

促血小板生成药物在肿瘤治疗相关血小板减少症管理中的应用进展

王闫飞¹, 刘 巍^{1,2}

Progress in application of platelet stimulating agents in management of cancer therapy-related thrombocytopenia

WANG Yanfei¹, LIU Wei^{1,2}

[摘要]

肿瘤治疗相关血小板减少症(cancer therapy-related thrombocytopenia, CTRT)是抗肿瘤治疗中常见的不良反应。本文对CTRT的现状、促血小板生成药物包括重组人白细胞介素11、重组促血小板生成素和血小板生成素受体激动剂在CTRT领域的研究进展进行综述,并对未来促血小板生成药物治疗CTRT的临床研究方向提出展望,以期为更好地预防和治疗CTRT提供参考依据和建议。

[关键词] 肿瘤治疗相关血小板减少症;促血小板生成药物;白细胞介素11;血小板生成素;血小板生成素受体激动剂

[ABSTRACT]

Cancer therapy-related thrombocytopenia (CTRT) is a common side effect during anti-cancer therapies. In this paper, the present situation of CTRT, the research progress in platelet-promoting drugs including recombinant human interleukin-11, recombinant thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonist in the field of CTRT are reviewed, and the future clinical research direction of the treatment of CTRT with thrombopoietin drugs is prospected, so as to provide references and suggestions for better prevention and treatment of CTRT.

[KEY WORDS] Cancer therapy-related thrombocytopenia; Platelet stimulating agents; Interleukin-11; Thrombopoietin; Thrombopoietin receptor agonist

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2201-0046

[作者单位]

1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所日间化疗病区, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京100142
2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所支持治疗科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京100142

[基金项目]

1. 国家“万人计划”百千万工程领军人才
2. 北京市医院管理局“使命”计划专项(SML20181102)

AUTHORS FROM

1. Day Oncology Unit, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China
2. Department of Supportive Care, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Correspondence to: LIU Wei (刘 巍)

E-mail: beijingzlliuwei@163.com

GRANTS

1. Leading Talent of National “Ten Thousand Talents Plan”
2. Special Project of “Mission” Plan of Beijing Municipal Administration of Hospitals (SML20181102)

TUMOR, 2022, 42 (03): 203-212

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Received 2022-01-16 Accepted 2022-02-17

Copyright© 2022 by TUMOR All rights reserved

肿瘤治疗相关血小板减少症 (cancer therapy-related thrombocytopenia, CTRT) 是指由抗肿瘤治疗导致的血小板生成减少和 (或) 破坏增加, 临床表现为外周血中血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 。CTRT 是抗肿瘤治疗常见的不良反应, 化疗、放疗、靶向治疗和免疫检查点抑制剂治疗等均可引起 CTRT^[1]。

化疗所致血小板减少症 (chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT) 是最常见的 CTRT。回顾性研究报道, CIT 发生率高达 16.5% ~ 21.8%^[2-3], 而在铂类或吉西他滨为基础的化疗中, 其发生率超过 30%^[2]。此外, 文献报道常规腹腔或盆腔放疗患者的任意级别血小板减少发生率为 1.7%, 而同步放化疗患者的 3 ~ 4 级 CIT 发生率则高达 6% ~ 30%^[1]。靶向治疗也可引起血小板减少, 部分靶向药物如舒尼替尼、伊布替尼和奥拉帕利等治疗后的血小板减少发生率可高达 25.4% ~ 69%^[4]。有文献报道, 尼拉帕利治疗后 3 级以上血小板减少发生率高达 33.8%^[5]。虽然免疫检查点抑制剂导致血小板减少发生率只有 2.8%^[6], 但是会有死亡或威胁生命的案例发生^[7]。因此, 预防或治疗 CTRT 应着眼于全部的抗肿瘤治疗手段, 而不应仅限于化疗。

1 CTRT 的不良影响

血小板减少会增加患者的潜在出血风险, 并且可能导致抗肿瘤药物剂量的减量和治疗延迟, 甚至导致抗肿瘤治疗疗程的终止^[8-10]。一项研究调查了 609 例恶性实体瘤和淋巴瘤患者, 结果表明共有 1 262 个化疗周期出现血小板减少, 其中 25.6% 的化疗周期推迟了化疗或减少了化疗药物的剂量^[11]。化疗延迟或化疗药物剂量不足会影响抗肿瘤治疗的疗效, 还会影响患者的生活质量以及缩短生存期^[12-13]。对于 CTRT 的管理, 不仅需要关注血小板计数的变化, 更是常以减少出血事件、减少血小板输注、避免化疗延迟和 (或) 化疗药物剂量减少作为主要目标。

