研究中EPO预防性使用($Hb < 120 \sim 130$ g/L)使Hb的水平升得太高(整个研究中治疗组59%的患者Hb维持在120~140 g/L),这可能是治疗组患者生存期较短的一个主要原因。

3.4.2 重组人红细胞生成刺激素和癌症患者的病死率:一项随机试验的荟萃分析 此荟萃分析发表于2009年5月的Lancet杂志上。在纳入的53项试验中,总计对13 933例癌症患者的数据进行了分析。分析结果显示,1530例患者在活动期研究阶段死亡,总计死亡4993例。红细胞生成刺激类药物增加了活动期研究阶段的病死率[汇总风险比(cHR) 1.17, 95%CI 1.06~1.30]和恶化总存活率(HR 1.06, 95%CI 1.00~1.12)^[7]。

但医学界对此荟萃分析的临床试验纳入标准存在着很大的质疑。其中,只有53%的试验有安慰剂对照;只有30%的试验有随机抽样步骤;只有70%的试验是已经完成的。在纳入的全部试验中,有4%的试验提前终止,有26%的试验尚未完成。由于以上的临床试验纳入偏差,将会直接导致整个荟萃分析的结果出现问题。

3.4.3 达依泊汀 α 治疗化疗导致的贫血患者的随机、双盲、安慰剂对照试验的单个患者层面数据汇总分析 此荟萃分析发表于2009年6月,分析的结果显示,达依泊汀 α 不会增加病死率($HR=0.97$, 95%CI 0.85~1.10),也不会对无进展生存时间($HR=0.93$, 95%CI 0.84~1.04)和疾病进展时间($HR=0.92$, 95%CI 0.82~1.03)产生影响。但如同预期的一样,达依泊汀 α 能增加血栓事件的风险($HR=1.57$, 95%CI 1.10~2.26)。总生存时间和无进展生存时间没有受到基础Hb水平的影响,而似乎Hb能达到 > 120 g/L或130 g/L的患者具有更长的总生存时间和无进展生存时间。同时,此荟萃分析还指出了上面2个荟萃分析所存在的问题:荟萃分析的临床研究纳入标准不严格,致使其存在许多无效病例数据,导致得出阴性结果^[11]。

3.4.4 EPO-ANE-3010研究 此研究是近年来关于ESA使用于乳腺癌合并贫血患者的规模最大,时间跨度最长的前瞻性研究^[12]。研究结果于2014-12-12圣安东尼奥乳腺癌研讨会上发布。本研究从2006年开始,直至2014年的数据发布为止。共有19个国家,2098例乳腺癌患者参与此临床试验。本研究

发现,似乎有个别患者在使用了 Epoetin Alfa 治疗贫血后,有加速肿瘤生长的迹象。但从统计分析上来看,差异不具有统计学意义。同时,对于实验组和对照组来看,总存活(overall survival, OS)差异也没有统计学意义^[12]。使用 Epoetin Alfa 的患者血栓发病率比对照组要高(2.5% 对 1.5%),但使用 Epoetin Alfa 的患者却比对照组有 50% 的程度上下降了血液输注率(11.4% 对 5.8%)。

本研究指出,乳腺癌患者在肿瘤本身或者由化疗引起的贫血治疗过程中,EPO 可以显著降低血液输注,但有轻微的血栓发生率的增加。从统计上来说,实验组和对照组 EPO 的肿瘤进展和 OS 时间差异无统计学意义。在临床实际治疗过程中,医生需要对于 EPO 给患者带来的获益以及风险进行评估。在可能的情况下,既要减少患者的输血,也要避免血栓事件的发生。

3.5 输血与病毒感染问题 中国的情况比较严重,输血导致病毒感染主要是病毒性肝炎,尤其是丙型肝炎病毒,这一情况应该值得关注^[13]。因此专家组认为,在权衡肿瘤生长和输血导致病毒性肝炎风险方面,作为治疗 CRA 的主要手段,在中国 EPO 的使用推荐等级应比欧美国家要高。

3.6 国内 CRA 的治疗现状 目前,中国 CRA 的治疗状况非常不乐观。根据 2012 年中国贫血调查报告结果显示,贫血是肿瘤患者不良预后危险因素之一,因此在抗肿瘤治疗过程中需重视及时纠正贫血,改善患者生存质量,进一步提高存活率。虽然不乐观的原因受多方面因素制约,但国内外对贫血患者治疗意识和重视程度的不同为根本因素,因此应加强 CRA 治疗的教育推广。

