·专家共识·

中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)

中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会

摘要 肿瘤化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia,CIT)为化疗常见的不良反应,发生率与肿瘤类型、治疗方案和化疗周期等有关。CIT可能导致化疗药物剂量降低或化疗时间延迟,甚至需要输注血小板,从而增加治疗费用、降低化疗效果和生存质量,影响预后。CIT的治疗主要包括输注血小板和给予促血小板生长因子。对高危患者进行一、二级预防有助于降低CIT的发生率和严重程度。基于近期文献及临床研究,中国抗癌协会肿瘤化疗专业委员会和肿瘤支持治疗专业委员会制订了《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)》,旨在为中国肿瘤学医师提供更合理的诊疗方案以帮助CIT患者改善肿瘤化疗所致血小板减少,提高患者生存质量。

关键词 中国抗癌协会 专家共识 肿瘤化疗相关性血小板减少症 重组人白细胞介素11 重组人血小板生成素
doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.914

Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia in China (2019 version)

The Society of Chemotherapy, China Anti-Cancer Association; Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association
Correspondence to: Jifeng Feng; E-mail: fjif@vip.sina.com

Abstract Chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT) is a common adverse reaction induced by chemotherapy, and its incidence is related to tumor type, therapeutic regimen, and duration of chemotherapy, etc. CIT may lead to dose reduction, delayed chemotherapy administration, and increased application of platelet transfusion, which increase the cost of treatment and reduces the efficacy of chemotherapy, resulting in a poor quality of life and prognosis. The main treatments of CIT include platelet transfusions and platelet-stimulating factor injection. Primary and secondary preventions among high-risk patients may help reduce the incidence and severity of CIT. Based on a review of the literature and clinical trials, the expert committee of the China Anti-Cancer Association issued this consensus, aiming to support Chinese oncologists on the diagnosis and treatment of CIT in China.

Keywords: China Anti-Cancer Association, expert consensus, chemotherapy-induced thrombocytopenia, recombinant human interleukin 11, recombinant human thrombopoietin

1 概述

1.1 定义

肿瘤化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia,CIT)是指抗肿瘤化疗药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用,导致的外周血中血小板计数低于100×10^9/L[1]。CIT为最常见的化疗相关性血液学毒性之一,可增加出血风险、延长住院时间、增加医疗费用、严重时可导致死亡。CIT可导致化疗剂量强度降低、时间推迟、甚至治疗中止,从而影响抗肿瘤疗效,对患者的长期生存产生不利影响[2]。

1.2 流行病学

关于CIT的流行病学资料多来自国外,国内尚缺乏大样本数据。文献报告的CIT发生率根据其定义及纳入标准差距较大,并且和化疗药物种类、是否为联合治疗及肿瘤类型有关。如单用顺铂或吉西他滨时,Ⅲ~Ⅳ级CIT发生率分别为4.0%和3.7%,而两者联用时则高达37%[3]。在接受异环磷酰胺、多柔比星、达卡巴嗪联合化疗的肉瘤患者中CIT发生率高达79%[4]。接受替伊莫单抗与钇^{90}联合治疗的滤泡性淋巴瘤患者则几乎全部发生Ⅲ~Ⅳ级CIT[4]。一项美国的临床研究纳入接受多种药物化疗的实体瘤和非霍奇金淋巴瘤患者,调查CIT发生率与化疗药物的关系[5],结果显示:CIT的总体发生率为9.7%,不同化疗方案引起的CIT发生概率不同,发生率最高的为含吉西他滨方案(13.5%),其次为含卡铂方案(13.2%)等。

1.3 CIT的发生机制

CIT的发病机制包含多个方面,主要包括血小板生成减少、血小板破坏增加以及血小板分布异常。1)生成减少:化疗药物可对血小板生成的各个环节产生影响,包括抑制造血干细胞和巨核系祖细胞增殖,使巨核细胞产生减少,抑制巨核细胞生成和释放