2 CTRT 管理可选药物概述

CTRT 治疗的目的是将患者的血小板计数升

高至安全水平, 以防止由此导致的出血。在促血小板生成因子应用于临床之前, 除血小板输注手段以外, 主要还是依赖于传统的非特异性升血小板药物如中药和糖皮质激素等, 以达到促进血小板生成以及减少血小板破坏的作用。目前, 除糖皮质激素仍是免疫性血小板减少的一线治疗药物^[14]以外, 其他药物的疗效尚不明确, 仅作为血小板输注和 (或) 促血小板生成药物的辅助用药^[15]。

能够促进造血干细胞向成熟巨核细胞分化和成熟的药物均有可能提升外周血中血小板计数。目前已有的促血小板生成药物包括重组人白细胞介素 11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11)、重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 和新型血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA) 等。

3 促血小板生成药物在 CIT 管理中的 3 个层次

造血生长因子对骨髓抑制的管理可分为 3 个层次: 治疗、二级预防和一级预防。其中, 治疗是指在患者出现严重骨髓抑制时给予骨髓生长因子治疗。二级预防是指在前次化疗后出现严重的骨髓抑制, 为避免因化疗药物减量而导致的疗效减弱, 而继续按原标准剂量治疗并给予骨髓生长因子以进行预防性治疗。一级预防是指在第一次接受某化疗方案后给予预防性治疗, 以防止骨髓抑制以及化疗延迟或化疗药物减量。当前, 重组人促红细胞生成素只用于肿瘤相关性贫血的治疗, 而无二级预防和一级预防的概念; 而重组粒细胞集落刺激因子可用于化疗引起的白细胞减少的治疗、二级预防和一级预防。

对于促血小板生成药物在 CTRT 管理中的应用, 也可分为治疗、二级预防和一级预防 3 个层次。对于关注较多的 CIT, 《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版)》^[16] 推荐可使用 IL-11 或 rhTPO 用于治疗 and 二级预防, 但对于 CIT 一级预防的适用人群和使用时间等问题尚缺乏定论。

4 白细胞介素家族: 白细胞介素 11 (interleukin-11, IL-11)

IL-11 是由造血微环境基质细胞和部分间叶

细胞产生的多效性细胞因子, 其促进造血的功能主要体现在直接刺激造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖, 诱导巨核细胞分化成熟, 促进高倍性巨核细胞生成, 增加单个巨核细胞血小板的产量, 从而增加血小板的生成^[17-18]。1991年, *IL-11* 基因经克隆后转入大肠埃希菌后成功表达 rhIL-11, 并且进入临床试验阶段。1997年, rhIL-11 经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 成为首个应用于肿瘤患者大剂量化放疗后特异性升高血小板计数的药物^[19], 也是唯一在国际范围内具有 CIT 指征的促血小板生成因子。2003年, 中国产 rhIL-11 在国内批准上市, 用于实体瘤和非髓性白血病化疗后 3~4 级血小板减少的二级预防和有关指征的治疗^[20], 并且获得《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版)》^[16] 和《肿瘤相关性血小板减少症诊疗中国专家共识 (2020)》^[15] 推荐用于 CIT 的治疗和二级预防。

临床研究已证实 rhIL-11 对化疗后血小板减少的有效性, 但是有关其对于放疗、靶向治疗和免疫治疗等其他 CTRT 的疗效研究仍较少^[21-22], 仅有一项随机对照试验^[23] 提示 rhIL-11 可以改善放疗所致的血小板减少。

尽管 rhIL-11 升高血小板计数的效果显著, 但是由于 rhIL-11 属于炎症因子范畴, 易引起全身不良反应, 包括乏力、发热、水肿、短暂贫血和结膜充血等。同时, rhIL-11 对心脏和肾脏也有一定的损害, 可造成心动过速、血管扩张、房颤、房扑和体液潴留等, 还可累及消化系统、神经系统和呼吸系统, 造成过敏反应^[24]。上述不良反应均使 rhIL-11 在临床上的应用受到了一定程度的限制。

5 TPO 家族

5.1 rhTPO 的生理功能

TPO 是巨核细胞系的特异性造血生长因子, 通过与其特异性受体 c-Mpl 即 TPO 受体 (TPO-receptor, TPO-R) 结合而产生生物学效应, 参与巨核细胞的增殖、分化、成熟和分裂形成有功能

的血小板的全过程。TPO 还可以抑制早期巨核细胞凋亡, 对接受化疗和放疗患者的巨核细胞具有保护作用^[15]。

5.1 第一代 TPO 类药物

第一代 TPO 类药物包括聚乙二醇化重组人巨核细胞生长发育因子 (pegylated recombinant human megakaryocytic growth and development factor, PEG-rhMGDF) 和 rhTPO。

