

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕГАКАРИОЦИТОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ С ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

Н. М. Рахимов¹, А. А. Хахимов¹, А. Ф. Асатулаев²

¹Самаркандский межрегиональный областной хоспис, Самарканд,

²Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: тромбоцитопения, химиотерапия, паллиативная помощь, мегакариоцитопоэз, стеральная пункция, нарушения дифференцировки.

Tayanch soʻzlar: trombotsitopeniya, kimyoterapiya, palliativ yordam, megakariopoez, koʻkrak suyagi punktsiyasi, differentsiatsiya buzilishlari.

Key words: thrombocytopenia, chemotherapy, palliative care, megakaryopoiesis, sternal puncture, differentiation disorders.

Цель: Оценить состояние мегакариоцитарного ростка костного мозга у онкологических больных с персистирующей тромбоцитопенией после паллиативной химиотерапии. Материалы и методы: Проанализированы миелограммы 59 пациентов отделения паллиативной помощи с солидными опухолями IV стадии. У всех после очередного курса химиотерапии развилась тромбоцитопения ($47-105 \times 10^9/\text{л}$), препятствующая продолжению лечения. Стеральную пункцию выполняли на 20-22 сутки после введения цитостатиков — в период предполагаемого восстановления гемопоэза. Мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе, оценивали количественное соотношение и морфологию мегакариобластов, промегакариоцитов, зрелых мегакариоцитов. Результаты: У всех 59 пациентов выявлены нарушения созревания мегакариоцитов различной степени выраженности. Глубокая супрессия с отсутствием зрелых форм обнаружена у 10 больных (17%). Умеренная супрессия с единичными промегакариоцитами — у 18 (30,5%). У 5 пациентов (8,5%) отмечено накопление промегакариоцитов при дефиците зрелых мегакариоцитов. Остальные случаи распределились между промежуточными вариантами нарушений дифференцировки. Всем больным проводились трансфузии тромбоконцентрата, у части наблюдался геморрагический синдром (петехии). Выводы: Персистирующая тромбоцитопения на 20-22 сутки после химиотерапии ассоциирована с морфологически верифицируемыми нарушениями мегакариоцитопоэза. Преобладает не количественное истощение ростка, а качественные нарушения дифференцировки с блоком на различных стадиях созревания. Морфологическое исследование костного мозга позволяет прогнозировать сроки восстановления тромбоцитопоэза и обосновывать необходимость коррекции режимов химиотерапии или применения тромбopoэтинов.

