

· 实践与交流 ·

依托泊苷软胶囊引起继发性急性白血病1例



高 思, 孙小单

吉林省肿瘤医院妇瘤一科 (长春 130012)

【摘要】 1例66岁老年女性患者因卵巢癌 IIIc 期行卵巢癌肿瘤细胞减灭术, 术后给予紫杉醇 + 卡铂方案化疗 8 个疗程。3 年后肿瘤第一次复发, 给予紫杉醇 + 卡铂方案化疗 6 个疗程; 5 个月后肿瘤第二次复发, 给予依托泊苷软胶囊 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, po, qd, 连用 14 d 后停药, 每 3 周重复。口服依托泊苷 10 个月后患者因间断性午后低热、血小板重度减少入院。立即停用依托泊苷, 给予输注新鲜单采血小板, 以及重组人血小板升成素、咖啡酸片等药物治疗, 同时输注红细胞悬液、口服多糖铁改善贫血, 经验性抗炎、退热治疗, 患者病情未好转, 骨髓穿刺活检确诊急性白血病, 最终于停用依托泊苷后 80 d 因感染性休克致全身多功能脏器衰竭死亡。这是国内首次报道口服依托泊苷引起继发性急性白血病的病例。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》进行关联性评价, 结果为“可能有关”; 采用 Naranjo's 评估量表进行关联性评分, 评价结果为“很可能有关”(6 分)。本文对依托泊苷的抗癌机制、相关不良反应进行复习, 探索其可能引起继发性急性白血病的机制, 为临床安全应用依托泊苷提供参考。

【关键词】 依托泊苷; 继发性急性白血病; 药品不良反应

Secondary acute leukemia induced by oral etoposide: a case report

GAO Si, SUN Xiaodan

First Department of Gynaecology, Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China

Corresponding author: SUN Xiaodan, Email: 15640584861@163.com

【Abstract】 A 66-year-old female patient underwent ovarian cancer cell reduction for stage IIIc ovarian cancer, and was given 8 courses of chemotherapy with paclitaxel+carboplatin. The tumor recurred 3 years later, and chemotherapy with paclitaxel + carboplatin regimen was given for 6 courses. 5 months later, the tumor recurred for the second time, and etoposide soft capsule was given at a specific dose of $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ orally daily, and discontinued after 14 days of continuous use, repeated every 3 weeks. Ten months later, the patient was admitted to the hospital due to intermittent afternoon hypothermia and severe platelet reduction. Etoposide was stopped immediately, and the symptomatic and supportive treatments such as infusion of fresh platelets, recombinant human thrombopoietin injection caffeic acid tablets and other platelet-boosting treatments, red cell suspension, iron replenishment, empirical anti-inflammatory and antipyretic were given, but the efficacy was not obvious. Bone marrow puncture biopsy was performed to confirm acute leukemia, the type to be determined. The patient died 80 days after etoposide discontinuation due to septic shock and systemic multifunctional organ failure.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401063

基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目 (2002JC007)

通信作者: 孙小单, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: 15640584861@163.com

It is the first time to report the case of etoposide-induced secondary acute leukemia in China. Based on the *Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring Management Measures*, the correlation evaluation was performed, and the result is "probably relevant". The correlation between etoposide and adverse reactions was rated by Naranjo's assessment scale, and the result was "probably relevant". In this paper, the anticancer mechanism and related adverse reactions of etoposide were reviewed, and the mechanism that etoposide may cause secondary acute leukemia was analyzed to improve the safety of etoposide in clinical application.

【Keywords】 Etoposide; Secondary acute leukemia; Adverse drug reaction

在妇科三大恶性肿瘤之中，卵巢癌的病死率位居首位，临床确诊时多为晚期，严重威胁女性的健康。紫杉醇和卡铂是卵巢癌的标准治疗方案^[1-2]，而对于铂耐药复发的卵巢癌患者，非铂单药序贯化疗或联合贝伐单抗化疗是主要治疗方案，其中非铂单药包括聚乙二醇脂质体多柔比星、紫杉醇、吉西他滨、拓扑替康、多西他赛、依托泊苷等^[3-4]。依托泊苷属于细胞周期特异性抗肿瘤药物，是一种拓扑异构酶 II 抑制剂，通过稳定共价酶裂解 DNA 复合物，复合物在癌细胞中的积累导致永久性 DNA 链断裂，从而触发修复途径、突变和染色体易位及启动死亡途径^[5]。简而言之，依托泊苷可以将拓扑异构酶 II 从一种必需的酶转化为一种有效的细胞毒素，从而破坏癌细胞的基因组^[6]。口服依托泊苷易于使用，患者依从性较好。美国国家综合癌症网络 (NCCN)^[7] 推荐依托泊苷软胶囊作为铂耐药复发卵巢癌全身系统治疗的可选方案之一。依托泊苷软胶囊说明书和文献资料^[8-10] 显示，该药常见的血液学不良反应包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少；常见的非血液学毒性为胃肠道反应，包括恶心、呕吐、黏膜炎和腹泻。本文报道 1 例卵巢癌患者，经过紫杉醇联合卡铂的 14 个疗程化疗后铂耐药复发，口服依托泊苷软胶囊 10 个月导致继发性急性白血病。该不良反应十分罕见，国外文献曾报道过复发性乳腺癌患者口服依托泊苷后发生治疗相关性急性髓系白血病或骨髓增生异常综合症的案例^[11]，而国内尚无此类报道。希望该病例能引起妇科肿瘤医护工作者的广泛关注。本研究已取得患者家属的知情同意。