PEG-rhMGDF 是由大肠埃希菌产生的非糖基化截短分子, 由天然 TPO 分子的前 153 个氨基酸和聚乙二醇经化学方法偶联而成, 半衰期为 30~40 h^[25]。在接受非骨髓化疗的患者中, 应用 PEG-rhMGDF 可以升高血小板计数最低值, 缩短 CIT 持续时间, 减少血小板输注^[26]。遗憾的是, 535 例健康受试者在接受 PEG-rhMGDF 治疗 3 次 (1 次/月) 后, 13 例产生了针对 PEG-rhMGDF 的自身抗体, 该自身抗体与内源性 TPO 发生交叉反应, 导致血小板减少症^[27]。这项研究的结果导致 PEG-rhMGDF 的研发被中止。尽管同为第一代 TPO 类药物的 rhTPO 并无自身抗体生成的相关报道, 但是 rhTPO 在国外的研发也被中止^[26], 而仅在中国获批上市。

rhTPO 是应用基因重组技术, 由中国仓鼠卵巢细胞表达、经提纯制成的糖基化修饰的糖蛋白分子, 由 332 个天然人氨基酸序列构成, 具有与内源性 TPO 相同的氨基酸序列, 循环半衰期为 20~40 h, 通过与 TPO-R 结合, 可以激活 JAK2/STAT5 信号通路, 刺激血小板生成^[15]。2005 年, rhTPO 在中国被批准用于治疗 CIT^[16]; 2010 年, rhTPO 被批准用于免疫性血小板减少的二线治疗。

中国的临床研究表明, rhTPO 可以显著减轻化疗对血小板的损伤程度, 缩短血小板的恢复时间, 提升血小板计数, 降低血小板输注例次和数量^[28-30]。此外, 相较于 rhIL-11, rhTPO 的不良反应发生率较低且严重程度较轻, 患者均可耐受^[22, 31-32]。卫生经济学评价结果也显示, 与 rhIL-11 相比, rhTPO 治疗 CIT 更具成本-疗效优势^[33]。

目前有关 rhTPO 治疗因放疗、靶向治疗和

免疫治疗相关 CTRT 的研究较少。靳彩玲等^[34] 回顾性比较了 40 例因放疗所致血小板减少症的患者分别接受 rhTPO (20 例, 皮下注射 15 000 U/次) 和 rhIL-11 (20 例, 皮下注射 1.5 mg/次) 治疗的疗效和安全性, 1 次/d, 连续治疗 6 d, 结果发现 rhTPO 较 rhIL-11 显示出更好的疗效, 并且起效快, 可以减少血小板输注量, 甚至无需输注血小板。

rhIL-11 与 rhTPO 尽管升高血小板计数的疗效显著, 但是存在不良反应以及给药途径欠便捷等问题。由于 rhIL-11 与 rhTPO 均为皮下注射给药, 因此患者需要往返住家和医疗机构, 十分不便, 从而影响了治疗的依从性, 而在新型冠状病毒肺炎后疫情时代尤其如此。此外, rhIL-11 与 rhTPO 均需冷藏保存。患者在自行保管 rhIL-11 与 rhTPO 的过程中, 可能因为储存不当而导致不良反应和 (或) 影响疗效, 因此亟需探索更为便捷且有效的促血小板生成药物。

5.2 第二代 TPO 类似物: TPO-RA

鉴于对第一代 TPO 类似物免疫原性的考虑, 研发了第二代 TPO-RA。基于 TPO-RA 的结构, 可以分为肽类和非肽类 2 种。

目前, 国内外已获批上市的 TPO-RA 包括罗米司亭 (romiplostim)、艾曲泊帕 (eltrombopag)、阿伐曲泊帕 (avatrombopag)、芦曲泊帕 (lusutrombopag) 和海曲泊帕 (hetrombopag) 等, 主要用于治疗免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP)、重度再生障碍性贫血 (sever aplastic anemia, SAA) 和慢性肝病 (chronic liver disease, CLD) 相关血小板减少症^[9]。在治疗 CTRT 方面, 由于缺乏高质量的有关有效性和安全性的证据, 因此暂未批准上述药物。目前已在我国上市的 TPO-RA 包括艾曲泊帕、阿伐曲泊帕和海曲泊帕。

5.2.1 肽类 TPO-RA: 罗米司亭

肽类 TPO-RA 仅有罗米司亭 1 种, 由 1 个免疫球蛋白 G1Fc 片段载体分子和 4 个 TPO-R 结合域组成^[35], 结合位点与内源性 TPO 一致, 与

TPO-R 的胞外区结合, 模拟生理性 TPO 功能。由于罗米司亭与内源性 TPO 一致, 因此存在竞争性结合。罗米司亭需经注射给药, 1 次/周。2008 年, 罗米司亭获得美国 FDA 批准用于 ITP 的二线治疗, 但在中国暂未获批上市^[36]。