通信作者:冯继峰 fjif@vip.sina.com

血小板的功能等，最终导致血小板减少[6]；2）破坏增加：化疗药物可导致药源性的免疫性血小板减少症。既往报道反复应用奥沙利铂可诱导并维持免疫反应，从而导致免疫性血小板减少症[7]。患者血液中可检测到血小板抗体，导致血小板破坏增多。临床表现为突发的、孤立的血小板下降，多于奥沙利铂累积剂量>850 mg/m²后发生；3）分布异常：化疗药物导致肝窦损伤，肝窦内皮细胞受损并脱落，肝窦阻塞，进而引起门脉高压和脾机能亢进，血小板在脾内滞留和破坏增加，引起外周血血小板计数下降。此类情况多表现为血小板计数持续下降，患者可合并脾肿大和门脉高压等并发症[8]。

2 容易导致CIT的药物

导致CIT的常见化疗方案包括含吉西他滨、铂类、蒽环类及紫杉类的化疗方案。含吉西他滨的化疗方案导致CIT的发生率高达36.9%，其中Ⅲ～Ⅳ级占11.2%[9]。多药联合方案中，GP（吉西他滨、顺铂/卡铂）、EP（依托泊苷、顺铂）、DCF（多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶（5-FU））、FEC（5-FU、表柔比星、顺铂）、FOLFOX（奥沙利铂、5-FU）等方案导致CIT的风险较高[10-11]。

除化疗药外，分子靶向药物导致的血小板减少也需关注。如阿帕替尼、伊马替尼、舒尼替尼、利妥昔单抗和西妥昔单抗等，即使不与化疗药物联用，也会导致一定程度的血小板减少，其处理原则不同于化疗药物所致的CIT。

3 CIT的诊断及风险评估

3.1 CIT的诊断[12]

对于CIT的临床诊断标准包含下述要点：1）外周血血小板计数<100×10⁹/L；2）发病前有确切应用某种可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恢复正常；3）排除了其他可导致血小板减少的原因，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、肿瘤的骨髓侵犯和脾机能亢进等；4）未使用可能引起血小板减少的非化疗药物，如磺胺类药物等；5）排除由于乙二胺四乙酸（ethylenediaminetetraacetic acid，EDTA）作为检测样本抗凝剂所致的假性血小板减少；6）患者伴或不伴出血倾向，如皮肤瘀点、红斑或鼻衄，甚至内脏出血；7）再次使用该化疗药后血小板减少症再现。

3.2 CIT的分级

本共识CIT分级参照常见不良反应术语标准（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）5.0版（2017年11月）中血小板计数减少的分级标准[13]，具体CIT分级标准，见表1。

3.3 CIT的危险因素

在肿瘤治疗过程中，提示CIT发生的相关风险因素主要包括下述方面：1）患者自身因素：体力状态差、重度营养不良、合并疾病（肝硬化、脾机能亢进、自身免疫性疾病等）、既往有出血病史、基线血小板水平较低等；2）肿瘤因素：血液系统肿瘤、实体肿瘤骨髓浸润、肿瘤相关性脾机能亢进、肿瘤诱导的弥漫性血管内凝血、副肿瘤综合征等；3）治疗相关因素：化疗（联合化疗、化疗周期数多）、分子靶向治疗、合并放疗等[14]。

表1 CIT分级标准

级别	血小板计数（×10⁹/L）
1级	<LLN-75
2级	<75-50
3级	<50-25
4级	<25

LLN：正常值下限

4 CIT的治疗

4.1 治疗目标

1）提高血小板最低值，缩短血小板减少的持续时间及降低其所导致的出血风险；2）减少因血小板减少导致的化疗药物减量与化疗时间延迟。

4.2 治疗前评估

1）病因评估：如前所述，导致血小板减少的原因有很多，包括生成减少、破坏增加以及分布异常。部分患者血小板减少症可能是多个因素导致的，如接受含奥沙利铂联合方案化疗的患者出现血小板降低，可能是由于骨髓功能抑制、奥沙利铂导致的免疫相关性血小板减少以及门脉高压、脾脏肿大等混合因素所致。因此，针对血小板减少的病因评估是治疗的第一步；2）出血风险程度评估：在CIT治疗决策中，判断患者的出血风险及程度对于治疗措施的选择较为重要。修订的世界卫生组织（WHO）出血分级标准，见表2[15]。

