

重组人血小板生成素对化疗所致血小板减少症的预防方案优化研究

杨宏¹, 孔天东², 陈露², 李皓静¹, 罗丹阳¹, 刘欢¹, 周寒丽², 何敏¹, 陈速研¹, 杨昊^{1, 3*}

1. 内蒙古自治区人民医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特 010017

2. 河南大学肿瘤医院(郑州市第三人民医院) 肿瘤内科, 河南 郑州 450000

3. 内蒙古自治区肿瘤医院(内蒙古医科大学附属人民医院) 放射治疗中心, 内蒙古 呼和浩特 010020

摘要: 目的 探讨重组人血小板生成素(rhTPO)对吉西他滨联合卡铂(GC)或吉西他滨联合顺铂(GP)方案化疗相关血小板减少症(CIT)二级预防的优化方案。方法 2019年3月—2020年6月,在内蒙古自治区人民医院、河南大学肿瘤医院共招募非小细胞肺癌(NSCLC)患者60例,此60例患者行GP/GC方案化疗,前1个化疗周期中血小板计数最低值 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,且经治疗已恢复正常,60例患者随机分为对照组和试验组,每组各30例,对照组患者在下1个化疗周期第2、4、6、9天预防性给予重组人血小板生成素(rhTPO),试验组患者在下1个化疗周期第3、4、6天预防性给予rhTPO,监测两组患者的血小板计数变化,并进行对比分析。结果 试验组和对照组3度以上血小板减少症的发生率分别为40%、30%,两组比较差异无统计学意义;试验组血小板最低值为 $(38 \pm 13) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,对照组为 $(45 \pm 17) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,两组对比差异无统计学意义;试验组和对照组化疗后血小板计数低于 $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间分别为 (9 ± 3) 、 (7 ± 4) d,两组比较差异显著($P < 0.05$);试验组和对照组化疗后血小板低于 $50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间分别为 (4 ± 3) 、 (3 ± 2) d,两组比较差异无统计学意义。预防用药结束后,试验组有14例患者继续给予rhTPO治疗,rhTPO中位使用支数为3支(1~7支);对照组有13例患者继续给予rhTPO治疗,rhTPO中位使用支数为3支(1~6支),两组非参数秩和检验,差异无统计学意义。试验组有1例、对照组有2例患者血小板过低或伴有明显出血倾向,给予输注血小板。结论 rhTPO在吉西他滨联合铂类化疗方案的第3、4、6天3 d用药方案相较传统4 d方案,疗效及安全性无明显差异,但能减少患者住院天数,降低治疗费用。

关键词: 非小细胞肺癌;血小板减少症;重组人血小板生成素;吉西他滨;卡铂;顺铂

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)01-0098-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.012

Optimization of prophylactic regimen of recombinant human thrombopoietin for chemotherapy-induced thrombocytopenia

YANG Hong¹, KONG Tiandong², CHEN Lu², LI Haojing¹, LUO Danyang¹, LIU Huan¹, ZHOU Hanli², HE Min¹, CHEN Suyan¹, YANG Hao^{1,3}

1. Department of Oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China

2. Department of Oncology, Cancer Hospital of Henan University (The 3rd People's Hospital of Zhengzhou), Zhengzhou 450000, China

3. Department of Radiation Oncology, Inner Mongolia Cancer Hospital (Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University), Huhhot 010020, China

Abstract: Objective To explore the optimal scheme of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) for the secondary prevention of chemotherapy-related thrombocytopenia (CIT) with gemcitabine combined with carboplatin (GC) or gemcitabine combined with cisplatin (GP). **Methods** From March 2019 to June 2020, 60 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were recruited from the people's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region and the Cancer Hospital of Henan University. These 60 patients

收稿日期: 2021-07-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860534);内蒙古自治区科技计划项目(2019GG039, 2021GG0167);内蒙古自然科学基金资助项目(2021MS08152);三生TCP青年基金资助项目(20180048);北京医学奖励基金会基金资助项目(YXJL-2020-0785-0315);河南省医学科技攻关计划(2018020746);三生TCP中青年科研基金资助项目(20180008)