PALLIATIV YORDAMDA KIMYOTERAPIYA BILAN BOGʻLIQ TROMBOTSITOPENIYALI BEMORLARDA MEGAKARIPOEZ XUSUSIYATLARI

N. M. Rahimov¹, A. A. Hakimov¹, A. F. Asatulayev²

¹Samarqand mintaqalararo viloyat xospisi, Samarqand,

²Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Maqsad: Palliativ kimyoterapiyadan keyin doimiy trombotsitopeniya rivojlangan saraton bemorlarda suyak iligi megakariotsitar qatorining holatini baholash. Material va usullar: Biz IV bosqichli qattiq oʻsmali 59 palliativ bemorda miyelogrammalarni tahlil qildik. Barcha bemorlar keyingi kimyoterapiya kursidan keyin trombotsitopeniya ($47-105 \times 10^9/\text{l}$) rivojlantirdilar — bu davolanishni davom ettirishga toʻsqinlik qildi. Koʻkrak suyagi punktsiyasi sitostatiklar qoʻllanilganidan 20-22 kun oʻtgach amalga oshirildi (nazariy jihatdan gematopoez tiklanishi kerak boʻlgan vaqtda). Preparatlar Romanovski-Gimza boʻyicha boʻyaldi; biz megakarioblastlar, promegakariotsitlar va yetuk megakariotsitlarning miqdoriy nisbatlarini hamda morfologiyasini baholadik. Natijalar: Barcha 59 bemorda turli darajadagi megakariotsit pishish buzilishlari aniqlandi. Yetuk shakllar yoʻq boʻlgan chuqur supressiya — 10 bemorda (17%) topildi. Yakka promegakariotsitlar bilan oʻrtacha supressiya — 18 bemorda (30,5%). Besh bemorda (8,5%) yetuk megakariotsitlar tanqisligi bilan promegakariotsitlar toʻplanishi koʻrsatildi. Qolgan holatlar oraliq differentsiatsiya buzilishlari variantlari oʻrtasida taqsimlandi. Barcha bemorlar trombotsitlar kontsentrati transfuziyasini oldilar; baʼzilarida gemorragik sindrom (petexiyalar) namoyon boʻldi. Xulosa: Kimyoterapiyadan 20-22 kun oʻtgach doimiy trombotsitopeniya morfologik jihatdan tasdiqlanadigan megakariopoez buzilishlari bilan bogʻliq. Ustunlik qilayotgani qatorning miqdoriy kamayishi emas, balki turli pishish bosqichlarida bloklash bilan sifat differentsiatsiya nuqsonlari. Suyak iligi morfologik tekshiruvu trombotsitpoez tiklanish muddatlarini bashorat qilish va kimyoterapiya rejimini oʻzgartirish zarurligini yoki trombopoietin qoʻllash asosini beradi.

MEGAKARYOPOIESIS CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED THROMBOCYTOPENIA UNDER PALLIATIVE CARE

N. M. Rakhimov¹, A. A. Khakimov¹, A. F. Asatulayev²

¹Samarkand Interregional Regional Hospice, Samarkand,

²Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Objective: To evaluate bone marrow megakaryocytic lineage status in cancer patients with persistent thrombocytopenia following palliative chemotherapy. Materials and Methods: We analyzed myelograms from 59 palliative care patients with stage IV solid tumors. All patients developed thrombocytopenia ($47-105 \times 10^9/\text{L}$) after the subse-

quent course of chemotherapy, precluding further treatment. Sternal puncture was performed on days 20-22 post-cytostatics — when hematopoiesis theoretically should recover. Smears were Romanowsky-Giemsa stained; we assessed quantitative ratios and morphology of megakaryoblasts, promegakaryocytes, mature megakaryocytes. Results: All 59 patients showed megakaryocyte maturation disorders of varying severity. Deep suppression with absent mature forms — found in 10 patients (17%). Moderate suppression with isolated promegakaryocytes — in 18 (30.5%). Five patients (8.5%) showed promegakaryocyte accumulation with mature megakaryocyte deficit. Remaining cases distributed among intermediate differentiation disorder variants. All patients received platelet concentrate transfusions; some exhibited hemorrhagic syndrome (petechiae). Conclusions: Persistent thrombocytopenia on days 20-22 post-chemotherapy associates with morphologically verifiable megakaryopoiesis disorders. What predominates isn't quantitative lineage depletion but qualitative differentiation defects with blocks at various maturation stages. Bone marrow morphological examination enables predicting thrombocytopoiesis recovery timeframes and justifying chemotherapy regimen modification necessity or thrombopoietin use.

Миелосупрессия — ожидаемое следствие цитостатической терапии. Но если нейтропения обычно разрешается к 14-18 суткам, то тромбоцитопения нередко персистирует значительно дольше. Особенно у больных с распространенными формами злокачественных новообразований, получающих паллиативное лечение.

Тромбоциты $60 \times 10^9/\text{л}$ на 21 день после курса — формально не катастрофа. Но и не норма. Следующий курс откладывается. Еще неделя, еще две. А опухоль тем временем не ждет.

Мы привыкли ориентироваться на периферическую кровь. Тромбоциты ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ — отсрочка химиотерапии. Выше — можно продолжать (хотя и с опаской). Но цифры в общем анализе крови — лишь отражение того, что происходит в костном мозге. А там может быть совершенно разная картина.