输注全血或红细胞多年来也广泛用于治疗 CRA。目前由于血源日趋紧张、临床用血的逐步规范以及输血治疗 CRA 利弊大于利,因此原则上不主张输血作为肿瘤患者纠正贫血的首选治疗手段,仅当 Hb<60 g/L 或临床急需纠正缺氧状态时可考虑输血治疗;或恶性肿瘤发生大出血(消化道出血、肺出血、肿瘤出血)造成的休克则要快速输血治疗抢救生命。对于明确有缺铁者,给予补充铁剂治疗,但由于恶性肿瘤贫血中有相当部分是铁利用障碍所致,此类贫血不能以输血或补铁的方式进行,可注射重组促红细胞生成素(rhEPO)纠正贫血。

3.7 EPO 治疗化疗相关性贫血的 Hb 初始值和目标值的问题 根据国内外相关指南的推荐,表 5 是

相关信息的汇总。在本指南中,根据中国的国情并经过 CSCO CRA 专家委员会的讨论,认为 EPO 治疗化疗相关性贫血的 Hb 初始值 ≤ 100 g/L;认为 EPO 治疗化疗相关性贫血的 Hb 目标值为 110~120 g/L。如果超过 120 g/L,则需要根据患者的个体情况减少 EPO 剂量或者停止使用 EPO。而原则上,Hb 低于 80 g/L 时,不建议肿瘤患者进行化疗治疗。

表 5 国外指南对于促红细胞生成素类药物(ESA)治疗化疗相关性贫血的血红蛋白(Hb)初始值和目标值的推荐

	Hb 初始值	Hb 目标值	铁剂补充
ASCO/ ASH	≤ 100 g/L	维持在 120 g/L	需要纠正铁缺乏。必要时使用 静脉铁剂来减少 ESA 的使用
NCCN	≤ 110 g/L	维持在 100~120 g/L	使用口服或者静脉铁剂。如果 使用 ESA,则补充静脉铁剂
EORTC	90~100 g/L	维持在 120 g/L	需要使用口服或者静脉铁剂来 纠正铁缺乏
ESMO	≤ 100 g/L	不应超过 120 g/L	需要纠正铁缺乏

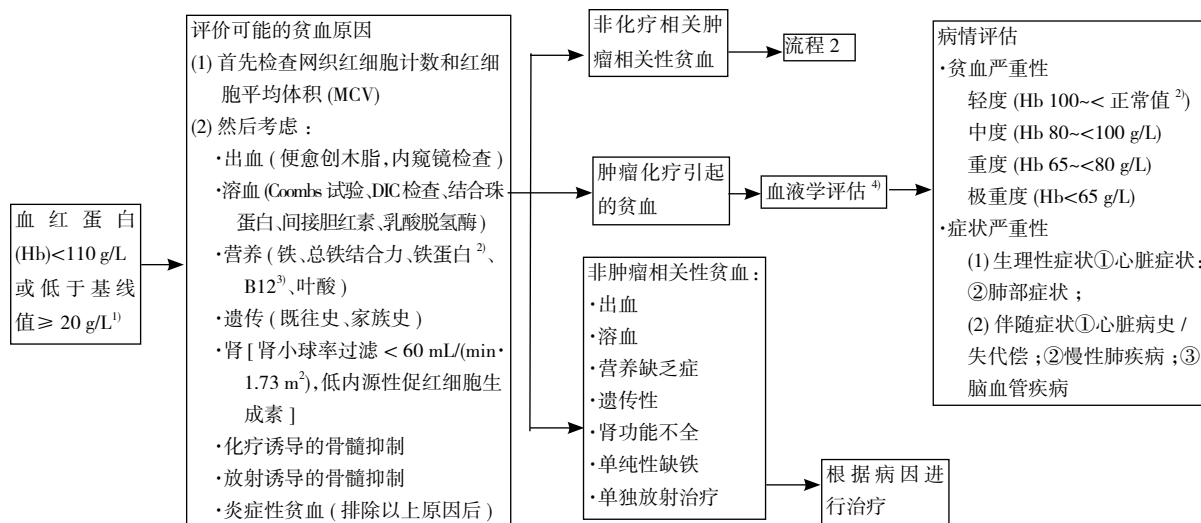
注: ASCO/ASH 为美国血液学会和美国临床肿瘤学会; NCCN 为美国国立综合癌症网络; EORTC 为欧洲癌症治疗研究组织; ESMO 为欧洲肿瘤内科学会; Hb 为血红蛋白