第一作者: 杨宏,女,主任医师,硕士生导师,主要研究方向为肺癌个体化治疗。E-mail: 2393238471@qq.com

*通信作者: 杨昊,男,主任医师,副教授,博士,主要从肿瘤放射治疗工作。E-mail: haoyang050201@163.com

underwent GP/GC chemotherapy. The lowest platelet count in the first chemotherapy cycle was less than $50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ and returned to normal after treatment. 60 patients were randomly divided into control group and experimental group, the patients in the control group were given rhTPO on the 2nd, 4th, 6th and 9th day of the next chemotherapy cycle, the patients in the experimental group were given rhTPO prophylactically on the 3rd, 4th and 6th day of the next chemotherapy cycle, the changes of platelet count in the two groups were monitored and compared. **Results** The incidence of thrombocytopenia above grade three in the experimental group and the control group were 40% and 30% respectively, and there was no significant difference between two groups. The lowest platelet value in the experimental group was $(38 \pm 13) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, the control group was $(45 \pm 17) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, there was no significant difference between the two groups. The duration of platelet count was lower than $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ after chemotherapy of the experimental group and the control group was (9 ± 3) and (7 ± 4) d, respectively, there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). The duration of platelet count was lower than $50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ after chemotherapy of the experimental group and the control group was (4 ± 3) and (3 ± 2) d, respectively, and there was no significant difference between the two groups. After the end of preventive medication, 14 patients in the experimental group continued to be treated with rhTPO, and the median number of rhTPO was three branch (1—7 branches), 13 patients in the control group continued to be treated with rhTPO, and the median number of rhTPO was three branches (1—6 branches), there was no significant difference between the two groups by nonparametric rank sum test. One patient in the experimental group and two patients in the control group were given platelet transfusion because of low platelet or obvious bleeding tendency. **Conclusion** Compared with the traditional four day regimen, optimal scheme of rhTPO administered on days 2nd, 4th, and 6th of gemcitabine combined with platinum chemotherapy regimen has no significant difference in efficacy and safety, but it can reduce the length of hospital stay and treatment cost.

Key words: non small cell lung cancer; thrombocytopenia; recombinant human thrombopoietin; gemcitabine; carboplatin; cisplatin

肺癌是目前全球发病率最高的恶性肿瘤,在我国也高居癌症发病率和死亡率的首位^[1-2]。其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%左右,多数确诊时已为IIIB、IIIC或IV期,预后较差,5年生存率仅为10%~15%^[3-4]。随着分子诊断技术的不断发展,靶向治疗为携带表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)重排等靶向基因的NSCLC带来生存获益,但靶向治疗和免疫治疗失败后、以及驱动基因阴性的晚期NSCLC仍然需要接受化疗,因此现阶段化疗仍是很多晚期NSCLC患者的重要治疗手段^[5-7]。吉西他滨联合铂类(GC/GP)是NSCLC一线化疗的重要方案,但其最主要的不良反应是骨髓抑制,尤其是血小板减少症(CIT)^[8-9],常导致化疗剂量减少、化疗时间延迟,甚至可能并发严重感染及出血事件危及生命。

为保证后续化疗顺利进行,避免化疗减量或延迟,《肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)诊疗中国专家共识(2014版、2019版)》已明确指出,对前1化疗周期内出现因血小板下降、存在出血高危因素而导致治疗中断的患者,下周期化疗结束后推荐二级预防用药,预防性应用重组人血小板生成素(rhTPO)^[10-11]。对于GP/GC方案化疗者,指南推荐于化疗第2、4、6、9天给予rhTPO二级预防^[11]。但该方案用药次数过多,间隔时间过长,导致患者住院时间及治疗费用显著增加,在临床应用中,患者的依从性较差。本研究拟优化rhTPO在吉西他滨

化疗后的二级预防用药,以期降低治疗费用,缩短住院时间,更好地提高患者治疗依从性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性、双中心、小样本临床研究,经各中心医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。本研究为1项在中国临床试验注册中心已登记的临床试验的部分内容(注册号:ChiCTR2000033659)。2019年3月—2020年6月,在内蒙古自治区人民医院、河南大学肿瘤医院共招募NSCLC患者60例,其中年龄>60岁的共29例,年龄≤60为31例;男性39例,女性21例;鳞癌42例,腺癌18例;体力状态评分(ECOG)0分26例,1分27例,2分7例;术后辅助化疗25例,晚期姑息化疗35例;吉西他滨+卡铂(GC)化疗方案40例,吉西他滨+顺铂(GP)方案为20例。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①年龄18~75岁;②ECOG评分0~2;③病理确诊为NSCLC(经病理诊断为腺癌、鳞癌、大细胞癌等类型^[12]);④行GP/GC方案化疗,前1个化疗周期中血小板计数最低值 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,且经治疗已恢复正常者;⑤预计生存期≥3个月;⑥肝肾功能正常[血清尿素氮、肌酐、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和胆红素≤正常值上限的1.5倍,凝血酶原时间正常];⑦患者无严重心肺疾病;⑧患者知情同意。

