·癌症论坛·

肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版)

中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会

【主题词】 肿瘤; 肿瘤化疗所致血小板减少症; 重组人血小板生成素; 重组人白细胞介素 11; 诊断; 治疗

【Subject words】 Neoplasms; Chemotherapy-induced thrombocytopenia; Recombinant human thrombopoietin; Recombinant human interleukin 11; Diagnosis; Therapy

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]。为提高 CIT 诊治水平,促进血小板生长因子在实体瘤领域的合理用药,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)根据中国国情,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,于 2012 年、2013 年全国临床肿瘤学大会暨 2013 年 CSCO 学术年会期间举行了 CIT 诊疗中国专家共识研讨会。全国 40 余位来自血液病、肿瘤学领域的知名专家与会并展开讨论,为 CIT 诊疗中国专家共识的制订提供了宝贵的建议。针对国内外符合循证医学原则的高级别证据,参考 2010 年美国国家癌症网(NCCN)肿瘤临床实践指南、2009 年美国肿瘤护理学会(ONS)化疗和生物治疗临床实践指南、2007 年美国血液学会(ASH)血小板输注指南、我国卫生部《内科输血指南》,达成 CIT 诊疗中国专家共识。

一、CIT 定义

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 $< 100 \times 10^9$/L。

当血小板 $<50 \times 10^9$/L 时,可引起皮肤或黏膜出血,同时患者不能承受手术治疗和侵袭性操作检查;血小板 $<20 \times 10^9$/L,有自发性出血的高危险性;血小板 $<10 \times 10^9$/L,则有自发性出血的极高危险性。

二、CIT 的诊断及分级

1. CIT 的诊断标准:(1) 外周血血小板 $<100 \times 10^9$/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恢复正常;(3) 排除了其他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、紫癜或原因不明的鼻出血等表现,甚至出现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出现。

2. CIT 的分级[2]:根据血液学检查血小板减少严重程度进行分级,CIT 的诊断及评估见图 1。

三、CIT 的治疗

CIT 的治疗包括输注血小板[3]、给予促血小板生长因子,CIT 的治疗流程见图 2。促血小板生长因子有重组人白细胞介素 11(rhIL-11)、重组人血小板生成素(rhTPO)、TPO 受体激动剂罗米司汀(Romiplostim)[4] 和艾曲波帕(Eltrombopag)[5]。目前,只有 rhTPO 和 rhIL-11 被国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准用于治疗肿瘤相关的血小板减少症。

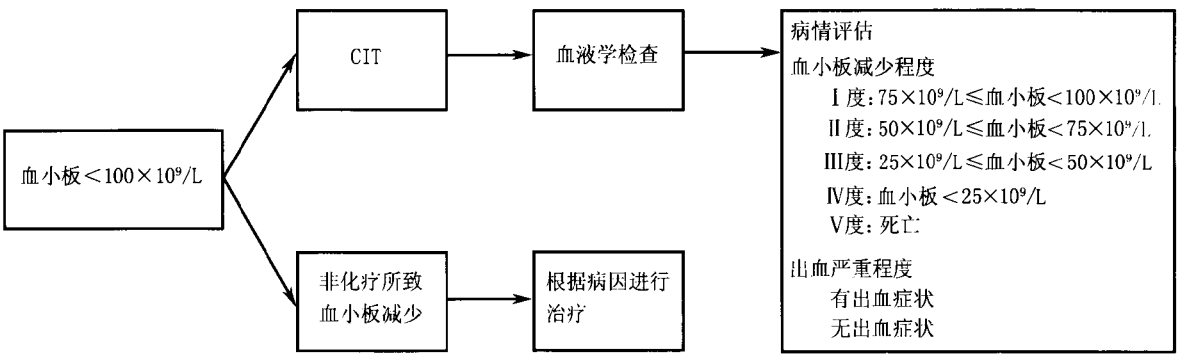
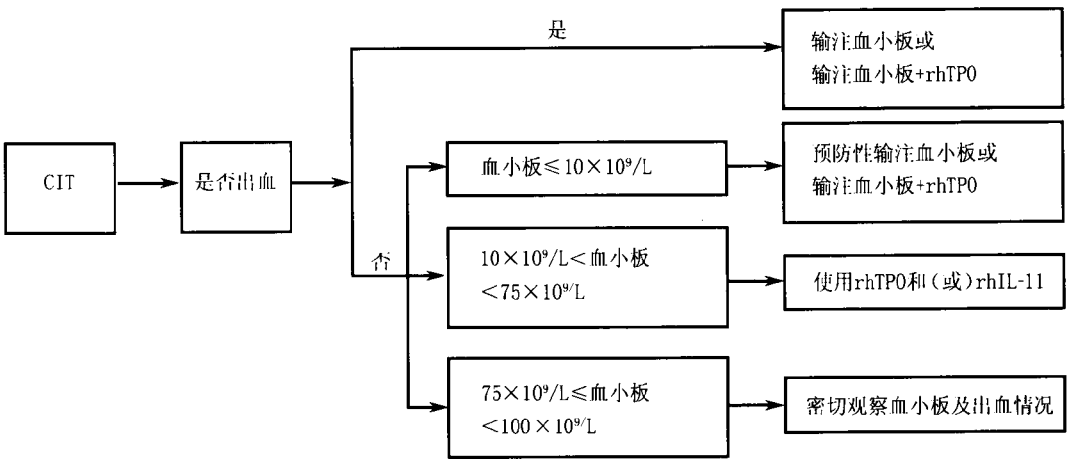