4.3 治疗措施

主要措施包括输注血小板和给予促血小板生长因子。治疗流程见图1。

4.3.1 输注血小板 输注血小板为治疗重度血小板减少症的最快、最有效治疗方法，能够有效降低大出血的风险和死亡率。有WHO 2级及以上出血症状者推荐输注血小板，对于有WHO 0～1级出血且血小板计数达到预防性输注指征的患者，也可输注血小板。对于成人白血病和多数实体瘤患者，当血小板≤10×10⁹/时，需预防性输注血小板，特别是患有白血病、恶性黑色素瘤、膀胱癌、妇科肿瘤和结直肠肿瘤等高出血风险的肿瘤时。对于某些有活动性出血的实体瘤，尤其是存在坏死性成分时，即使血小板计数超过10×10⁹/L，也可给予预防性血小板输注。在进

行颅脑手术时，要求血小板计数≥100×10⁹/L；如凝血功能正常，专家组推荐血小板计数40～50×10⁹/L以上时，可实施侵入性操作或手术。对于骨穿活检和导管拔除术，建议血小板计数≥20×10⁹/L时方可实施[15]。需要注意的是，输注的血小板消耗迅速，维持期短。输注血制品还可能增加血液传播的感染性疾病风险，如艾滋病、乙型及丙型肝炎等。输注血小板还可能发生一些并发症，如产生血小板抗体造成无效输注或输注后免疫反应。如发生无效输注，则需明确是否存在发热感染、DIC等非同种免疫因素，并检测是否存在血小板抗体。由于CIT常需要多次输注血小板，因此无效输注及输注后免疫反应并不少见。

表2 修订的WHO出血分级标准[15]

等级	出血类型
1级	稀疏、散在分布的皮肤瘀点、瘀斑
	鼻衄或口咽出血持续时间<30 min
2级	消化道、呼吸道、肌肉骨骼或软组织出血，未引起血流动力学紊乱，在24h内不需要输注红细胞
	鼻衄或口咽出血持续时间>30 min
	有症状的口腔黏膜血泡
	弥散分布的皮肤瘀点、瘀斑
	血尿
	侵入性操作或手术部位异常渗血
	非月经期的阴道出血
	浆膜腔出血
	视网膜出血，不伴视野缺损
3级	需要输注红细胞的出血（尤其是发生在24 h内），但未出现血流动力学紊乱
	严重的浆膜腔出血
	CT发现的无症状性颅内出血
4级	视网膜出血伴视野缺损
	有症状的非致命性脑出血
	有血流动力学紊乱（低血压，收缩压或舒张压降低>30 mmHg）的出血
	任何原因引起的致命性出血