1.2.2 排除标准 ①疾病进展需要更换化疗方案者;②因CIT^[11]合并自发性出血者;③研究者认为不适合入组者。

1.3 治疗方法

入选病例采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组各30例,根据患者病情特点给予GC或GP方案化疗,其中实施GC化疗方案的40例(试验组23例,对照组17例),实施GP化疗方案的20例(试验组7例,对照组13例)。GC方案:吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030104,规格每支0.2g,批号181113、619191013)1000 mg·m⁻²,静脉滴注,0.9%氯化钠注射液配制,输注30 min,第1、8天;卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字20020180,规格10 mL:100 mg,批号:BB2J8042、BB2J9025、BB2J9043)设定药时曲线下面积(AUC)=5 min·mg·mL⁻¹计算用量,5%葡萄糖注射液配制,静脉滴注,输注2 h,第1天,每3周给药,前后2周期剂量调整不超过±10%。GP方案:吉西他滨(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030104,规格每支0.2g,批号619190808)1000 mg·m⁻²,静脉滴注,0.9%氯化钠注射液配制,输注30 min,第1、8天;顺铂(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字20040813,规格6 mL:30 mg,批号:601191005)75 mg·m⁻²,静脉滴注,0.9%氯化钠注射液配制,输注2 h,第1天,每3周给药,前后2周期剂量调整不超过±10%;两种方案均3周为1个周期,至多给予4~6个周期。

两组患者在接受化疗的同时,预防性应用rhTPO,试验组分别于下1个化疗周期第3、4、6天给予rhTPO(沈阳三生制药有限责任公司,国药准字20050048,规格15000 U/支,批号:201911123),15000 U·d⁻¹,sc给药;对照组分别于下1个化疗周期第2、4、6、9天给予rhTPO,15000 U·d⁻¹,sc给药。在预防用药周期中,化疗开始后每周进行2次血常规检查,直至下周期化疗开始前。若rhTPO预防用药结束后仍出现持续性血小板减少(血小板计数持续<50×10⁹·L⁻¹,持续时间超过72 h)时,可继续rhTPO给药(每天给药)直至血小板计数≥100×10⁹·L⁻¹或血小板提升值≥50×10⁹·L⁻¹。当患者血小板计数<10×10⁹·L⁻¹或血小板计数<20×10⁹·L⁻¹伴高危出血倾向时,可给予外源性血小板输注。

1.4 疗效观察指标

①3度以上血小板减少症的发生率;根据专家共识^[11],CIT共分4级,1级为外周血小板计数75~

100×10⁹·L⁻¹,2级为50~75×10⁹·L⁻¹,3级为25~50×10⁹·L⁻¹,4级为<25×10⁹·L⁻¹。②血小板计数<50×10⁹·L⁻¹的持续时间;③血小板计数<100×10⁹·L⁻¹的持续时间;④血小板变化曲线及最低值;⑤预防用药结束后血小板继续下降的比例。

1.5 安全性观察指标

采用美国国立癌症研究所不良事件通用标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) v4.0^[13]评价各组患者症状体征以及实验室检查肝肾功能变化情况。该标准对所有不良事件共分为4级。1级:无症状或轻微症状,不进行临床干预,仅给予观察;2级:可耐受的不良反应,通常采用局部的或非侵入性的干预或临床观察;3级:需要住院治疗的严重不良事件,但是没有即刻生命危险;4级:危及生命的严重不良事件,需要紧急医学干预。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学处理,计量资料包括血小板最低值、血小板计数<50×10⁹·L⁻¹或<100×10⁹·L⁻¹的持续时间,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验或校正公式。预防用药结束后继续用药支数为非正态分布,采用非参数秩和检验。以上指标均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