图 1 肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)的诊断及评估

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.016

通信作者:马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,150010,Email: mjun@csco.org.cn

万方数据



注：rhTPO：重组人血小板生成素；rhIL-11：重组人白细胞介素11

图2 肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)的治疗流程

(一)输注血小板

对于成人白血病和多数实体瘤患者，当血小板≤10×10^9/L时，需预防输注血小板。特别是有出血危险的肿瘤，如白血病、恶性黑色素瘤、膀胱癌、妇科肿瘤和结直肠肿瘤等，当患者的血小板≤20×10^9/L时，应考虑输注血小板。在进行脑部手术时，要求血小板≥100×10^9/L；在其他侵入性操作或是创伤手术时，要求血小板在50×10^9/L～100×10^9/L。实体瘤患者血小板在10×10^9/L～50×10^9/L时，根据临床出血情况，可考虑输注血小板。特别强调的是，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[3,6-7]。

(二)促血小板生长因子

1. 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[8-9]。

rhTPO的用药方法：恶性肿瘤化疗时，预计药物剂量可能引起血小板减少及诱发出血需要升高血小板时，可于给药结束后6～24 h皮下注射，剂量为300 $U\cdot d^{-1}\cdot kg^{-1}$，1次/d，连续应用14 d。当化疗中伴发白细胞严重减少或出现贫血时，rhTPO可分别与重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)或重组人红细胞生成素(rhEPO)合并应用。对于上一个化疗周期发生过3级以上CIT的患者或出血风险较大的患者，建议更早使用。

rhTPO用药注意事项：使用过程中应定期检查血常规，一般应隔日1次，密切注意外周血小板变化，血小板达到所需指标时，应及时停药。在用药前、用药中及用药后的随访中，应监测包括血小板和外周血涂片在内的血常规[10-11]。

2. rhIL-11：可以降低化疗引起的血小板减少症严重程度，缩短血小板减少症的病程，减少血小板的输注[12]。rhIL-11治疗实体瘤化疗所致血小板减少症，对于不符合血小板输注指征的血小板减少患者，实体瘤患者应在血小板25×10^9/L～75×10^9/L时应用rhIL-11[1]。有白细胞减少症的患者必要时可合并rhG-CSF。

rhIL-11的用药方法：推荐剂量为25～50 μg/kg，皮下注射，1次/d，至少连用7～10 d，至化疗抑制作用消失或达到共识停药标准。在下一个周期化疗开始前2 d及化疗中不得用药[1]。