Мегакариоцитопоз — многоступенчатый процесс. Мегакариобласт трансформируется в промегакариоцит, тот созревает до полиплоидного мегакариоцита, который затем фрагментируется с образованием тромбоцитов [1,2]. Химиопрепараты могут нарушать этот каскад на любом этапе. Иногда страдают ранние предшественники — тогда весь росток истощается. Иногда блокируется конечная дифференцировка — незрелых клеток достаточно, а зрелых нет.

В литературе тромбоцитопения после химиотерапии описана подробно [3,4]. Но большинство работ посвящено либо гематологическим опухолям, либо интенсивным режимам при ранних стадиях солидных новообразований. Паллиативная химиотерапия у больных с IV стадией — иная ситуация. Здесь резервы костного мозга часто уже скомпрометированы предшествующим лечением, опухолевой интоксикацией, нутритивной недостаточностью. И тромбоцитопения в этой популяции может иметь свои морфологические особенности.

Стернальная пункция в паллиативной онкологии — процедура не рутинная. Инвазивная, требующая определенного состояния пациента. Но когда решается вопрос о возможности продолжения противоопухолевого лечения, морфологическая оценка костного мозга может дать больше информации, чем повторные анализы крови.

Цель исследования: охарактеризовать морфологические особенности мегакариоцитопоза у пациентов с персистирующей тромбоцитопенией после паллиативной химиотерапии по поводу злокачественных новообразований IV стадии.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов отделения паллиативной помощи и хосписа Самаркандского межрегионального хосписа. Все — с морфологически верифицированными солидными опухолями IV стадии различной локализации. Все получали паллиативную химиотерапию, после которой развилась тромбоцитопения, препятствующая продолжению лечения.

Уровень тромбоцитов на момент обследования составлял от 47 до $105 \times 10^9/\text{л}$. Не критические значения (массивных кровотечений не было), но достаточные для отсрочки следующего курса. У части больных наблюдались петехиальные высыпания. Всем проводились трансфузии тромбоконцентрата.

Стернальную пункцию выполняли на 20-22 сутки после введения химиопрепаратов. Этот срок выбран не случайно — к 21 дню обычно планируется следующий курс. И если тромбоциты не восстановились, необходимо понять причину: это временная задержка регенерации или стойкое нарушение гемопоэза.

Критерии включения:

- Морфологически верифицированная солидная опухоль IV стадии.

- Паллиативная химиотерапия в анамнезе.
- Тромбоцитопения $47-105 \times 10^9/\text{л}$ на 20-22 сутки после курса.
- Выполненная стерильная пункция с цитологическим исследованием.

Критерии исключения:

- Гемобласты.
- Верифицированное метастатическое поражение костного мозга.
- Лучевая терапия на область таза или позвоночника в анамнезе.

Стерильную пункцию проводили по стандартной методике. Игла Кассирского, местная анестезия 0,5% раствором новокаина, пункция грудины (тело или рукоятка). Аспирировали 0,5-1,0 мл костномозгового пунктата, готовили мазки, высушивали на воздухе.

Окраска по Романовскому-Гимзе. Световая микроскопия при увеличении $\times 400$ (обзор) и $\times 1000$ с иммерсией (детализация морфологии мегакариоцитов). Врач-цитолог анализировал не менее 500 клеток в каждом препарате.

Оценивали:

- Мегакариобласты — клетки 15-50 мкм с крупным ядром, нежным хроматином, узким ободком базофильной цитоплазмы.
- Промегакариоциты — клетки 20-80 мкм с начинающейся полиплоидизацией ядра, более широкой цитоплазмой, появлением азурофильной зернистости.
- Зрелые мегакариоциты — крупные клетки (40-100 мкм и более) с полиплоидным сегментированным ядром, обильной цитоплазмой, множественной азурофильной зернистостью.