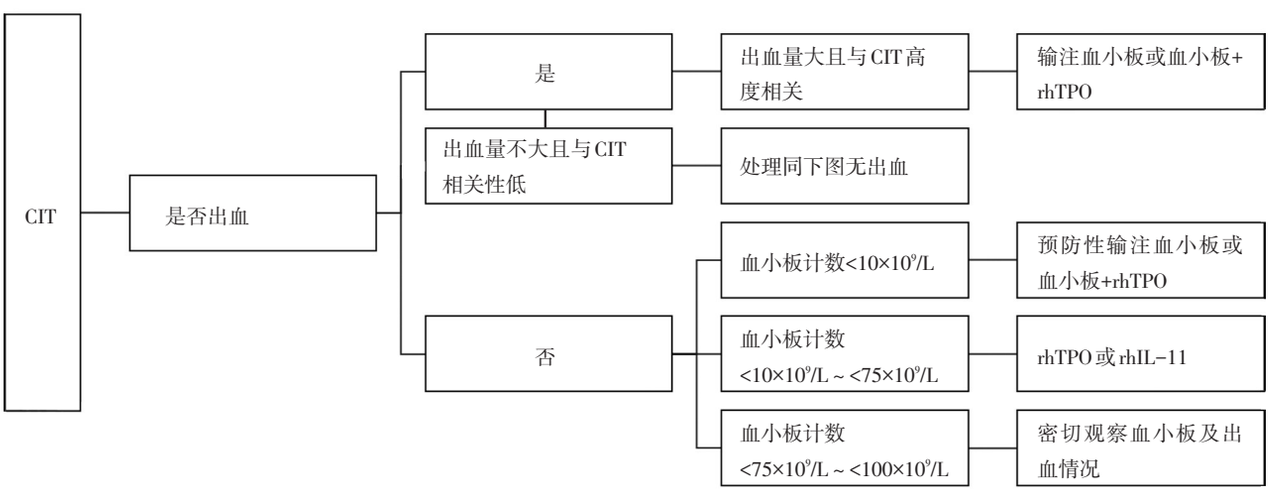

图1 CIT治疗流程

4.3.2 促血小板生长因子的应用 重组人白细胞介素11（recombinant human interleukin 11，rhIL-11）、rhIL-11衍生物（（rhIL-11（Ⅰ））和重组人血小板生成素（recombinant human thrombopoietin，rhTPO）为目前中国国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准的促血小板细胞因子药物，临床应用此类药物应根据使用药品的说明书和相关文献进行全程监测并及时处理不良反应，以保证临床用药的安全性。

1）rhTPO：rhTPO可以减轻肺癌、乳腺癌和卵巢癌等实体肿瘤和淋巴瘤患者接受化疗后血小板计数下降的程度，并缩短血小板减少的持续时间，减少血小板输注次数[17-18]。rhTPO的用药方法：对于不符合血

小板输注指征的CIT患者，应在血小板计数<75×10⁹/L时应用。用药剂量为300 U/kg/d，1次/d，连续用药。使用过程中监测血常规，一般2次/周，特殊患者可根据情况隔日1次，当血小板≥100×10⁹/L或血小板较用药前升高50×10⁹/L时，应及时停药[19-20]。当化疗过程中同时发生白细胞严重减少或出现贫血时，rhTPO可与重组人粒细胞集落刺激因子或重组人红细胞生成素联合应用。

2）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，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。rhIL-11可以降低CIT的严重程度，缩短CIT的病程，减少血小板的输注[21-22]。对于不符合血小板输注指征的实体瘤CIT患者，应在血小板计数（25～75）×10⁹/L时应用rhIL-11。当化疗后同时发生白细胞严重减少或贫血时，rhIL-11可与重组人粒细胞集落刺激因子或重组人红细胞生成素联合应用。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，至血小板计数≥100×10⁹/L或至血小板较用药前升高50×10⁹/L以上时停药。rhIL-11（Ⅰ）的推荐剂量和用法同rhIL-11。

3）促血小板生成素受体激动剂：如罗米司亭及艾曲波帕，罗米司亭和艾曲波帕已获批的适应证为成人慢性免疫性血小板减少性紫癜（intractable immune thrombocytopenia，ITP）。国外小样本研究报道显示，其对于化疗所致血小板减少也有治疗作用，虽然报道文献有限，尚未被批准CIT适应证，鉴于化疗所致血小板减少症治疗的困难及出血风险的严重性，大部分专家认为对于IL-11和或TPO反应不佳的患者可以考虑使用。