rhIL-11用药注意事项：(1)肾功能受损患者须减量使用[1]。rhIL-11主要通过肾脏排泄。严重肾功能受损、肌酐清除率<30 ml/min者需减少剂量至25 μg/kg。(2)老年患者，尤其有心脏病史者慎用。Xu等[13]报道，rhIL-11会增加中老年患者心房颤动的发生率，且呈年龄依赖性，40岁以上的患者有可能发生心房扑动，65岁以上患者心房颤动发病率有所提高。(3)美国肿瘤护理学会指南重点提示，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的患者，尤其是老年患者，应慎重使用rhIL-11。(4)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[14]。在给予蒽环类药物后的前几年中，有超过50%的患者发生左心室组织和功能亚临床心脏超声变化，而且随着治疗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，应慎用rhIL-11。

(三)CIT治疗注意事项

1. 血小板生长因子停药指征：血小板≥100×10^9/L或至血小板较用药前升高50×10^9/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100×10^9/L>血小板>75×10^9/L的无出血者，需使用rhTPO和(或)rhIL-11以达手术要求。

3. 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的患者，尤其是老年患者，不推荐使用rhIL-11。

四、CIT的预防

二级预防用药是指对于出血风险高的患者，为预防下一个化疗周期再发生严重的血小板减少，可预防性应用血小板生长因子，以保证化疗的顺利进行。二级预防用药以预防化疗后血小板减少或保证化疗能够按照预定计划进行为目的。

1. CIT出血的高风险因素：(1)既往有出血史；(2)化疗前血小板<75×10^9/L；(3)接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞

万方数据

苷、蒽环类等药物的化疗;(4)肿瘤细胞骨髓浸润所造成的血小板减少;(5)体能评分≥2 分;(6)既往接受过放疗,特别是长骨、扁骨(如骨盆、胸骨等)接受过放疗。

2. CIT 的二级预防:(1)患者有出血高风险因素:化疗结束后 6~24 h 内开始使用 rhTPO 和(或) rhIL-11;(2)患者无出血高风险因素:血小板 $<75\times10^9$/L 时开始使用 rhTPO 和(或) rhIL-11。

3. CIT 二级预防的注意事项:(1) 对于上一个周期血小板最低值 $<50\times10^9$/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 d 注射 rhTPO,300 U/kg,每日或隔日 1 次,连续 7~10 d。(2) rhTPO 最佳用药时机需要进一步探讨和尝试。对于采用 GC 或 GP 方案上一个周期血小板最低值 $<50\times10^9$/L 者,可以在本周期化疗第 2、4、6、9 天使用 rhTPO,300 $U\cdot kg^{-1}\cdot 次^{-1}$。

CIT 是临床常见的化疗药物剂量限制性毒性反应,其病因为化疗药物对巨核细胞的抑制作用所导致的血小板生成不足及过度破坏。国内外的研究显示,不同类的化疗药物对巨核细胞的抑制作用有一定的差异。

血小板输注是对严重血小板减少症患者最快、最有效的治疗方法之一,然而血小板输注会带来感染艾滋病及丙型肝炎等获得性传染病毒疾病的问题,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。针对 CIT 的治疗,在规范输注血小板的情况下,需要使用升血小板细胞因子来减少血小板输注带来的相关问题。

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、抗炎及保护黏膜上皮等作用[15]。由中国医学科学院肿瘤医院报告Ⅰ期和Ⅱ期临床试验表明,rhIL-11 治疗组的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[12]。rhIL-11 可以减少血小板减少症的发生,缩短其持续时间,其回升血小板作用维持时间较长。

rhTPO 是调节巨核细胞和血小板生成最重要的细胞因子,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,进而促进巨核细胞成熟和血小板生成。rhTPO 用药周期化疗后血小板下降的最低值与对照周期有明显差异,用药周期化疗后血小板恢复后的最高值显著高于对照周期。用药周期血小板 $<50\times10^9$/L 的持续时间[(2.1±3.5)d]短于对照周期[(3.0±4.6)d]。用药周期化疗后血小板恢复至 $\geq75\times10^9$/L 和 $\geq100\times10^9$/L 所需时间均显著短于对照周期($P<0.001$)。用药周期化疗后血小板输注次数及数量显著少于对照周期[8]。