目前在 CTRT 领域, 罗米司亭仅有 CIT 方面的研究结果, 而有关其对放疗、靶向治疗和免疫治疗等所致的 CTRT 的应用研究未见报道。

一项 II 期临床试验^[37] 探讨了罗米司亭治疗实体瘤患者 CIT 的疗效。这项研究纳入 60 例血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 且持续至少 4 周的患者, 其中 23 例患者进入随机对照试验阶段; 23 例患者中, 15 例 (试验组) 每周接受 1 次罗米司亭治疗直至血小板计数升高至 $\geq 100 \times 10^9/L$, 8 例 (对照组) 接受常规监测; 另 37 例患者进入单臂罗米司亭治疗阶段^[37]。研究表明, 在随机对照试验阶段, 试验组 3 周内血小板计数恢复率为 93%, 显著高于对照组 (12.5%, $P < 0.001$); 在共计 52 例接受罗米司亭治疗的患者中, 44 例恢复了化疗, 其中 3 例 (6.8%) 发生复发性 CIT^[37]。一项评估罗米司亭的疗效及安全性的回顾性研究共纳入 173 例患者 (其中 153 例为实体瘤患者, 20 例为非髓系血液系统恶性肿瘤患者), 结果表明实体瘤患者对罗米司亭的反应率 (治疗后血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/L$, 并且比治疗前至少增加 $30 \times 10^9/L$) 为 71%, 但非髓系血液系统恶性肿瘤患者的反应率仅为 10%; 未发生严重不良事件^[38]。在 ITP 人群中发现, 与肽类 TPO-RA 如阿伐曲泊帕相比, 部分接受罗米司亭治疗的血小板计数变化较大^[39], 这可能与其给药间隔时间较长 (1 次/周) 有关。对于这类患者, 可考虑改为阿伐曲泊帕进行治疗, 以保持血小板计数的稳定^[40]。

5.2.2 非肽类 TPO-RA

除罗米司亭外的已有 TPO-RA 均为非肽类小分子复合物, 可与 TPO-R 跨膜区结合, 导致 TPO-R 构象改变, 从而激活 JAK、STAT5、PI3K/AKT 和 ERK1/2 等信号通路, 诱导信号传导, 促进巨核细胞祖细胞的增殖和分化, 最终导

致血小板生成增加^[40-42]。非肽类 TPO-RA 因作用位点在跨膜区, 不影响生理性 TPO 与 TPO-R 的结合, 可与生理性 TPO 发挥协同作用。国内外已上市的非肽类 TPO-RA 包括艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕和海曲泊帕。

5.2.2.1 艾曲泊帕

艾曲泊帕最早于 2008 年获得美国 FDA 的批准^[43], 适应证包括 ITP、SAA 和慢性丙型肝炎患者的血小板减少症。2018 年, 艾曲泊帕在中国上市, 用于治疗经糖皮质激素类药物和免疫球蛋白治疗无效或脾切除术后慢性原发 ITP 患者的血小板减少症。

艾曲泊帕在 CTRT 领域的临床研究集中于 CIT 领域。一项中国真实世界研究^[44] 回顾性分析了艾曲泊帕和 rhTPO 与未接受药物治疗对淋巴瘤 CIT 患者血小板计数恢复的影响。该研究共纳入 153 例化疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 的淋巴瘤患者, 其中 51 例接受艾曲泊帕治疗, 50 例接受 rhTPO 治疗, 剩余 52 例未接受药物治疗 (对照组)^[44]。艾曲泊帕治疗组与 rhTPO 治疗组在治疗第 5、7 和 10 天的平均血小板计数以及血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 和 $\geq 75 \times 10^9/L$ 所需的天数的差异均无统计学意义, 但是 2 个治疗组各时间点的血小板计数均显著高于对照组, 血小板计数恢复所需时间均显著短于对照组^[44]。更重要的是, 艾曲泊帕组与 rhTPO 组较对照组均显著降低任意级别的出血发生率 (11.8% vs 10.0% vs 26.9%) 和血小板输注率 (54.9% vs 50.0% vs 75%), 并且艾曲泊帕与 rhTPO 治疗的差异无统计学意义。对于当前患有血小板减少症的 CIT 患者, 目前尚未开展 III 期临床研究。

尽管已有研究结果初步证实艾曲泊帕在 CIT 治疗中的作用, 但是有关艾曲泊帕在实体瘤 CIT 二级预防中的应用尚缺少证据。一项评估艾曲泊帕对比安慰剂治疗基线血小板计数 $< 75 \times 10^9/L$ 的实体瘤伴 CIT 患者的有效性和安全性的 III 期双盲随机对照研究 (NCT02093325)^[45] 预计于 2019 年 8 月结束, 但迄今未披露相关数据。