4 中国 EPO 治疗 CRA 临床实践指南

根据上述国内、外文献以及参考国外有关 CRA 的治疗指南,中国 CRA 治疗指南专家组提出如下的治疗指南。

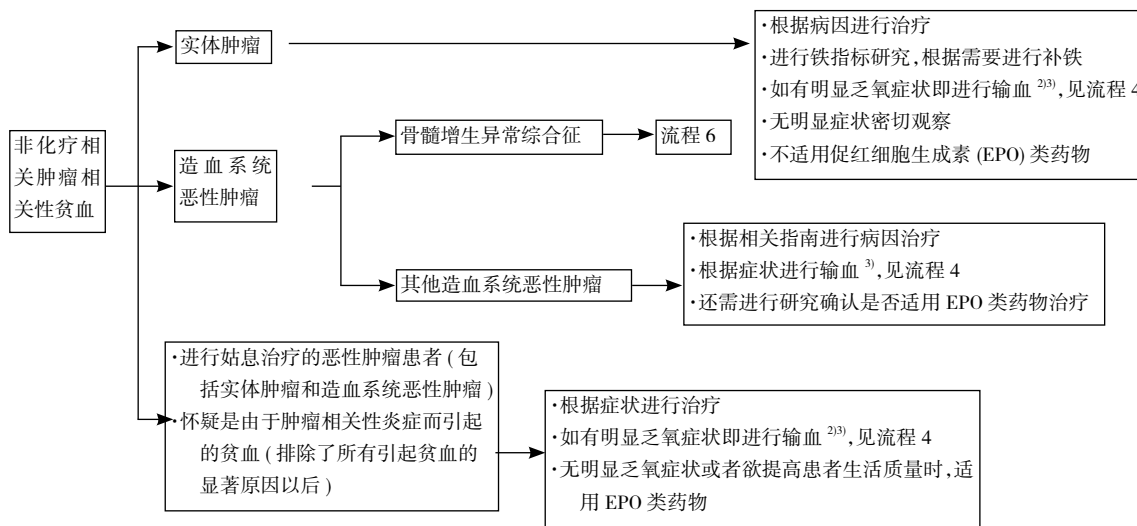
- 4.1 流程 1——CRA 诊断以及病情评估 见图 1。
- 4.2 流程 2——非化疗相关 CRA 的治疗 见图 2。
- 4.3 流程 3——化疗相关 CRA 的治疗 见图 3。
- 4.4 流程 4——CRA 患者输血相关适应证 见图 4。
- 4.5 流程 5——输血和 EPO 治疗所致血栓的预防

以下是血栓形成风险评估,以作相应预防:血栓栓塞史、遗传变异、血液高凝状态、化疗前血小板计数升高、高血压、类固醇、长期制动、近期手术、多发性骨髓瘤的某些治疗、激素类药物等。用 EPO 治疗肿瘤贫血时,一般 Hb 升至 120 g/L 时可以停药,要注意高 Hb 出现,对于有高血栓形成的高危人群^[1],见图 5。应采用低分子肝素 2000~4000 U/d 治疗,每日 1~2 次。一般应用 1~2 周。如出现血栓,可应用 tPA 或低分子肝素或新型抗凝药磺达肝癸钠(安卓)进行治疗。应用沙利度胺和雷利度胺及靶向治疗的患者亦可口服阿司匹林 40~100 mg/d,以此来预防深静脉血栓。参考 2015 年 CSCO 制定的中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗专家指南^[14]。



注: 1) 在很多情况下, 患者Hb基线值比较高, 这很容易就掩盖了正在进行的贫血。故根据近期检查Hb下降值 ≥ 20 g/L的患者也需要关注。2) 铁蛋白数值指示铁缺乏的情况具有实验室特异性。一般而言, 铁蛋白水平越低则患者存在真实的铁缺乏性贫血的可能性就越高。然而在癌症情况下应注意慢性炎症状态, 它可使血清铁蛋白水平出现假性升高。此外, 如果患者是在非空腹情况下接受铁指标检测, 则其指标有可能出现假性升高。3) Hb正常值: 男性 >120 g/L, 女性 >110 g/L。4) 血液学评估, 包括全血细胞检查、铁蛋白检查、维生素B12检查、叶酸检查、网织红细胞检查、溶血检查等