4.4 特殊类型血小板减少症的治疗

4.4.1 免疫性血小板减少症 可参照成年人免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP）的治疗原则，主要原则为减少血小板破坏与促进血小板生成。常规一线治疗方案包括糖皮质激素、静脉注射丙种球蛋白；二线治疗方案包括促血小板生成药物（包括rhTPO和TPO受体激动剂）、利妥昔单抗、脾切除术及其他免疫抑制药物[23]。停止化疗后血小板计数可改善，但急性期可能需要输血。需要注意的是，确诊奥沙利铂相关性免疫性血小板减少症的患者不应继续使用奥沙利铂。

4.4.2 血小板分布异常引起的血小板减少症 奥沙利铂等化疗药物可引起肝窦损伤，导致门脉高压和脾机能亢进。此类血小板下降恢复缓慢，通常在治疗停止后2～3年的时间才可能恢复。当需要快速恢复血小板时，可以尝试脾栓塞治疗。

4.4.3 化疗联合放疗引起CIT 化疗联合放疗（包括同步放化疗）可以提高恶性肿瘤患者的生存率，但会增加血液学毒性反应，可能造成血小板急剧降低。有研究显示，实体瘤患者同步放化疗后血小板开始下降时间较早，下降至最低值的时间较单纯化疗有所提前，且血小板下降程度更明显。实体瘤患者同步放化疗后血小板计数下降至≤50×10⁹/L时开始使用rhTPO，血小板恢复所需时间较单纯化疗后恢复时间慢。对于化疗联合放疗引起的血小板减少要密切关注，应尽早使用避免严重的CIT发生。可参照本共识使用rhTPO或rhIL-11进行治疗[24-26]。

4.4.4 使用具有心脏毒性化疗药物的患者 rhTPO和rhIL-11的比较分析显示，rhTPO的不良反应更少，症状一般较轻微，且不会诱发心脏问题[27]。因此，对于使用具有心脏毒性化疗方案的患者，特别是合并心血管基础疾病者，使用rhTPO可能具有更好的安全性。

5 CIT的预防

5.1 预防治疗的机理

血小板计数受血小板生成因子的负反馈调节，当外周血小板数量增多时，循环血中TPO量减少；反之TPO量增加，促进巨核细胞分化和血小板计数增加[28]。

临床上通常在化疗1周后血小板计数开始下降，内源性TPO水平缓慢上升，而内源性TPO提升外周血血小板计数至少需要5～7天，在此之前可能出现血小板计数最低值，并可能导致出血风险和严重并发症。在肿瘤患者接受化、放疗治疗2～3天内，血小板计数还没有开始下降，体内的TPO仍然维持在较低的水平，此时TPO受体亲和力较强，补充外源性TPO可维持体内较高的TPO水平，有利于促进骨髓多核巨细胞功能的恢复。在血小板计数尚未下降而TPO水平较低时，通过补充外源性TPO，提高化、放疗患者在血小板最低点计数水平并缩短持续时间，是预防血小板减少症的理论基础。

5.2 CIT的一级预防

CIT的一级预防是指针对血小板减少的病因进行预防。有临床试验结果提示，对于足量使用可导致血小板减少的、剂量限制性毒性的化疗药物（如大剂量阿糖胞苷），预期在第1次化疗结束后有可能出现Ⅲ度及以上血小板减低的患者，在血小板减低之前应用rhTPO等药物，可降低血小板下降程度，缩短Ⅳ度血小板持续时间[29]。但CIT一级预防的适用人群、时机及最佳给药方式尚未明确。

5.3 CIT的二级预防

针对血小板减少的二级预防又称为临床前期预

防。即针对上1个化疗周期发生过Ⅲ度及以上严重血小板减少的患者，为保证后续化疗顺利进行，可在本周期化疗后预防性使用血小板生长因子的临床干预措施。二级预防的目标是保证化疗按时足量进行，避免化疗减量或延迟。