国外研究证实, 艾曲泊帕在实体瘤伴 CIT 的

一级预防方面可有潜在获益。对于应用吉西他滨或吉西他滨联合顺铂方案化疗的实体瘤患者, I 和 II 期随机对照临床试验^[46-47] 结果显示, 在化疗前 5 d 以及化疗后 5 d 口服艾曲泊帕或安慰剂, 艾曲泊帕组的血小板计数最低值、血小板计数恢复所需时间、化疗药物减量以及化疗延迟等方面均显示出获益趋势, 但是 II 期研究的主要终点指标——下一个周期化疗前的血小板计数的差异并无统计学意义^[47]。此外, 值得注意的是, I 期临床研究虽然发现在应用吉西他滨或吉西他滨联合顺铂方案化疗的实体瘤患者中, 艾曲泊帕对比安慰剂可以减少化疗延迟和化疗药物减量的比例, 但是研究方案要求当血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 时进行化疗药物减量或化疗延迟 (22% vs 40%), 此要求较为严格^[46]。对于应用紫杉醇联合卡铂方案化疗的实体瘤患者, 一项 I 期临床研究发现, 与安慰剂相比, 化疗后 2 ~ 12 d 口服艾曲泊帕未能提高血小板计数最低值, 但有利于血小板计数的快速回升^[48]。上述研究结果的差异可能与化疗方案、艾曲泊帕剂量以及用药时间等因素有关。

在安全性方面, 由于艾曲泊帕为偶氮苯衍生物, 具有 2 个互变异构体, 其中一个可形成配位体与金属离子形成螯合物而难以解离, 因此导致血液中的艾曲泊帕暴露量显著降低, 药效也降低。所以, 艾曲泊帕应空腹口服 (餐前间隔 1 h 或餐后间隔 2 h), 并且应在以下产品使用前至少间隔 2 h 或使用后至少间隔 4 h 口服, 包括抗酸药、乳制品或含有多价阳离子 (如铝、钙、铁、镁、锌和硒) 的矿物质补充剂。不得将艾曲泊帕碾碎后混入食物或液体中服用。此外, 部分研究表明艾曲泊帕在较高剂量时, 通常会引发肝毒性和血栓形成, 因此不适用于肝功能不全的患者^[49-52]。

5.2.2.2 芦曲泊帕

2015 年, 芦曲泊帕在日本首先获批用于治疗择期行诊断性操作或手术的 CLD 相关血小板减少症^[53], 但该药尚未在中国上市。目前, 尚无芦曲泊帕用于 CTRT 的临床研究或个案报道公布或发表。

5.2.2.3 阿伐曲泊帕

2018年, 美国FDA批准阿伐曲泊帕用于治疗择期行诊断性操作或手术的CLD相关血小板减少症的成年患者^[54]。2019年6月, 美国FDA批准阿伐曲泊帕用于原发性ITP患者^[55]。2020年, 阿伐曲泊帕在中国上市, 成为国内首款针对CLD相关血小板减少症的治疗药物^[56]。

目前尚未见进行中的阿伐曲泊帕用于CIT治疗或预防的I和II期临床研究。一项阿伐曲泊帕对比安慰剂用于CIT二级预防的III期随机对照临床试验(NCT03471078)^[57]尚未正式发表结果。这项研究入组当前化疗方案导致3级及以上CIT(血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)的患者, 在新一周期化疗前5d以及化疗后5d, 每日口服阿伐曲泊帕或安慰剂, 目前已公布的数据显示2组的主要复合终点指标包括避免接受血小板输注、化疗药物剂量减少 $\geq 15\%$ 或化疗延迟 $\geq 4d$ 的受试者比例差异无统计学意义(意向治疗人群69.5% vs 72.5%, $P = 0.72$; 符合方案人群85.0% vs 84.4%, $P = 0.96$)^[58]。值得注意的是, 该研究中安慰剂组患者接受血小板输注、化疗药物剂量减少或化疗延迟的比例同样很低, 这可能与研究方案排除了6个月内因其他化疗方案导致2级以上CIT的患者, 因此入组患者的骨髓功能较好。其次, 该研究未要求患者入组时的化疗药物使用标准剂量, 因此不能排除部分患者入组时的化疗药物剂量已有所减少。此外, 该研究的主要研究终点未规定化疗药物剂量减少和化疗延迟的客观标准, 因此不能排除不同中心的研究者有着不同的习惯偏好而导致偏差。

中国的一项回顾性研究纳入20家医院共101例接受阿伐曲泊帕治疗的CIT(血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$)患者^[59], 其中82.2%为实体瘤患者, 1、2、3和4级血小板减少的比例分别为13.9%、33.7%、27.7%和24.8%。该研究中的CIT患者一般连续服用阿伐曲泊帕5~10d, 治疗后87.1%的患者达到主要终点, 即在下一个化疗周期开始前血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或较基线血小板计数上升 $\geq 50 \times 10^9/L$ 或较基线血小板计数提升 $\geq 100\%$ 。79例(78.2%)患者下一个化疗周期开始前血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$, 因而免于