图1 肿瘤相关性贫血诊断以及病情评估



注: 1) 建议根据情况对患者进行补铁治疗; 推荐采用静脉注射蔗糖铁; 见流程8和流程9。2) 根据中国输血法规定, 只有患者血红蛋白下降到 <60 g/L才允许输注。3) 输血能增加患者血栓形成风险。预防患者血栓形成风险, 见流程5

图2 非化疗相关肿瘤相关性贫血的治疗

4.6 流程6——骨髓增生异常综合征(MDS)相关贫血的治疗

4.6.1 国际预后评分系统(IPSS) 见表6。

4.6.2 WHO分型为基础的MDS预后评分系统(WPSS) 见表7。

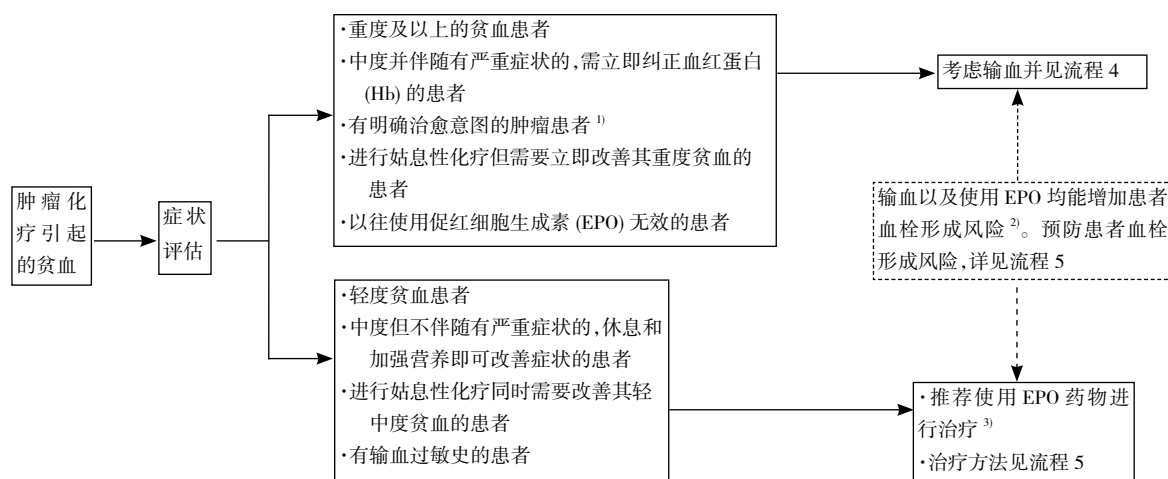
4.6.3 MDS分型以及相关贫血治疗 见图5。

4.7 流程7——EPO使用方法和剂量 见图6。

4.8 流程8——接受EPO治疗患者功能性铁缺乏症的治疗判断以及选择 见图7。

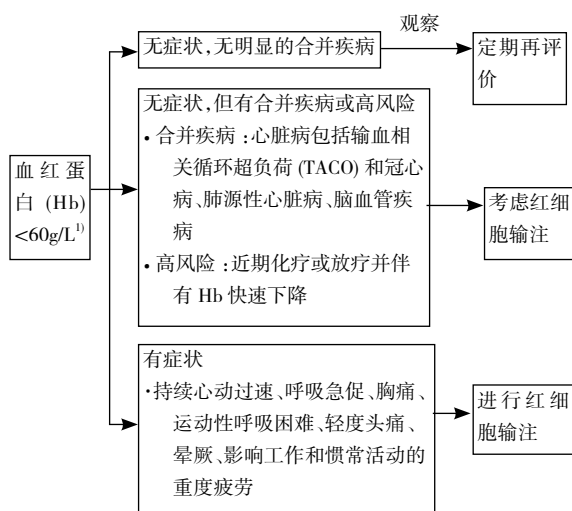
4.9 流程9——铁剂补充

4.9.1 SF和铁剂补充 缺铁可分3个阶段: 储铁缺乏(iron depletion, ID)、缺铁性红细胞生成(iron



注: 1) 此类患者根据现在具体医疗情况, 可包括早期乳腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、睾丸癌、早期非小细胞肺癌、早期小细胞肺癌等。同时当进行骨髓抑制化疗的小细胞肺癌患者接受 ESA 治疗贫血时, 与患者病死率无关^[15]。不过也有文献指出 EPO 在治疗霍奇金淋巴瘤引起的贫血是安全的且能有效减少输血^[16]。2) 2009 年 6 月在临床肿瘤学杂志 (JCO) 发表的荟萃分析表明, 输血和 EPO 类药物均能增加患者血栓形成风险^[11]。3) 在使用 EPO 同时, 建议根据情况对患者进行补铁治疗。推荐采用静脉注射蔗糖铁。见流程 8、9