1 病例资料

患者，女，66 岁，孕 2 产 1，50 岁闭经。

因“卵巢癌术后 5 年余，口服依托泊苷软胶囊 10 个月，间断午后发热 1 周、血小板重度减低 1 d”于 2023 年 3 月 7 日收入吉林省肿瘤医院妇科一科。患者 2018 年 1 月 2 日行全子宫、双侧附件切除术、大网膜切除术、阑尾切除术、膀胱病灶切除术、肠管病灶切除术、肠粘连松解术、肿瘤细胞减灭术。术后病理结果为（左侧卵巢）形态学符合低分化浆液性腺癌，部分癌细胞胞浆透明，呈透明细胞腺癌改变，癌浸润同侧输卵管壁，膀胱病灶、肠管病灶、大网膜、（右侧）卵巢、子宫浆膜面均见有低分化浆液性腺癌浸润，诊断为卵巢癌 IIIc 期。术后患者接受紫杉醇联合卡铂方案（紫杉醇 210 mg，卡铂 450 mg）化疗 8 个疗程，疗效评价为完全缓解。2021 年 5 月 11 日发生第一次复发，复查盆腔 MRI 示：盆腔囊实性肿物，长径约 6.0 cm，考虑转移。查肿瘤标志物 CA125 96.00 U·mL⁻¹，为铂敏感复发，继续给予紫杉醇联合卡铂方案（紫杉醇 210 mg，卡铂 450 mg）化疗 6 疗程，2021 年 11 月 20 日结束治疗，疗效评价为完全缓解。2022 年 4 月 14 日发生第二次复发，复查盆腔 MRI 示：膀胱右上方囊实性肿物，长径约 3.4 cm，考虑转移。查 CA125 68.00 U·mL⁻¹，为铂耐药复发。根据 NCCN 指南^[7] 推荐并综合考虑患者病情、经济等因素，给予依托泊苷软胶囊抗肿瘤治疗。患者自 2022 年 4 月 16 日开始服用依托泊苷软胶囊（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号：210427NM）100 mg·m⁻²，po，qd，连用 14 d 后停药，每 3 周重复。服药期间，疗效评价为病情稳定。患者紫杉醇联合卡铂方案化疗期间白细胞计数（WBC）为（2.9~7.8）×10⁹·L⁻¹，血小板计数（Plt）为（108~240）×10⁹·L⁻¹，血红蛋白（Hb）水平为 96~135 g·L⁻¹；服用依托泊苷之前的血常规各项指标均在正常参考值范围。服用依托泊苷后患者

未定期监测血常规。患者无输血史、无高血压病、糖尿病、冠心病、脑血管病、精神病史，无药物、食物过敏史。

入院体检：T 38.2 °C，P 106 次/min，R 21 次/min，BP 110/70 mmHg，体重 60 kg，体力活动状态评分 1 分。患者神志清楚，精神状态尚可，全身皮肤黏膜无皮疹、黄染，四肢可见散在出血点；自述间断午后发热，双肺呼吸音清，未闻及明显干、湿性啰音；心律齐，各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音；腹平坦，下腹可见长约 16 cm 纵行绕脐手术瘢痕，愈合良好；腹部柔软，无压痛、反跳痛，肝脾肋下未触及，Murphy 征阴性，肝肾区无叩击痛，无移动性浊音，肠鸣音 5 次/min；双下肢肌力 4 级，肌张力正常；双下肢无凹陷性水肿，双侧巴宾斯基征阴性。实验室检查：WBC $14.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞百分比 88.99%，Hb 87 g · L⁻¹，Plt $16 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；丙氨酸转氨酶 23 U · L⁻¹，天冬氨酸转氨酶 25 U · L⁻¹，血清肌酐 52 μmol · L⁻¹。