化疗延迟。101例患者中仅有1例发生出血, 25例(24.7%)接受血小板输注。

在其他抗肿瘤治疗所致CTRT方面, 有病例系列报告阿伐曲泊帕用于聚ADP核糖聚合酶(poly-ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂尼拉帕利所致的小血小板减少, 可有效维持治疗强度, 并且有助于缓解肿瘤^[60]。该病例系列报告了2例乳腺癌和4例卵巢癌患者, 均接受尼拉帕利治疗。通过同步应用阿伐曲泊帕, 全部6例患者均得上调尼拉帕利剂量, 其中3例患者得以在最大日推荐剂量(300mg)下持续应用尼拉帕利; 2例卵巢癌患者因CTRT暂停尼拉帕利治疗后, 曾出现糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA-125)水平的升高, 在应用阿伐曲泊帕以及上调尼拉帕利剂量后, CA-125水平随之下降; 2例转移性乳腺癌患者在接受阿伐曲泊帕辅助的尼拉帕利治疗下, 达到颅内转移性肿瘤部分缓解。此外, 已有使用阿伐曲泊帕治疗帕博丽珠单抗导致的反复性免疫相关血小板减少的报道^[61]。

在药物安全性方面, 阿伐曲泊帕的化学结构为噻唑衍生物, 不同于艾曲泊帕的偶氮苯衍生物结构, 因此阿伐曲泊帕无明显的肝脏毒性, 与金属阳离子无螯合作用, 给药时间更加灵活^[62]。在CLD患者中开展的2项III期研究ADAPT-1和ADAPT-2的结果均显示, 阿伐曲泊帕组与安慰剂组的不良事件发生率和严重程度相似, 未提示存在肝脏毒性风险^[54-55]。目前尚缺乏有关阿伐曲泊帕治疗或预防实体瘤患者CTRT的不良反应的报道, 有待未来开展更多的临床研究或真实世界研究予以明确。

5.2.2.4 海曲泊帕

海曲泊帕是中国自主研发的非肽类TPO-RA, 于2021年在国内获批用于治疗既往对糖皮质激素和免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性ITP成人患者以及对免疫抑制治疗疗效不佳的重症SAA成人患者^[63]。目前尚无海曲泊帕用于CTRT的临床研究或个案报道公布或发表。一项海曲泊帕对比安慰剂用于曾因化疗方案导致CIT的恶性肿瘤患者接受新化疗方案的一级预防III期临床研究^[64]已经注册, 目前研究进度未知。

5.2.3 TPO-RA 小结

通过对上述临床研究进行分析和比较, 不难发现目前已取得较好结果的临床研究集中在应用 TPO-RA 治疗 CIT 方面, 已上市的 TPO-RA 具有较好的升高血小板计数的作用, 部分研究显示可以起到减少血小板输注的效果。然而, TPO-RA 作为二级预防尚未取得有效的临床证据。作为一级预防, 部分 I 和 II 期研究报道了 TPO-RA 升高血小板计数最低值以及促进血小板计数恢复的作用。值得注意的是, 艾曲泊帕用于急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征 (一般基线血小板计数减少, 但未做具体要求) CIT 的一级预防的 I 和 II 期临床研究报道会增加严重不良反应甚至影响生存结局^[65-66], 尽管在实体瘤患者中并未见到类似的结果。因此, 在临床实践中, TPO-RA 可以作为实体瘤 CIT 的替代治疗方式, 尤其是当患者因不良反应不能耐受 rhIL-11 或 rhTPO 时, 或是皮下注射药物不方便时。作为二级预防, 则需要对 TPO-RA 治疗的开始时间、持续时间和剂量以及人群和病种的选择等进行更加充分的思

考和评估, 同时有待更多高质量的证据予以证实。对于实体瘤 CIT 的一级预防, 临床上应谨慎评估患者的风险, 对患者进行筛选, 并且充分权衡利弊。

6 总结与展望

在新型冠状病毒肺炎后疫情时代, 非肽类 TPO-RA 为解决 CTRT 治疗不便的问题带来了新的可能, 但其疗效尚需获得高质量证据的支持。现有的大多数临床研究旨在评价促血小板生成药物治疗 CIT 的疗效, 但缺少对于靶向治疗和免疫治疗所致血小板减少问题的探讨, 因此今后有待开展更多的临床研究以及收集和整理真实世界的的数据。CTRRT 的疗效评价指标主要包括血小板计数变化、避免血小板输注以及避免化疗药物剂量减少或化疗延迟等短期指标, 而对于生活质量、长期的骨髓功能以及长期生存的影响尚不清楚, 未来有待开展更长期的前瞻性研究以评估各类药物治疗 CTRT 的长期效果。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识[J]. 肿瘤, 2021, 41(12):812-827.
- [2] 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, 2:2416-2432.
- [3] TEN BERG M J, VAN DEN BEMT P M, SHANTAKUMAR S, et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study[J]. Drug Saf, 2011, 34(12):1151-1160.
- [4] ZHOU J X, FENG L J, ZHANG X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11:3009-3017.
- [5] MIRZA MR M B, HERRSTEDT J, OZA A M, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(22):2154-2164.
- [6] PETRELLI F, ARDITO R, BORGONOVO K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2018, 103:7-16.
- [7] HENDRIX A, YEO A E, LEJEUNE S, et al. Rare case of life-threatening thrombocytopenia occurring after radiotherapy in a patient treated with immune checkpoint inhibitor[J/OL]. BMJ Case Rep, 2020, 13(6):e235249[2021-11-25]. <https://casereports.bmj.com/content/13/6/e235249.long>. doi: 10.1136/bcr-2020-235249.
- [8] KOGAN L G, DAVIS S L, BROOKS G A. Treatment delays during FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer: a multicenter retrospective analysis[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(5):841-846.
- [9] AL-SAMKARI H, SOFF G A. Clinical challenges and promising therapies for chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(5):437-448.