图 3 肿瘤化疗相关性贫血治疗



注: 1) 根据中国输血法规定, 只有患者 Hb 下降到 $<60 \text{ g/L}$ 才允许输血。

无症状输血目标值: 无急性冠脉综合征 (ACS) 的血流动力学稳定的慢性贫血患者输血的目标是将 Hb 维持在 $70\sim 90 \text{ g/L}$ 。

有症状输血目标值: (1) 急性出血, 伴有血流动力学不稳定或氧气输送不充足的证据: 输血的目标是纠正血流动力学不稳定, 并维持充足的氧气输送。(2) 症状性 (包括心动过速、呼吸急促、体位性低血压) 贫血 ($\text{Hb} < 100 \text{ g/L}$): 输血的目标是将 Hb 维持在 $80\sim 100 \text{ g/L}$, 以避免这些症状的发生; 在 ACS 或急性心肌梗死情况下的贫血目标值; 输血的目标是将 Hb 维持在 $\geq 100 \text{ g/L}$

图 4 肿瘤患者红细胞输注的适应证以及目标值

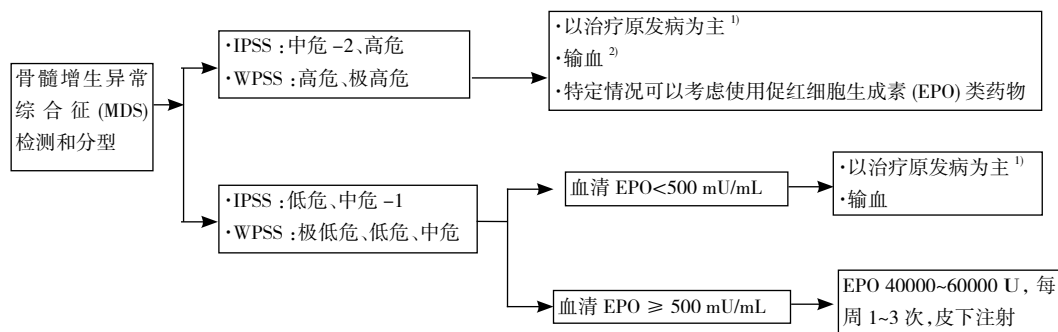
表 6 国际预后评分系统 (IPSS)

危险度分组 (IPSS 人群, %)	总分 (分)	无治疗中位生存时间 (年)	无治疗时, 25% 进展到 AML 的时间 (年)
低危 (33)	0	5.7	9.4
中危 -1 (38)	0.5~1.0	3.5	3.3
中危 -2 (22)	1.5~2.0	1.1	1.1
高危 (7)	≥ 2.5	0.4	0.2

表 7 世界卫生组织分型为基础的多发性骨髓瘤预后评分系统 (WPSS)

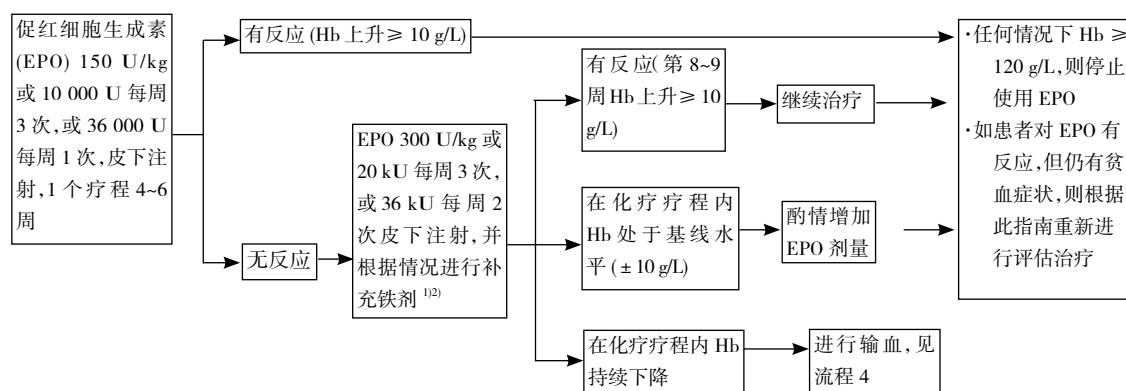
WPSS 危险度分组 (分)	中位总生存时间 (月)	AML 进展率 (%)	
		2 年	5 年
极低危 (0)	141	3	3
低危 (1)	66	6	14
中危 (2)	48	21	33
高危 (3~4)	26	38	54
极高危 (5)	9	80	84