许多化疗药物导致血小板数最低值出现的时间和降低的幅度因所用的化疗药物、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,优化用药时机可以提高 CIT 的疗效。rhTPO 对预防和治疗 CIT 有效。有研究显示,rhTPO 给药时机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)较早出现的血小板最低值,采用化疗后给予 rhTPO;对于长程化疗方案和(或)延迟的血小板最低值,需要在化疗前早期使用 rhTPO,优化 rhTPO 用药时机可提高 CIT 的疗效[16-19]。

综上所述,rhIL-11 和 rhTPO 均为 CFDA 批准的升血小板细胞因子药物,应深刻认识及熟练掌握其用药规范,以确保更安全、有效、合理地应用。随着新的研究成果的不断出现,专家委员会将定期更新本指南。

(马军 朱军 整理)

共识专家组成员(以姓氏汉语拼音字母排列)　冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、胡冰(安徽省立医院肿瘤科)、胡春宏(中南大学湘雅二医院肿瘤科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、黄慧强(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、焦顺昌(解放军总医院肿瘤内科)、李晓玲(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、梁军(青岛大学医学院附属医院肿瘤科)、林桐榆(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、刘基巍(大连医科大学附属第一医院肿瘤科)、刘莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、刘天舒(复旦大学附属中山医院肿瘤内科)、刘文超(第四军医大学西京医院肿瘤科)、刘晓晴(中国人民解放军第三〇七医院 肿瘤科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、卢铀(四川大学华西医院肿瘤科)、陆舜(上海市胸科医院肺部肿瘤临床医学中心)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、马学真(青岛市中心医院肿瘤科)、马智勇(河南省肿瘤医院内科)、秦叔逵(解放军第八一医院肿瘤内科)、石远凯(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科)、汤致强(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、王琳(解放军第八一医院肿瘤内科)、王健民(第二军医大学附属长海医院血液内科)、王杰军(第二军医大学附属长征医院 肿瘤科)、王雅杰(第二军医大学附属长海医院肿瘤科)、王哲海(山东省肿瘤医院肿瘤内科)、吴一龙(广东省人民医院肿瘤内科)、王华庆(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、徐建明(解放军第三〇七医院肿瘤科)、杨衿记(广东省人民医院肿瘤内科)、姚阳(上海市第六人民医院肿瘤内科)、于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、张越(吉林省肿瘤医院中西医结合科)、张军一(南方医科大学附属南方医院肿瘤中心)、张明智(郑州大学第一附属医院 肿瘤科)、张艳华(北京大学肿瘤医院药剂科)、张沂平(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、周彩存(上海市肺科医院肿瘤科)、朱军(北京大学肿瘤医院淋巴肿瘤内科)

参 考 文 献

[1] 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[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(12):948-950.

[2] CTCAE v4.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. [2011-09-01]. http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.

[3] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(5):1519-1538.

[4] Demeter J, Istenes I, Fodor A, et al. Efficacy of romiplostim in the treatment of chemotherapy induced thrombocytopenia (CIT) in a patient with mantle cell lymphoma[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(1):141-143.

[5] Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. N Engl J Med, 2007, 357(22):2237-2247.

[6] 临床输血技术指南: 内科输血指南[J]. 中国临床医生, 2001, 29(3):29-30.