Анализировали не только количество, но и соотношение различных форм. Потому что наличие мегакариобластов при отсутствии зрелых мегакариоцитов — это блок дифференцировки, а не просто гипоплазия ростка.

Классификация нарушений

На основании морфологической картины выделили несколько вариантов:

1. Глубокая супрессия — только мегакариобласты и промегакариоциты, зрелые формы отсутствуют.
2. Выраженная супрессия с единичными зрелыми формами — преобладание незрелых клеток, единичные (1-2 в препарате) зрелые мегакариоциты.
3. Выраженная супрессия с накоплением промегакариоцитов — избыточное количество промегакариоцитов при дефиците зрелых форм.
4. Умеренная супрессия — мегакариобласты и единичные промегакариоциты, зрелые формы отсутствуют или единичны.
5. Легкая супрессия — мегакариобласты в небольшом количестве, другие ростки относительно сохранены.
6. Умеренная супрессия с промегакариоцитами — мегакариобласты и промегакариоциты в различных соотношениях, дефицит зрелых форм.

Классификация отражает реальную клиническую картину, хотя и не претендует на строгую количественную градацию (в условиях паллиативной онкологии клеточность костного мозга часто снижена, что затрудняет процентный подсчет).

Использовали методы описательной статистики. Результаты представлены в виде абсолютных значений и процентов. Корреляционный анализ не проводили ввиду недостаточного объема выборки для статистически значимых выводов.

Результаты. У всех 59 пациентов выявлены нарушения мегакариопоэза. Без исключений. Ни в одном случае не обнаружена нормальная морфологическая картина с достаточным количеством зрелых мегакариоцитов и сохранной дифференцировкой.

Персистирующая тромбоцитопения на 20-22 сутки после химиотерапии — не случай-

Таблица 1. Сводные данные.

Вариант нарушений	N	%	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)
Глубокая супрессия	10	17	47-65
Выраженная супрессия с единичными зрелыми формами	8	13,6	60-85
Выраженная супрессия с накоплением промегакариоцитов	5	8,5	55-75
Умеренная супрессия	18	30,5	70-105
Легкая супрессия	6	10,2	85-105
Умеренная супрессия с промегакариоцитами	12	20,3	60-90

ность и не вариант нормы. Это морфологически верифицируемое нарушение костномозгового кроветворения.

Глубокая супрессия (n=10, 17%).

В миелограммах — только мегакариобласты и промегакариоциты. Ни одного зрелого мегакариоцита.

Полный блок конечной дифференцировки. Незрелые предшественники присутствуют (значит, росток не опустошен полностью), но не способны завершить созревание. А без зрелых мегакариоцитов тромбоцитопоэз невозможен.

Уровень тромбоцитов в этой группе — $47-65 \times 10^9/\text{л}$ (нижняя граница нашего диапазона). Петехиальные высыпания наблюдались у всех больных. Трансфузии тромбоконцентрата давали кратковременный эффект — подъем до $80-90 \times 10^9/\text{л}$ с последующим снижением через 2-3 суток.

Химиотерапию этим пациентам отложили минимум на 3-4 недели. У части пришлось пересматривать режим или редуцировать дозы.

Выраженная супрессия с единичными зрелыми формами (n=8, 13,6%)

Морфологически — мегакариобласты, промегакариоциты и единичные (1-2 в препарате) зрелые мегакариоциты.

Блок не абсолютный. Часть клеток все же завершает дифференцировку. Но их критически мало для адекватного тромбоцитопоэза.