5.3.1 二级预防的适合人群 上一个化疗周期发生过Ⅲ度及以上的血小板减少患者，以及上一个化疗周期发生Ⅱ度血小板减少但同时伴有以下一项出血高风险因素的患者为二级预防的推荐人群。

一般认为CIT出血的高风险因素包括：1）既往有出血史，如消化道溃疡出血、脑出血等，现阶段有手术切口未愈，肿瘤性溃疡等；2）化疗前血小板计数<75×10^9/L；3）接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞苷以及蒽环类等可能导致严重骨髓抑制的药物；4）肿瘤细胞浸润骨髓所造成的血小板减少；5）ECOG PS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；7）合并使用其他可能导致血小板减少的药物，如肝素、抗生素等。

5.3.2 二级预防的方法 有出血高风险患者：如果患者既往化疗后发生Ⅲ/Ⅳ级血小板减少、本周期化疗结束后有血小板下降趋势，存在出血高风险因素，推荐化疗后6～24 h开始预防性应用促血小板生成药物。如果患者无出血高风险因素，推荐在PLT<75×10^9/L时开始使用促血小板生成药物，至PLT≥100×10^9/L时停药。促血小板生成药物可使用rhTPO 300 U/kg，皮下注射，每日或隔日次，或rhIL-11/rhIL-11（Ⅰ）推荐剂量均为25～50 μg/kg，皮下注射，每日1次；疗程均为连续7～10天；但是在下一个周期化疗开始前2日和化疗中不得应用rhIL11。

已知血小板最低值出现时间的患者：可在血小板最低值出现的前10～14天皮下注射升血小板药物，剂量及用法同上。

对于接受吉西他滨联合铂类（GP或GC）方案且在上1个疗程后出现≥Ⅲ度血小板下降者，可在本疗程化疗第2、4、6、9天皮下注射rhTPO，300 U/kg/d。

6 药物不良反应处理

6.1 rhIL-11的常见不良反应及处理原则

目前，有关rhIL-11相关不良反应的临床研究存在下述不足：1）研究异质性明显，不同研究中rhIL-11剂量不同；2）研究样本量较小，多为回顾性研究；3）文献结果的证据级别不高；4）不良反应的分级参考标准不统一[27]。国内外rhIL-11的说明书和相关文献报道的rhIL-11的不良反应程度主要为轻至中度（WHO抗癌药物常见毒副反应分级标准），停药后大多迅速消退[33]。

轻中度不良反应无需特殊处理，重度不良反应可考虑停药并行专科对症处理。常见的不良反应和处理建议：1）发热：需排除其它病因特别是感染因素导致的发热，考虑发热与rhIL-11相关者可酌情使用解热镇痛药物；2）水肿：用药期间严密监测患者体质量和24 h出入量，酌情予以利尿剂治疗，注意监测电解质；3）心血管系统异常：如有心力衰竭、心律失常或者心悸、胸闷等不适症状，建议停药，并请相关科室会诊。

rhIL-11用药相关的罕见严重不良反应有：猝死（与rhIL-11使用之间的关系目前仍无法确定）[34]、过敏反应（建议停药并抗过敏治疗）[33]、毛细血管渗漏综合征（建议停药并酌情补充白蛋白和输注新鲜冷冻血浆）[35]、急性心力衰竭（建议停药并予强心、利尿、扩血管等治疗）等[36]。

研究显示，不同剂量的rhIL-11用药相关的不良反应发生率有所差异。随着剂量增加、使用时间和疗程的延长，其不良反应，尤其是心脏毒性和水肿等发生率有所增加。rhIL-11的最适剂量和相关不良反应的特点仍需高质量的大样本随机对照临床试验研究进一步探讨。