入选病例按照随机方式分为对照组和试验组,每组各30例,对照组年龄>60岁的16例,≤60岁的14例,平均年龄(63±22)岁;男性18例,女性12例;鳞癌20例,腺癌10例;ECOG评分0分12例,1分15例,2分3例;术后辅助化疗14例,晚期姑息化疗16例;GC化疗方案17例,GP化疗方案13例。试验组年龄>60岁的13例,≤60岁的17例,平均年龄(61±17)岁;男性21例,女性9例;鳞癌22例,腺癌8例;ECOG评分0分14例,1分12例,2分4例;术后辅助化疗11例,晚期姑息化疗19例;GC化疗方案23例,GP化疗方案7例。两组患者各项临床基线指标对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 3度以上血小板减少症的发生率

试验组中3度以上血小板减少发生12例,发生率40%,其中4度血小板减少4例,3度血小板减少8例;对照组中3度以上血小板减少发生9例,发生率30%,其中4度血小板减少3例,3度血小板减少6例。两组3度以上血小板减少发生率比较,差异无统计学意义,见表1。

表1 两组患者血小板各项指标对比情况

Table 1 Comparison of platelet indexes of patients between two groups

组别	n/例	血小板最低值/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数持续时间/d($\bar{x} \pm s$)		3度血小板减少		4度血小板减少		3度以上血小板减少	
			$< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	$< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	30	45±17	3±3	7±4	6	20	3	10	9	30
试验	30	38±13	4±3	9±3*	8	27	4	13	12	40

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 血小板最低值及血小板计数 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间

试验组血小板最低值为 $(38 \pm 13) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 对照组为 $(45 \pm 17) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 两组比较, 差异无统计学意义。试验组化疗后血小板 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间为 (9 ± 3) d, 而对照组化疗后血小板 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间为 (7 ± 4) d, 两组比较差异显著($P < 0.05$)。试验组化疗后血小板 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间为 (4 ± 3) d, 对照组为 (3 ± 2) d, 两组比较差异无统计学意义。见表1。两组患者化疗后血小板变化曲线见图1。

2.4 预防用药结束后后续用量对比

试验组患者在预防用药结束后, 有14例患者血小板计数仍 $< 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 继续给予rhTPO治疗, rhTPO用量中位使用支数为3支(实际用量1~7支); 对照组患者在预防用药结束后, 有13例患者血小板计数仍 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 继续给予rhTPO治疗, rhTPO用量中位使用支数为3支(实际用量为1~6支), 两组非参数秩和检验, $Z = -0.173$, $P = 0.862$, 两组比较无统计学意义。试验组有1例、对照组有2例患者血小板过低或伴有明显出血倾向, 给予输注血小板。

2.5 不良反应对比

两组患者最常见的不良反应均为白细胞减少、恶心呕吐、乏力等。两组患者1~2级、3~4级不良反应发生率比较, 无明显统计学差异。见表2。

表2 两组患者不良反应情况

Table 2 Adverse reactions in two groups

组别	n/例	白细胞减少/例		贫血/例		恶心呕吐/例		腹泻/例		口腔黏膜炎/例	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
对照	30	11	17	5	1	14	3	6	1	7	2
试验	30	14	15	2	1	17	2	4	0	6	1

组别	n/例	乏力/例		神经毒性/例		肝功能异常/例		肾功能异常/例		发热/例	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
对照	30	12	0	6	3	4	0	1	0	1	1
试验	30	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0

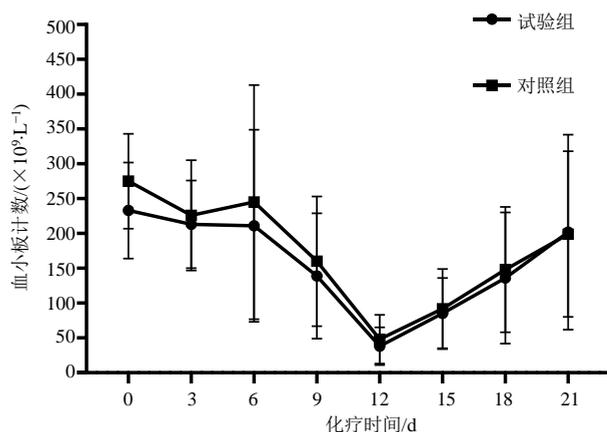


图1 两组患者化疗后血小板变化曲线($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Fig. 1 Platelet change curve of patients after chemotherapy in two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