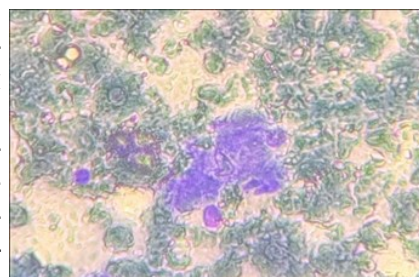
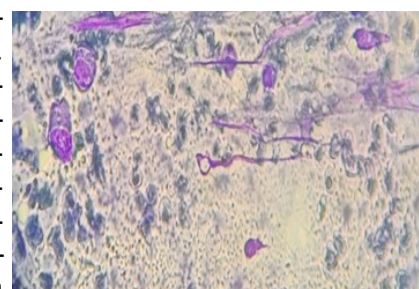
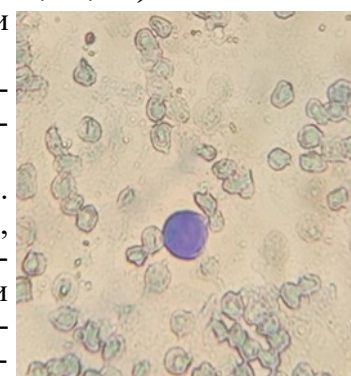
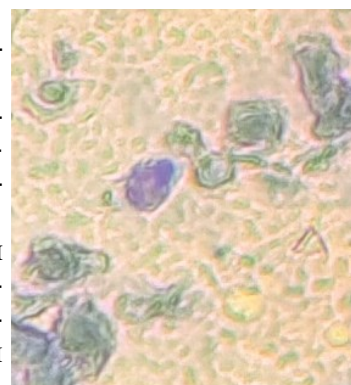
Тромбоциты — $60-85 \times 10^9/\text{л}$. Петехии у половины пациентов. Эффект от трансфузий более стойкий (4-5 суток), что, вероятно, связано с сохранением минимальной собственной продукции тромбоцитов. Прогноз восстановления осторожно благоприятный. При увеличении интервала до следующего курса на 2-3 недели возможно дозревание мегакариоцитов и подъем тромбоцитов до приемлемых значений.

Выраженная супрессия с накоплением промегакариоцитов (n=5, 8,5%)

Необычная картина — избыточное количество промегакариоцитов при дефиците мегакариобластов и зрелых форм. Блок дифференцировки локализован именно на этапе промегакариоцит → мегакариоцит, и клетки «застревают» на промежуточной стадии. Хотя нельзя исключить и компенсаторную пролиферацию промегакариоцитов в ответ на тромбоцитопению (что, впрочем, малоэффективно без завершения созревания). Тромбоциты — $55-75 \times 10^9/\text{л}$. Петехии у трех больных. Трансфузии проводились всем. Клинически эта группа близка к первой (глубокая супрессия), но морфологически отличается. Возможно, это связано со спецификой токсического действия определенных химиопрепаратов (таксаны, например, нарушают функцию микротубул и могут блокировать цитоплазматическую реорганизацию мегакариоцитов [5]), хотя для точных выводов требуется анализ большей выборки.

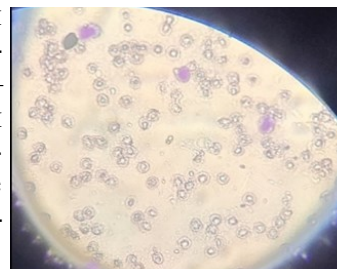
Умеренная супрессия (n=18, 30,5%)

Мегакариобласты и единичные промегакариоциты. Зрелые мегакариоциты отсутствуют или единичны. Типичная картина химиотерапевтической миелосупрессии. Незрелые предшественники присутствуют, но в недостаточном количестве. И не успевают дозреть до следующего курса. Тромбоциты — $70-105 \times 10^9/\text{л}$ (верхняя часть нашего диапазона). Петехии у трети больных. Трансфузии проводили не всем — только при уровне тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$. Прогноз умеренно благоприятный. При увеличении интервала между курсами до 4-5 недель (вместо стандартных 3) тромбоциты обычно восстанавливаются до $120-150 \times 10^9/\text{л}$. Но это означает снижение интенсивности лечения, что в паллиативной ситуации не всегда приемлемо.