- [10] HASSAN B A, YUSOFF Z B, HASSALI M A, et al. Treatment patterns and outcomes in management of solid cancer patients suffering from thrombocytopenia in Penang hospital[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11):2841-2845.
- [11] ELTING L S, RUBENSTEIN E B, MARTIN C G, 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.
- [12] LUCIANI A, BERTUZZI C, ASCIONE G, et al. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(1):94-96.
- [13] DENDULURI N, LYMAN G H, WANG Y, et al. Chemotherapy dose intensity and overall survival among patients with advanced breast or ovarian cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5):380-386.
- [14] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
- [15] CSCO 指南工作委员会. 肿瘤相关性血小板减少症诊疗中国专家共识(2020)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2020.
- [16] 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. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1):51-58[2021-12-01]. <http://www.yixueqianyan.cn/CN/abstract/abstract3193.shtml>. doi:10.12037/YXQY.2020.01-07.
- [17] SCHWERTSCHLAG U S, TREPICCHIO W L, DYKSTRA K H, et al. Hematopoietic, immunomodulatory and epithelial effects of interleukin-11[J]. *Leukemia*, 1999, 13(9):1307-1315.
- [18] TURNER K J, NEBEN S, WEICH N, et al. The role of recombinant interleukin 11 in megakaryocytopoiesis[J]. *Stem Cells*, 1996, 14 Suppl 1:53-61.
- [19] NEUMEGA Instrument[EB/OL].[2021-11-25]. <https://www.pfizer.com/products/product-de-tail/neumega>.
- [20] 注射用重组人白细胞介素 11 说明书 [EB/OL]. [2021-11-25]. http://www.qilu-pharma.com/product_detail/product_id:51.html.
- [21] 刘鹏辉, 曲怡梅, 廖国清, 等. 重组人白细胞介素-11 治疗化疗后血小板减少症的临床研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(19):2756-2757.
- [22] XU Y, SONG X, DU F, et al. A randomized controlled study of rhTPO and rhIL-11 for the prophylactic treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(24):4718-4725.
- [23] 傅建伟, 陈英华, 邓媛, 等. rhIL-11 治疗放疗所致血小板减少的研究 [J]. *中国保健营养(中旬刊)*, 2013(7):607-608.
- [24] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中华医学会血液学分会. 重组人白细胞介素-11 治疗血小板减少症临床应用中国专家共识(2018年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(3):260-266.
- [25] KUTER D J, BEGLEY C G. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies[J]. *Blood*, 2002, 100(10):3457-3469.
- [26] KUTER D J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(2):248-258.
- [27] LI J, YANG C, XIA Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin[J]. *Blood*, 2001, 98(12):3241-3248.
- [28] SCHIROLI D, MEROLLE L, MOLINARI G, et al. The impact of COVID-19 outbreak on the Transfusion Medicine Unit of a Northern Italy Hospital and Cancer Centre[J]. *Vox Sang*, 2022, 117(2):235-242.
- [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 Lymphoma*, 2018, 59(12):2821-2828.
- [30] 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.
- [31] 徐薇薇, 杨磊, 葛建娟, 等. rhIL-11 及 rhTPO 用于化疗所致血小板减少症的疗效及安全性对比 [J]. *系统医学*, 2016, 1(12):121-123.
- [32] 喻杰, 戴晓芳, 刘莉, 等. rhTPO 和 IL-11 治疗 NSCLC 化疗后血小板减少症的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(5):374-376.
- [33] 杨帆, 李林国, 宣建伟. 重组人血小板生成素在中国治疗肿瘤化疗导致血小板减少症的成本-效果分析 [J]. *中国药物经济学*, 2018, 13(5):11-16.
- [34] 靳彩玲, 寇小格, 路平. 重组人血小板生成素治疗放疗所致血小板减少的临床研究 [J]. *医学信息(上旬刊)*, 2011, 24(3):1198-1199.
- [35] 王少怡, 余自强. 血小板生成素受体激动剂的研究现状及临床应用 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(2):122-128.
- [36] 王美玲, 周虎. 第 2 代促血小板生成剂的临床应用及研究进展 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2018, 41(2):150-155.
- [37] SOFF G A, MIAO Y, BENDHEIM G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31):2892-2898.
- [38] AL-SAMKARI H, PARNES A D, GOODARZI K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-

- induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2021, 106(4):1148-1157.
- [39] SHINOHARA K, KAMBARA N. Highly fluctuating thrombocytopenia developing in a patient with immune thrombocytopenia (ITP) while administering romiplostim[J]. *Intern Med*, 2012, 51(11):1399-1401.
- [40] GHANIMA W, COOPER N, RODEGHIERO F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):1112-1123.
- [41] DI BUDUO C A, CURRAO M, PECCI A, et al. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation[J]. *Haematologica*, 2016, 101(12):1479-1488.
- [42] MITCHELL W B, PINHEIRO M P, BOULAD N, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on the apoptotic profile of platelets in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(12):228-234.
- [43] EHRlich L A, KWITKOWSKI V E, REAMAN G, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: eltrombopag for the treatment of pediatric patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia[J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12) [2021-12-31]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26657>.
- [44] ZHU Q, YANG S, ZENG W, et al. A real-world observation of eltrombopag and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in lymphoma patients with chemotherapy induced thrombocytopenia[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:701539.
- [45] A study to assess the efficacy and safety of eltrombopag as a rescue of isolated chemotherapy-induced thrombocytopenia[EB/OL]. [2021-12-31]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02093325?term=Eltrombopag&phase=2&draw=2&rank=1>.
- [46] WINER E S, SAFRAN H, KARASZEWSKA B, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase I study[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(1):16-26.
- [47] WINER E S, SAFRAN H, KARASZEWSKA B, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(6):765-776.
- [48] KELLUM A, JAGIELLO-GRUSZFELD A, BONDARENKO I N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(10):2339-2346.
- [49] IINUMA S, NAGASAWA Y, SASAKI K, et al. Cutaneous thrombosis associated with eltrombopag treatment for immune thrombocytopenia[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(2):57-58.
- [50] KHATTAK T, MITWALLI MY, UBAID A, et al. Eltrombopag-associated cerebral venous thrombosis[J]. *Am J Ther*, 2021, 28(1):167-169.
- [51] ARNOLD D M, HEDDLE N M, COOK R J, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(9):640-648.
- [52] WONG R S M, SALEH M N, KHELIF A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study[J]. *Blood*, 2017, 130(23):2527-2536.
- [53] KIM E S. Lusutrombopag: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(1):155-158.
- [54] TERRAULT N, CHEN Y C, IZUMI N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):705-718.
- [55] JURCZAK W, CHOJNOWSKI K, MAYER J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3):479-490.
- [56] 2020年04月15日药品批件发布通知[EB/OL]. [2021-11-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/zfwf/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20200415145501238.html>.
- [57] Pharmaceuticals D. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension to evaluate the efficacy and safety of avatrombopag for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in subjects with active non-hematological cancers: clinicaltrials.gov[EB/OL]. [2021-11-25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03471078>.
- [58] Sobi announces topline phase 3 data of avatrombopag for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia stockholm[EB/OL]. [2021-11-25]. <https://www.sobi.com/en/press-releases/sobi-announces-topline-phase-3-data-avatrombopag-treatment-chemotherapy-induced>.
- [59] 李红梅, 余文熙, 彭志刚, 等. 阿伐曲泊帕治疗肿瘤化疗所致血小板减少症的疗效

- 及安全性的回顾性研究[J]. 肿瘤, 2021, 41(12):832-839.
- [60] GABRAIL N, SMITH C. Avatrombopag optimizes response to niraparib by managing thrombocytopenia associated with poly-ADP ribose polymerase (PARP) inhibition in ovarian cancer and breast cancer: a case series[OL]. *Am J Case Rep*, 2020, 21:e927008[2021-12-31]. <https://www.amjcaserep.com/abstract/full/idArt/927008>. doi: 10.12659/AJCR.927008.
- [61] ITO M, KANDA S, YOSHIDA T, et al. Eltrombopag olamine for refractory immune-related thrombocytopenia induced by pembrolizumab in a non-small cell lung cancer patient[J]. *Lung Cancer*, 2020, 146:362-365.
- [62] VIRK Z M, KUTER D J, AL-SAMKARI H. An evaluation of avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(3):273-280.
- [63] SYED Y Y. Hetrombopag: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(13):1581-1585.
- [64] Malignancy[EB/OL]. [2021-11-25]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976882?cond=Hetrombopag&draw=2&rank=9>.
- [65] FREY N, JANG J H, SZER J, et al. Eltrombopag treatment during induction chemotherapy for acute myeloid leukaemia: a randomised, double-blind, phase 2 study[J]. *The Lancet Haematol*, 2019, 6(3):122-131.
- [66] MITTELMAN M, PLATZBECKER U, AFANASYEV B, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(1):34-43.