万方数据

[7] 王芳，贺冠强，孙汉英，等. 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[J]. 内科急危重症杂志，2008，14(2):109-112.
[8] 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(4):437-441.
[9] Vadhan-Raj S, Murray LJ, Bueso-Ramos C, et al. Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer[J]. Ann Intern Med, 1997, 126(9):673-681.
[10] 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[J]. 中华医学杂志，2001，81(24):1508-1511.
[11] 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[J]. 血栓与止血学，2005，11(2):59-61.
[12] 储大同，徐兵河，宋三泰，等. 重组人白细胞介素11(迈格尔)对化疗引起骨髓抑制肿瘤病人的促血小板生成作用[J]. 中国实验血液学杂志，2001，9(4):314-317.
[13] Xu J, Ren JF, Mugelli A, et al. Age-dependent atrial remodeling induced by recombinant human interleukin-11: implications for atrial flutter/fibrilation[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 39(3): 435-440.
[14] 中国临床肿瘤学会，中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)[J]. 临床肿瘤学杂志，2013，18(10):925-934.
[15] 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[J]. 实用临床医学，2005，6(8):150-152.
[16] Vadhan-Raj S, Patel S, Bueso-Ramos C, et al. Importance of predosing of recombinant human thrombopoietin to reduce chemotherapy-induced early thrombocytopenia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16):3158-3167.
[17] 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[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(5): 364-368.
[18] Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents[J]. Semin Hematol, 2009, 46(1 Suppl 2):S26-S32.
[19] 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[J]. 中华肿瘤杂志，2011，33(5):395-399.

(收稿日期:2014-07-27)

·病例报告·

指突状树突细胞肉瘤伴肺内转移一例

张浩 安慧敏 赵朴

【主题词】 指突状树突细胞肉瘤； 诊断； 治疗
【Subject words】 Interdigitating dendritic cell sarcoma; Diagnosis; Therapy

患者女,73岁。发热10 d,咳嗽、呼吸困难5 d，于2013年5月30日入住本院呼吸内科。患者于5年前因宫颈癌行子宫全切术。查体:左侧颈部、两侧锁骨上区、两侧腹股沟可触及多枚肿大淋巴结,最大约1.5 cm×2.0 cm,部分融合,质硬,无压痛;两肺呼吸音低,可闻及湿罗音和哮鸣音;心律齐,无杂音;腹部平软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及。胸部及全腹部增强CT示,两肺、胸膜多发软组织影,考虑转移性病变;两侧胸腔少量积液;两侧锁骨上区、两侧肺门、纵隔、左侧隔下、后腹膜腔内多发淋巴结肿大。胸腔积液检查可见少量异型细胞,结核杆菌抗体阴性,结核杆菌PCR荧光检测阴性。PPD试验阴性,痰涂片未见到抗酸杆菌。骨髓检查结果显示,粒、红、巨核三系细胞未见明显异常。经皮肺组织穿刺获得软组织标本,病理检查可见凝固性坏死,周围纤维肉芽中散在异性细胞,其形态支持转移性非上皮性肿瘤改变。颈部淋巴结活检病理显示,淋巴结大体呈分叶状,质硬,切面呈灰白、灰褐色。镜下见淋巴结结构破坏,未见正常淋巴滤泡,肿瘤组织弥漫分布,仅见灶性残留淋巴组织。肿瘤细胞多呈梭形和卵圆形,细胞质丰富,界限不清;部分染色质泡沫状,可见明显核仁,核分裂易见,坏死不明显;有大量淋巴细胞及少量浆细胞浸润。免疫组化显示,S-100部分阳性,vimentin阳性,CD68弥漫阳性,Ki-67阳性率20%,EB病毒(EBV)少量阳性,CD138少量阳性,CD45、CD1a、CD21、CD23、CD35、CD7和CD20均阴性。病理诊断为指突状树突细胞肉瘤(interdigitating dendritic cell sarcoma, IDCS)。患者确诊后给予异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷化疗(ICE方案),1个疗程后,患者发热症状消失,咳嗽、呼吸困难等症状明显好转,浅表淋巴结明显缩小。3周后,再次给予ICE方案化疗,4个疗程后复查胸、腹部CT,提示两肺、胸膜软组织影较前明显减少,两侧锁骨上区、两侧肺门、纵隔、左侧隔下、后腹膜腔内多发淋巴结较前明显缩小。患者目前生存状态良好。

讨论 IDCS极其罕见,由Feltkamp等[1]于1981年首次报告,至2013年12月,国内外文献报道不足100例。在2008年的WHO造血与淋巴组织肿瘤分类中,将IDCS定义为一群具有指状突树突细胞表型特征的、梭形或卵圆形细胞

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.017
作者单位：325200 浙江省瑞安市人民医院血液科
通信作者:张浩，Email: hellohaozi@126.com

万方数据