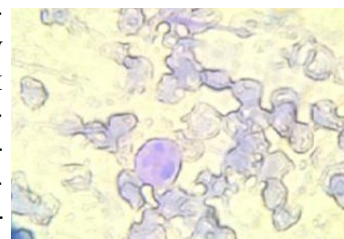


Легкая супрессия (n=6, 10,2%)

Мегакариобласты в небольшом количестве, другие ростки костного мозга относительно сохранены. Наименее выраженные изменения. Но даже здесь тромбоциты составляли $85-105 \times 10^9/\text{л}$ — формально в пределах нормы, но на нижней границе. И онкологи предпочли отложить химиотерапию, опасаясь более глубокой супрессии после следующего курса. Петехий не было. Трансфузии не требовались. Через 7-10 дней тромбоциты поднялись до $120-140 \times 10^9/\text{л}$, химиотерапию продолжили.

**Умеренная супрессия с промегакариоцитами (n=12, 20,3%)**

Мегакариобласты и промегакариоциты в различных соотношениях, дефицит зрелых форм. Промежуточный вариант между группами 3 и 4. Промегакариоцитов больше, чем при «классической» умеренной супрессии, но меньше, чем при их выраженном накоплении. Тромбоциты — $60-90 \times 10^9/\text{л}$. Петехии у половины больных. Трансфузии у большинства. Прогноз переменный. У части пациентов восстановление происходило за 2-3 недели, у части затягивалось до месяца.



Обсуждение. Персистирующая тромбоцитопения после химиотерапии — не просто «медленное восстановление». Это морфологически верифицируемое нарушение мегакариопоэза. Причем у разных пациентов — разные варианты нарушений.

У одних блокируется ранняя дифференцировка (мегакариобласты не превращаются в промегакариоциты). У других — конечная (промегакариоциты не созревают до мегакариоцитов). У третьих — смешанная картина с накоплением промежуточных форм.

И это объясняет, почему одинаковые цифры тромбоцитов в периферической крови (скажем, $70 \times 10^9/\text{л}$) у разных больных имеют разный прогноз. Если в костном мозге есть зрелые мегакариоциты (пусть и в небольшом количестве) — восстановление произойдет быстро. Если их нет — придется ждать долго.

Наши данные согласуются с немногочисленными работами по этой теме. Chen и соавторы описали снижение количества мегакариоцитов у 78% больных раком легкого на фоне химиотерапии [14], но детальной морфологической характеристики не проводили. Wang и соавторы обнаружили преобладание незрелых форм у 65% пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины [15]. Наши результаты (незрелые формы преобладали у 70% больных, если объединить соответствующие группы) близки к этим данным.

Но детальной классификации вариантов нарушений мегакариопоэза в доступной литературе мы не нашли. А ведь это важно не только для понимания патогенеза, но и для прогнозирования восстановления и планирования лечения.

Накопление промегакариоцитов (группа 3) — интересная находка. Обычно при химиотерапевтической супрессии количество всех клеток снижается. Здесь же промегакариоциты, наоборот, в избытке. Возможно, это специфический эффект определенных цитостатиков. Таксаны, например, нарушают функцию микротубул [5], что может блокировать цитоплазматическую реорганизацию мегакариоцитов и образование протромбоцитов. Промегакариоциты при этом продолжают образовываться (или даже пролиферируют компенсаторно), но не могут завершить дифференцировку. Хотя для проверки этой гипотезы нужен анализ корреляций между режимами химиотерапии и морфологическими вариантами нарушений — что выходит за рамки настоящего исследования.

Практическое значение наших результатов очевидно. Когда тромбоциты не восстанавливаются к 21 дню, не стоит слепо ждать еще неделю. Стерильная пункция (если состояние пациента позволяет) дает больше информации, чем повторные анализы крови. Глубокая супрессия (группа 1) — это показание к отсрочке химиотерапии минимум на 3-4 недели, редукции доз или применению тромбопоэтинов. Легкая супрессия (группа 5) — можно подождать неделю и продолжить лечение.