3 讨论

在晚期NSCLC中, 吉西他滨联合铂类的含铂两药方案常导致骨髓抑制的发生, 其中CIT也不少见^[14]。rhTPO是一种促进血小板生成的最重要的内源性细胞因子, 与其特异性c-MPL受体结合后可刺激巨核细胞生长及分化, 对巨核细胞生成的各个阶段均有刺激作用, 直至巨核细胞增殖分化形成有功能血小板^[15-17]。临床研究也证实, rhTPO能明确刺激血小板形成, 增加外周血中血小板数量, 促使化疗后血小板减少的恢复, 患者的耐受性和安全性好^[18]。

目前, rhTPO是临床实践中治疗CIT的主要选择。但由于骨髓本身并不储存成熟血小板, 应用

rhTPO后需要10~14 d的时间才能达到药物效果完全释放^[19],若于化疗结束等待血小板下降后才开始使用rhTPO,就会造成应答峰值的推迟进而无法在短期内升高血小板,导致化疗无法顺利进行^[20]。尤其对于GP/GC化疗方案,由于方案中存在第8天用药,血小板减少往往导致第8天治疗延迟甚至不能进行,进而影响治疗效果^[21]。

因此对于使用GP/GC化疗患者,如果能在化疗后血小板还未下降时就预防使用rhTPO,理论上可以防止血小板过度下降,并提升血小板最低值,有助于保证下周期化疗的顺利进行^[22]。但探讨rhTPO预防使用方案的临床研究较少。国外曾进行了1项rhTPO二级预防CIT的用药方案研究^[23],结果表明rhTPO预防CIT的最佳用药方案为化疗前5、3、1 d和化疗后4 d给予rhTPO,此用药方案的优点在于可以保证预防用药的最佳疗效,但其弊端在于化疗前5 d开始用药,患者未入院,预防用药难以实施。因此,徐云华等^[24]对此二级预防用药方案进行了优化,其入组拟行GP/GC方案化疗的肺癌患者,对前1周期出现2度以上血小板下降的患者,后1周期采用rhTPO预防用药,于化疗第2、4、6、9天用药,结果显示与不使用rhTPO预防用药的前1对照周期相比,该预防方案(避免了化疗前5 d患者未入院的情况)可降低患者血小板减少的严重程度,并缩短血小板减少的持续时间。目前该方案已成为中国CIT专家共识中GC/GP化疗方案CIT二级预防用药的推荐方案^[10-11, 22]。但该方案仍存在用药次数过多,住院时间过长等问题,导致患者治疗费用显著增加,依从性较差。因此,若能进一步优化该二级预防用药方案,具有明显临床意义。

化疗药物导致血小板计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^[21]。在肿瘤患者接受放化疗治疗2~3 d,血小板计数还没有开始下降,体内的血小板生成素(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^[1]。因此本研究尝试了于GC/GP化疗后第3、4、d天给予rhTPO二级预防用药,结果显示,减少rhTPO用药次数、缩短及调整给药时间后,试验组患者3度以上血小板减少症发生率与对照组比较无明显统计学差异;两组患者血小板最低值也无明显统计学差异。

本研究结果显示在血小板计数 $<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$

的持续时间方面,治疗组比对照组有所延长,差异有统计学意义。分析原因,可能与样本量较少,或试验组rhTPO剂量不足、给药时间与血小板回升时间相距较远有关。本研究还显示在较严重的血小板计数 $<50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间方面两组无明显差异,提示两者在血小板计数 $<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的持续时间方面的差异主要体现在血小板回升至 $(50 \sim 100) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的差异,而血小板提升至 $50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 以上,则患者处于安全期,其出血风险大大降低。

在预防结束之后,试验组、对照组患者分别有14例和13例患者血小板计数仍 $<75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,需继续使用rhTPO,但两组患者使用量中位值无明显差异。两组患者安全性一致,主要表现为化疗相关的不良反应,与既往报道一致,无新发明不良反应。