入院当日立即停用依托泊苷，给予输注新鲜单采血小板 2 单位，重组人血小板升成素

$300 U \cdot kg^{-1}$ ，sc，qd，口服咖啡酸片升血小板治疗；同时给予口服多糖铁复合物改善贫血治疗，以及经验性抗炎、退热治疗。入院 10 d，复查血常规：WBC $4.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb 85 g · L⁻¹，Plt $76 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，继续对症治疗。入院 17 d，WBC $11 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb 72 g · L⁻¹，Plt $48 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，继续升血小板、输注红细胞悬液 400 mL 改善贫血对症治疗，但治疗效果无明显好转。入院 22 d，患者 WBC $20.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb 77 g · L⁻¹，Plt $31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。入院后血常规各项指标变化情况见表 1。请血液科医师会诊，为明确诊断及排除血液系统疾病，2023 年 4 月 1 日行骨髓穿刺活检，结果示：骨髓增生极度活跃（约 90%），幼稚细胞弥漫增生，胞体较大、胞浆量中等、核椭圆或略不规则，可见核仁。粒细胞、红细胞、巨核细胞少见，淋巴细胞散在分布。病理诊断：急性白血病类型待定，请结合流式细胞学、染色体核型分析及分子生物学进一步明确分型。患者转入我院血液肿瘤科行专科治疗，2023 年 5 月 27 日因感染性休克致全身多脏器衰竭而死亡。

表 1 患者入院后血常规指标变化

Table 1. Changes in blood routine examination after patient admission

日期	WBC ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Plt ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb (g · L ⁻¹)
入院 1 d	14.2	16.0	87.0
入院 10 d	4.9	76.0	85.0
入院 17 d	11.0	48.0	72.0
入院 22 d	20.1	31.0	77.0

2 讨论

2.1 继发性白血病的概念及病因

继发性白血病又称为治疗相关性白血病（t-AML），是指继发于化疗、放疗和其他因素的白血病，1970 年 Smit 等^[12]首次报道了 t-AML 的病例。t-AML 可能的病因有以下几种：①放疗：有研究^[13]证实放疗可以诱发白血病，但在放疗剂量超过 10 Gy 时，其致白血病的危险性开始下降，可能是因为大剂量的放射治疗能减少骨髓细胞的恶性转化。②化疗：有研究^[14-15]指出烷化剂（如环磷酰胺、氮芥等）可以通过诱发染色体畸变而导致白血病，细胞学形态常表现为 M6/M7；而 DNA 拓扑异构酶抑制剂（如蒽环类、表白毒类等）导致的白血病通常细胞学形态表现为 M4/M5^[16]。近年来也有

学者报道应用紫杉醇、卡铂单药或联合化疗均有诱发 t-AML 的风险^[17-19]。③遗传因素。④骨髓功能受损：恶性肿瘤的消耗、放化疗治疗都可能导致骨髓功能不良。⑤手术、放化疗等抗肿瘤治疗降低了机体的免疫力，使致癌基因更易激活。

2.2 不良反应关联性分析评价

依托泊苷软胶囊说明书虽未记载 t-AML 的不良反应，但国外文献^[11]报告了 3 例复发性乳腺癌患者口服依托泊苷（50 或 100 mg · m⁻²，qd，连用 5~7 d，间隔 4 周）发生了治疗相关性急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征（t-AML/MDS）。亦有文献^[20-23]报道，患者同时接受对 DNA 有损伤的药物和拓扑异构酶 II 抑制剂治疗，有继发 t-AML/MDS 的风险。这些研究提示，t-AML 可能为依托泊苷已知的不良反应类型。本例卵巢

癌患者在接受紫杉醇联合卡铂的一线、二线化疗后 5 个月发生铂耐药复发，继续口服依托泊苷 10 个月后确诊急性白血病。患者虽然接受紫杉醇联合卡铂的 14 个疗程化疗（累积剂量紫杉醇 2 940 mg，卡铂 6 300 mg），但化疗过程中及化疗结束后血常规均在正常参考值范围，可以排除紫杉醇及卡铂导致急性白血病的可能。患者服用依托泊苷前血常规各项指标均正常，用药 10 个月后诊断为急性白血病，提示发病与服用依托泊苷有时间相关性。口服依托泊苷期间未使用其他药物。根据《药品不良反应报告和监测管理办