deficient erythropoiesis, IDE) 及缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA), 三者总称为铁缺乏症。缺铁性贫血诊断除符合小细胞低色素贫血外, 尚需 (1) 血清铁 $< 8.95 \mu\text{mol/L}$; (2) $\text{SF} < 12 \mu\text{g/L}$ 。一般轻度缺铁性贫血每周 1 次给予静脉铁 100 mg , Hb 上升



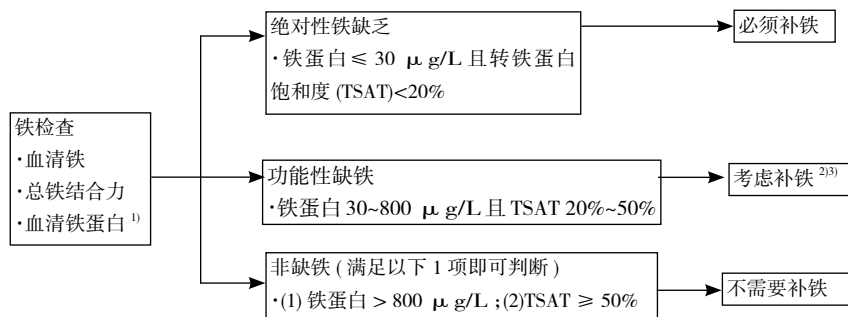
注: 1) 可以参考美国国立综合癌症网络 (NCCN) 2014 年的 MDS 治疗指南以及其他相关指南; 2) 输血以及相关适应证见流程 4

图 5 骨髓增生异常综合征分型以及相关贫血治疗



注: 1) 对于接受 EPO 治疗的患者, 如何判断需要进行功能性铁缺乏的治疗, 请见流程 8; 2) 对于接受 EPO 治疗的患者, 如何选择铁剂以及剂量, 请见流程 9。使用 EPO 治疗的目的在于减少输血需求, 同时提高患者生活质量; 治疗期待的疗效是 Hb 平稳上升 (每 4 周上升幅度为 10~20 g/L), 因此 EPO 的使用剂量应个性化考虑, 表中的使用剂量仅供参考

图 6 促红细胞生成素 (EPO) 使用方法和剂量



注: 1) 铁蛋白数值指示铁缺乏的情况具有实验室特异性。一般而言, 铁蛋白水平越低则患者存在真实的铁缺乏性贫血的可能性就越高。然而在癌症情况下应注意慢性炎症状态, 它可使血清铁蛋白水平出现假性升高。此外, 如果患者是在非空腹情况下接受铁指标检测, 则其指标有可能出现假性升高。2) 对于接受促红细胞生成素治疗的患者, 如何选择铁剂以及剂量, 请见流程 9。3) 静脉铁剂具有疗效优势, 应该考虑用于铁的补充。口服铁更常用一些, 但是效果较差一些

图 7 接受促红细胞生成素 (EPO) 治疗患者功能性铁缺乏症的治疗判断以及选择

至正常一般需 2 周左右,重度可每周 1 次给予静脉铁 100 mg,共用 4 周,如 Hb 上升 20 g,可再连续给药,直至缺铁性贫血及状态恢复。在给予静脉铁之前应先做皮试,必须在医护人员监护下完成^[2]。

在癌症或化疗引起的肾衰竭的患者中,持续性使用促红细胞生成类药物 (ESA) 往往会导致“功能性”铁缺乏 (铁蛋白 $\leq 800 \mu\text{g/L}$ 且 TSAT $<50\%$);储备于网状内皮系统 (RES) 中的铁在受 ESAs 刺激而

快速产生红细胞的过程中被大量地向骨髓转运并耗竭,降低的铁储备无法支持进一步的造血作用,因此影响了后续 ESA 的效果。如果储备进一步降低至铁蛋白 $\leq 300 \mu\text{g/L}$ 且 TSAT $<15\%$ 的水平,这种状态则被称为“绝对性”铁缺乏症。如果开始 ESAs 治疗前患者即具有“绝对性”铁缺乏症的话,先要进行补铁,然后再进行 ESAs 的治疗。