6.2 rhTPO的常见不良反应及处理原则

rhTPO在国内外的临床研究中都显示了良好的耐受性。特别是在受试者前后自身对照的临床研究中，使用rhTPO并未增加受试者治疗相关不良反应（除报道可能与重组人血小板生成素相关的深静脉血栓外）[30]。使用前后除血小板计数上升以外，主要实验室指标（如红细胞计数、C反应蛋白、血沉、凝血指标、ALT/AST等）均未见明显变化，但是血肌酐值在rhTPO使用过程中较基线值明显下降，其临床意义未明[37]。

rhTPO常见的不良反应包括：发热、寒战、全身不适、乏力、膝关节痛、头痛、头晕、血压升高等。大样本病例研究结果汇总显示rhTPO安全性良好，不良反应整体发生率为1.27%，77.01%的不良反应事件发生于用药后的5天内，以全身症状为主，未发现说明书以外的不良反应[38]。男性和女性不良反应发生率无显著差异，在儿童、老年和妊娠人群中未发现预期外的不良反应。然而，<14岁患儿的不良反应发生率明显高于15～64岁患者（3.4% *vs.* 1.16%，$P<0.05$）和≥65岁患者（3.4% *vs.* 1.24%，$P<0.05$）[37]。总体而言，rhTPO安全可控，不良反应经治疗后可好转或治愈。

7 结语

综上所述，CIT为化疗常见的不良反应，发生率与肿瘤类型、治疗方案和化疗周期等有关。其发生可能导致化疗药物剂量降低或化疗时间延迟，甚至需要输注血小板，从而增加治疗费用、降低化疗效果和生存质量，并影响预后。CIT的预防有助于降低

CIT的发生率和严重程度,但需密切监控升血小板药物所带来的不良反应,及时处理,最大限度地保证治疗的安全性和有效性。

专家共识委员会

专家组组长:

徐瑞华 中山大学肿瘤防治中心
石远凯 国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院
冯继锋 江苏省肿瘤医院

执笔人:

史艳侠 中山大学肿瘤防治中心
邢镨元 国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院
张 俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院
沈 波 江苏省肿瘤医院

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

巴 一 天津医科大学肿瘤医院
白 鸥 吉林大学第一医院
白玉贤 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
程 晶 华中科技大学同济医学院附属协和医院
程 颖 吉林省肿瘤医院
冯继锋 江苏省肿瘤医院
姜文奇 中山大学肿瘤防治中心
江泽飞 解放军总医院第五医学中心
李晓玲 辽宁省肿瘤医院
马丽霞 吉林省肿瘤医院
秦 燕 国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院
石远凯 国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院
史艳侠 中山大学肿瘤防治中心
苏丽萍 山西省肿瘤医院
王彩莲 东南大学附属中大医院
王 畅 吉林大学第一医院肿瘤中心
王风华 中山大学肿瘤防治中心
王哲海 山东省肿瘤医院
夏 莉 吉林省人民医院
熊建萍 南昌大学第一附属医院
徐兵河 国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院
徐瑞华 中山大学肿瘤防治中心
杨润祥 云南省肿瘤医院
杨顺娥 新疆医科大学附属肿瘤医院
姚庆华 浙江省肿瘤医院
于 雁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院
袁 瑛 浙江大学医学院附属第二医院
张 俊 上海交通大学医学院附属瑞金医院
张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
张沂平 浙江省肿瘤医院
赵君慧 青海大学附属医院

共识秘书组成员(按姓氏汉语拼音排序)

毕锡文 中山大学肿瘤防治中心
刘 静 上海交通大学医学院附属瑞金医院
彭 伟 江苏省肿瘤医院
邱 红 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王佳蕾 复旦大学附属肿瘤医院
薛 聪 中山大学肿瘤防治中心
周尘飞 上海交通大学医学院附属瑞金医院

参考文献

[1] 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(2014版)[J].中华肿瘤杂志,2014,36(11):876-879.

[2] Elting S, 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]. J Clin Oncol, 2001, 19(4):1137-1146.