Тромбопоэтины (ромиплостим, элтромбопаг) стимулируют дифференцировку мегакариоцитов [12,13] и теоретически должны быть эффективны при блоке созревания. Но в паллиативной онкологии эти препараты используются редко (высокая стоимость, ограниченная

доступность). Хотя, если подумать, без восстановления тромбоцитопоза химиотерапия останавливается, опухоль прогрессирует, и паллиативное лечение теряет смысл. Возможно, стоит пересмотреть приоритеты и шире применять тромбопоэтины у больных с морфологически подтвержденным блоком дифференцировки мегакариоцитов.

Трансфузии тромбоконцентрата — мера симптоматическая. Они предотвращают геморрагические осложнения, но не решают проблему нарушенного мегакарицитопоза. Перелитые тромбоциты живут 7-10 суток, затем цифры снова падают. И если собственная продукция не восстановилась, приходится переливать снова. Что в условиях ограниченных ресурсов паллиативной помощи не всегда возможно.

Выводы. Персистирующая тромбоцитопения ($47-105 \times 10^9/\text{л}$) на 20-22 сутки после паллиативной химиотерапии ассоциирована с морфологически верифицируемыми нарушениями мегакарицитопоза у 100% пациентов. Глубокая супрессия с полным блоком созревания (отсутствие зрелых мегакариоцитов) выявлена у 17% больных и характеризуется наихудшим прогнозом восстановления тромбоцитопоза. Наиболее частый вариант (30,5%) — умеренная супрессия с наличием мегакариобластов и единичных промегакариоцитов, требующая увеличения интервалов между курсами химиотерапии до 4-5 недель. У 8,5% пациентов обнаружено накопление промегакариоцитов при дефиците зрелых форм, что может указывать на специфический блок дифференцировки на промежуточной стадии созревания. Морфологическое исследование костного мозга позволяет не только констатировать факт супрессии мегакарицитопоза, но и определить уровень блока дифференцировки, что важно для прогнозирования сроков восстановления. Трансфузии тромбоконцентрата — симптоматическая мера, не устраняющая причину тромбоцитопении. Для восстановления тромбоцитопоза требуется либо увеличение интервала между курсами (3-4 недели), либо применение тромбопоэтинов. В паллиативной онкологии решение о продолжении химиотерапии при тромбоцитопении целесообразно принимать с учетом морфологической картины костного мозга, а не только на основании уровня тромбоцитов в периферической крови.

Использованная литература:

1. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol.* 2006;134(5):453-466.
2. Machlus KR, Italiano JE Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 2013;201(6):785-796.
3. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology.* 2015;29(4):282-294.
4. Elting LS, 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 Clin Oncol.* 2001;19(4):1137-1146.
5. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3348-3354.
6. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood.* 1995;86(2):419-431.
7. Hitchcock IS, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end. *Br J Haematol.* 2014;165(2):259-268.
8. Geddis AE. Megakaryopoiesis. *Semin Hematol.* 2010;47(3):212-219.
9. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2009;46(1 Suppl 2):S26-S32.
10. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1519-1538.
11. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205-213.
12. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 2008;371(9610):395-403.
13. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237-2247.
14. Chen Y, Wang S, Liu X, et al. Chemotherapy-induced bone marrow suppression in lung cancer patients. *Oncol Lett.* 2019;18(3):2597-2603.
15. Wang L, Zhang H, Chen X, et al. Megakaryocyte changes in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer Med.* 2020;9(15):5621-5629.
16. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(19):1616-1634.
17. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions. *Cancer.* 2004;100(2):228-237.
18. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436-444.
19. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4524-4531.
20. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival. *Nutr J.* 2010;9:69.