4.9.2 铁剂补充适应证 见表 8。

表 8 铁剂补充适应证

口服铁剂	优点是使用方便。缺点是服用后仅有 10% 左右被人体吸收,同时胃肠道刺激症状比较严重。有部分患者对口服铁剂过敏。口服铁剂包括硫酸亚铁、富马酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、琥珀酸亚铁、乳酸亚铁,其中硫酸亚铁和富马酸亚铁比较常用。
肠道外铁剂	优点是能够被人体完全吸收,起效快,无胃肠道刺激症状。缺点是相对口服铁剂来说需要注射使用。肠道外铁剂包括右旋糖酐铁、葡萄糖酸铁、蔗糖铁。考虑到患者耐受性和药代动力学的原因,推荐使用蔗糖铁。用于对口服铁剂不耐受或无反应的患者缺铁治疗,也可用于慢性肾衰患者的功能性缺铁和接受 EPO 类药物治疗的肿瘤患者
右旋糖酐铁	需要先应用试验剂量,尤其是既往有其他药物过敏的患者。推荐的右旋糖酐铁为低分子量右旋糖酐铁

4.9.3 肠道外铁剂给药 见表 9。

表 9 肠道外铁剂给药剂量及途径

	试验剂量	用药剂量	途径
右旋糖酐铁	需要: 25 mg 缓慢静脉推注后等待 1 h, 再给予主要剂量	每周 100 mg 静脉注射,连续 10 周达到 1 g 总剂量;或者数小时内滴注总剂量	静脉滴注,不推荐肌肉注射
蔗糖铁	医生决定: 25 mg 缓慢静脉推注	200 mg/h 静脉注射, 每 2~3 周重复给药 1 次;最大剂量 = 每次滴注 300~400 mg	静脉滴注或推注

4.9.4 铁剂使用的注意事项 在以上的 2 种铁剂中,右旋糖酐铁最先获批,对其疗效和毒性的了解也更深入。临床实践表明,右旋糖酐铁的全剂量一次性给药的方式伴随有较高的不良事件发生率。右旋糖酐铁必须在新患者中进行 25 mg 试验性给药,接受测试计量给药的患者需观察 1 h 不良反应情况,然后再注射剩余计量。研究表明,右旋糖酐铁的不良反应主要与高分子质量右旋糖酐铁有关,因此在临床上推荐使用小分子质量右旋糖酐铁。右旋糖酐铁也被批准用于肌肉注射 (IM),然而考虑到注射部位疼痛、皮肤色素沉着、吸收慢等问题,所以不推荐 IM 给药。尽管大多数患者对于蔗糖铁以及右旋糖酐铁的耐受性良好,但文献报道中蔗糖铁的不良事件发生率要低于右旋糖酐铁。蔗糖铁的给药事实上无需进行小剂量测试。但为了保险起见,在上表中

也列出了试验计量。与静脉铁剂有关的常见不良反应包括:低血压、恶心、呕吐或者腹泻、疼痛、高血压、呼吸困难、瘙痒、头痛和眩晕。

中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会

主任:马军、王杰军

副主任:张力、石远凯、朱军、王健民、陆舜

学术指导:孙燕、廖美琳、管忠震

委员 (依姓名拼音字母先后排序)

冯继锋 (江苏省肿瘤医院内科)、胡冰 (安徽省立医院肿瘤内科)、黄诚 (福建省肿瘤医院内科)、李进 (复旦大学附属肿瘤医院)、李晓玲 (辽宁省肿瘤医院内科)、刘基巍 (大连医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘文超 (第四军医大学附属西京医院)、刘晓晴 (北京 307 医院肿瘤内科)、刘云鹏 (中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、陆舜 (上海市胸科医院)、卢铀 (四川大学华西医院肿瘤中心)、马军 (哈尔滨血液病肿瘤研究所)、马学真 (青岛市肿瘤医院)、秦叔逵 (南京八一医院)、石远凯 (中国医学科学院肿瘤医院)、孙涛 (辽宁省肿瘤医院)、王健民 (第二军医大学附属长海医院)、王杰军 (第二军医大学附属长征医院)、王雅杰 (第二军医大学附属长海医院)、王哲海 (山东省肿瘤医院)、姚阳 (上海市第六人民医院)、王琳 (南京八一医院)、于世英 (武汉同济医院)、张明智 (郑州大学一附院肿瘤内科)、张力 (广州中山大学肿瘤医院)、张军一 (广州南方医院)、张沂平 (浙江省肿瘤医院内科)、张越 (吉林省肿瘤医院中西医结合科)、朱军 (北京肿瘤医院)