[3] Ten Berg MJ, van den Bemt PM, Shantakumar S, et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study[J]. Drug safety, 2011, 34(12):1151-1160.

[4] Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer [J]. Throm Res, 2018, 164(Suppl 1):S89-S93.

[5] Weycker D, Hatfield M, Grossman A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice [J]. BMC cancer, 2019, 19(1):151.

[6] Machlus KR, Thon JN, Italiano JE, et al. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation[J]. Br J Haematol, 2014, 165(2):227-236.

[7] Beg MS, Komrokji RS, Ahmed K, et al. Oxaliplatin-induced immune mediated thrombocytopenia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(5):925-927.

[8] Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases[J]. Br J Surg, 2007, 94(3):274-286.

[9] Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, et al. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007[J]. Clin Ther, 2009, 3(1 Pt 2):2416-2432.

[10] Hassan BA, Yusoff ZB, Hassali MA, et al. Treatment patterns and outcomes in management of solid cancer patients suffering from thrombocytopenia in Penang hospital[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2011, 12(11):2841-2845.

[11] Hitron A, Steinke D, Sutphin S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors[J]. J Oncol Pharm Pract, 2011, 17(4):312-319.

[12] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会.肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(9):714-720.

[13] CTCAE v5.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

[14] Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1996, 10(2): 431-455.

[15] Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers[J]. New Engl J Med, 2013, (368):1771-1780.

[16] Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3):283-299.

[17] 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试验[J].中国医学科学院学报,2004,26(4):437-441.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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,2005,11(2):59-61.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Liu XG, Bai XC, Chen FP, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(6):615-623.

[24] 陈博,李涛,张军,等.重组人血小板生成素治疗同步放化疗实体瘤患者血小板减少的临床疗效观察[J].癌症进展,2012,2012(10):2.

[25] 尹预真,叶丽霖,杨静,等.重组人血小板生成素联合重组人白介素-11治疗恶性肿瘤放化疗后血小板下降的临床效果[J].武汉大学学报(医学版),2014,35(6):967-968.

[26] 万里新,单丽红,王旸,等.重组人白介素-11治疗恶性肿瘤放化疗后血小板减少28例[J].郑州大学学报(医学版),2007,42(5):966-967.

[27] 任天舒,张岩,曲佳鑫,等.重组人血小板生成素与重组人白细胞介素11治疗血小板减少症疗效与安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2016,25(1):6-10.

[28] Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction[J]. Blood, 1996, 87(10):4068-4071.

[29] Wang Z, Fang X, Huang H, et al. Recombinant human thrombopoietin (rh-TPO) for the prevention of severe thrombocytopenia induced by high-dose cytarabine: a prospective, randomized, self-controlled study[J]. Leuk Lymph, 2018, 59(12):2821-2828.

[30] 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.

[31] 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.

[32] 徐云华,成柏君,陆舜.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.

[33] 刘自建,骆泉湘,刘芝兰.重组人白细胞介素-11治疗实体瘤化疗所致血小板减少的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(04): 439-442.

[34] Ellis M, Zwaan F, Hedstrom U, et al. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with [correction of] haematological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomised trial[J]. Lancet, 2003, 361 (9354):275-280.

[35] Wang KF, Pan HM, Lou HZ, et al. Interleukin-11-induced capillary leak syndrome in primary hepatic carcinoma patients with thrombocytopenia[J]. BMC Cancer, 2011, (11):204.

[36] 胡南华.重组人白细胞介素11诱发急性心力衰竭[J].临床合理用药杂志,2013,6(05):138-139.

[37] Wu Q, Ren J, Wu X, et al. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: a prospective study[J]. J Crit Care, 2014, 29(3):362-366.

[38] 侯明,李曼,靳征.重组人血小板生成素注射液上市后不良反应监测研究[J].中国新药与临床杂志,2015,34(08):642-646.

（2019-08-06收稿）

（编辑:孙喜佳　校对:张艳辉）