本研究初步探讨了GC/GP方案化疗后使用rhTPO二级预防CIT的用药方法,化疗后第2、4、6天使用rhTPO二级预防方案在血小板回升的主要指标方面与化疗后第2、4、6、9天使用rhTPO方案无明显差异,安全性一致,但缩短了住院治疗周期,降低了住院花费,值得尝试。但本研究也存在一定的局限性:①样本量较小;②入组患者时间跨度较大;③本研究进行疗效比较的时间仅为1个化疗周期。尚需开展大样本量随机、对照研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
Cao M M, Chen W Q. Epidemiology of cancer in China and the current status of prevention and control [J]. Chin J Clin Oncol, 2019, 46(3): 145-149.
- [3] Erkmén C P, Kaiser L R, Ehret A L. Lung cancer screening: Should we be excluding people with previous malignancy? [J]. World J Respirol, 2016, 6(1): 1.
- [4] Bade B C, Dela Cruz C S. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [5] Delaney C, Frank S, Huang R S. Pharmacogenomics of EGFR-targeted therapies in non-small cell lung cancer: EGFR and beyond [J]. Chin J Cancer, 2015, 34(4): 149-160.
- [6] Zhang J W, Zhao Y Y, Guo Y, et al. The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of patients with advanced non-small cell

- lung cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(2): 105-114.
- [7] Liu W J, Du Y, Wen R, et al. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107438.
- [8] de Castro J, Feliu J, Casado E, et al. Sequential combination chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. Carboplatin and gemcitabine followed by paclitaxel [J]. *Cancer*, 2002, 94(10): 2797-2799.
- [9] 王志军, 徐红斌, 魏友英. 重组人血小板生成素治疗化疗所致的小血小板减少症的疗效分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5): 998-1000.
- Wang Z J, Xu H B, Wei Y Y. Effect of recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy induced thrombocytopenia [J]. *J Mod Oncol*, 2010, 18(5): 998-1000.
- [10] 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.
- The Society of Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients (2014Version)[J]. *Chin J Oncol*, 2014, 36(11): 876-879.
- [11] 史艳侠, 邢镛元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(18): 923-929.
- Shi Y X, Xing P Y, Zhang J. Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia in China (2019 version)[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2019, 46(18): 923-929.
- [12] Walker S. Updates in non-small cell lung cancer [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2008, 12(4): 587-596.
- [13] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v. 3.0 and v. 4.0 (CTCAE) [DB/OL]. (2020-09-21) [2021-08-23]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [14] 霍伟, 曲范杰, 范丽昕, 等. 吉西他滨联合卡铂一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(11): 828-829, 832.
- Huo W, Qu F J, Fan L X, et al. Effects of gemcitabine plus carboplatin in threatment of chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2006, 11(11): 828-829, 832.
- [15] Wang H, Huang M, Zhao Y, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment and improves prognosis of patients with myelodysplastic syndromes and aplastic Anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10): 1678-1684.
- [16] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6): 1112-1123.
- [17] 蒋佳维, 王兵, 余信, 等. 重组人血小板生成素对内毒素所致血小板减少症小鼠的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(9): 1108-1112.
- Jiang J W, Wang B, Yu X, et al. Effect of recombinant human thrombopoietin on endotoxin-induced thrombo-cytopenia in mice [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31(9): 1108-1112.
- [18] Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(3): 450-459.
- [19] Hassan M N, Waller E K. Treating chemotherapy-induced thrombocytopenia: Is it time for oncologists to use thrombopoietin agonists? [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2015, 29(4): 295-296.
- [20] Hitchcock I S, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(2): 259-268.
- [21] 钟辉, 闫晓红, 崔翠花, 等. 重组人血小板生成素预防吉西他滨化疗相关血小板减少症的临床观察 [J]. *癌症进展*, 2016, 14(10): 1010-1012.
- Zhong H, Yan X H, Cui C H, et al. Clinical observation of predosing recombinant human thrombopoietin in the gemcitabine chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Oncol Prog*, 2016, 14(10): 1010-1012.
- [22] 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.
- Consensus Committee of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia, Chinese Society of Clinical Oncology. Consensus on clinical diagnosis, treatment and prevention management of chemotherapy induced thrombocytopenia in China(2018) [J]. *Chin J Oncol*, 2018, 40(9): 714-720.
- [23] 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.
- [24] 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.
- Xu Y H, Cheng B J, Lu S, et al. Short-term intermittent prophylactic administration of recombinant human thrombopoietin attenuates chemotherapy-induced thrombocytopenia in lung cancer patients [J]. *Chin J Oncol*, 2011, 33(5): 395-399.

[责任编辑 刘东博]