主要执笔者: 马军、王杰军、张力、秦叔逵

指南审校者: 秦叔逵、王耀

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer and chemotherapy-induced anemia. 2011, V. 2 [EB/OL]. (2011-08-01). <http://www.nccn.org/index.asp>.
- [3] Del Mastro L, Gennari A, Donati S. Chemotherapy of non-small-cell lung cancer: role of erythropoietin in the management of anemia[J]. Ann Oncol, 1999, 10 (Suppl 5): 91-94.
- [2] Zhang ZN, Shen T. Diagnosis and treatment of blood diseases[M]. Beijing: Science Press, 2007: 5-6. [张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 5-6.]
- [4] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2004, 40: 2293-2306.
- [5] Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer[J]. N Eng J Med, 1990, 322: 1689-1692.
- [6] Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: Definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93: 266-276.
- [7] Wei ZW, Li FC. Epidemiological study on 4 test results of blood transfusion: 2286 cases analysis[J]. Occupation and health, 2004, 20(7): 63-65. [魏志武, 李锋春. 对 2286 例患者输血前 4 项检验结果的流行病学研究 [J]. 职业与健康, 2004, 20(7): 63-65.]
- [8] Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients[J]. Semin Oncol, 1998, 25 (3 Suppl 7): 2-6.
- [9] Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 5960-5972.
- [10] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2009, 373: 1532-1542.
- [11] Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin-alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia[J]. J Clin Oncol, 2009, 27:2838-2847.
- [12] Raritan, NJ. Data from the EPO-ANE-3010 study evaluating epoetin alfa presented at San Antonio Breast Cancer Symposium[EB/OL]. (2014-12-12). <http://www.prnewswire.com/news-releases/data-from-the-epo-ane-3010-study-evaluating-epoetin-alfa-presented-at-san-antonio-breast-cancer-symposium-300009108.html>
- [13] China Hepatitis Prevention and treatment foundation. Prevention and treatment of hepatitis C [EB/OL]. (2010-08-01). <http://www.cfhp.org>. [中国肝炎防治基金会. 丙肝防治 [EB/OL]. (2010-08-01). <http://www.cfhp.org>]
- [14] Ma J. Progress in the diagnosis and treatment of heparin induced thrombocytopenia after anticoagulant therapy for malignant tumor[J]. J Clin Oncol, 2014, 19(8): 673-677. [马军. 恶性肿瘤抗凝治疗后肝素诱导血小板减少症的诊断与治疗进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(8): 673-677.]
- [15] Pirker R, Ramlau RA, Schuetz W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(14): 2342-2349.
- [16] Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial[J]. JCO, 2010, 28(13):2239-2246.

2015-08-01 收稿 本文编辑: 张建军

简 讯

《胸部影像学》出版简介

目前临床、影像及病理等多学科共同诊断疾病的多学科协作诊疗模式,已成为临床实践的主流。《胸部影像学》正是以这一模式为基础,在影像诊断为主的基础上,密切结合临床及病理学,为疾病的诊断提供了明确的途径。它由爱思唯尔出版公司出版,归属于“影像学大师系列”(“Expert Series”)。它被业内奉为最经典的肺部影像学专著,均由国际最顶尖的影像学专家共同撰写,代表着该领域的最顶尖的水平。其内容包括胸部疾病的X线、CT、MRI、PET-CT及超声等影像学表现,以及相关的病理和临床表现的小结,并以表格的形式总结了各种胸部疾病的典型表现特点和医生须知的关键点。

《胸部影像学》内容全面,分为96章,基本上包括了各种肺部疾病。它侧重于影像学征象分析、鉴别诊断和诊断流程的制定;同时兼顾临床和病理医生,提供了大量图片及相关诊断要点。对于每天不断进行诊断和鉴别诊断的影像科、病理科和临床医生而言,本书具有重要的参考价值。

联系人: 史景云; 地址: 上海市肺科医院 上海市杨浦区政民路507号1号楼1楼

电话: 021-65115006-3160; 邮箱: 1076218371@qq.com。