法》^[24] 进行关联性评价：①患者使用依托泊苷与不良反应的出现有合理的时间关系；②该不良反应符合依托泊苷已知的不良反应类型；③停用依托泊苷并采取对症治疗，患者因感染性休克死亡，无法评价；④患者未再使用依托泊苷；⑤该不良反应不可用并用药的作用、患者病情进展、其他治疗的影响来解释。判断该患者出现的急性白血病与依托泊苷的关联性为“可能有关”。采用 Naranjo's 评估量表对依托泊苷与不良反应的关联性进行评分，结果为 6 分（表 2），评价结果为“很可能有关”。

表2 依托泊苷致急性白血病的Naranjo's 评估量表评分

Table 2. The score of Naranjo's assessment scale for acute leukemia caused by etoposide

评价标准	问题分值（分）			得分（分）	得分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应发生之前是否有总结性报告	+1	0	0	1	国外文献报道过该药可能导致急性白血病
2. 该不良反应是否出现在使用可疑药物之后	+2	-1	0	2	在口服依托泊苷10个月中出现
3. 停用该药物或使用其他拮抗剂，不良反应是否改善	+1	0	0	0	停药给予对症治疗患者因感染性休克死亡，无法评价
4. 再次使用该药物，不良反应是否再次出现	+2	-1	0	0	未再次使用
5. 是否存在其他原因引起不良反应	-1	+2	0	2	无其他原因引起不良反应
6. 给予安慰剂，不良反应是否再次出现	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 血药浓度是否为中毒浓度	+1	0	0	0	未检测药物在血液或其他体液中浓度
8. 不良反应的轻重程度与可疑药物剂量变化是否有关	+1	0	0	0	未再次使用
9. 患者之前使用该药物或类似的药物是否发生不良反应	+1	0	0	0	患者之前未使用过类似药物
10. 经过客观检查，该不良反应是否被证实	+1	0	0	1	有客观证据证实该反应
总分值				6	

注：总分值≥9分，表明该药物与不良反应的因果关系为肯定有关；总分值5~8分为很可能有关；总分值1~4分为可能有关；总分值≤0分为可疑。

2.3 依托泊苷引起t-AML的机制探索

拓扑异构酶 II 可以导致短暂的 DNA 链断裂，在铂耐药卵巢癌中具有显著的活性^[25-26]。依托泊苷是一种拓扑异构酶 II 抑制剂，其通过稳定共价酶裂解 DNA 复合物来破坏癌细胞，这些复合物在癌细胞中的积累导致永久性 DNA 链断裂，从而触发修复途径、突变和染色体易位^[5]。如果有足够的 DNA 链断裂，就可以启动死亡途径。因此，依托泊苷可以将拓扑异构酶 II 从一种必需的酶转化为一种有效的细胞毒素来破坏癌细胞的基因组^[6]。有研究表明^[27-28] 拓扑异构酶 II 抑制剂与 DNA 损伤类药物联用具备一定协同作用。有报道^[20-23] 称，患者如果同时接受对 DNA 有损伤

的药物和拓扑异构酶 II 抑制剂的治疗，有继发 t-AML/MDS 的风险。因此，依托泊苷可能与损伤 DNA 的药物协同导致或加速 t-AML 的发生。Quesnel 等^[29] 报道了 2 例患者因接受依托泊苷的治疗而发生了染色体倒位性的 t-AML。这种类型的 t-AML 通常有一个较短的潜伏期，并与以前的治疗有关，通常使用了一种与 DNA 和拓扑异构酶 II 抑制剂直接反应的药物。从本例病例中的患者接受 14 个疗程的紫杉醇联合卡铂化疗，及大量依托泊苷的病史来看，极有可能属于 t-AML/MDS 和依托泊苷相关类。而与低剂量、长时间使用依托泊苷相比，有文献^[30-31] 报道剂量强度可能增加 t-AML 的风险。而且有研究^[11] 表明，无

论是长期口服或静脉注射依托泊苷，均有很大的t-AML风险。因此，提示依托泊苷的长期、高剂量的使用与治疗相关的血液系统恶性肿瘤的发生有一定关联性。

综上，本例病例提示临床医务人员，对于使用依托泊苷的患者，无论口服或是静脉给药，应提高预警意识，治疗全程密切监测血液学的变化，定期复查血常规及其他相关指标。当患者出现不明原因的发热、WBC增高、红细胞及血红蛋白减少、血小板减少等疑似症状时，应鉴别是否可能出现继发性白血病潜在风险，必要时行骨髓穿刺明确诊断。如能早期发现，及时给予对症治疗，可能会改善患者的不良预后，争取最佳的治疗时间，延长患者的生存期。

参考文献

- Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(Suppl 2): 144-148. DOI: [10.1111/j.1525-1438.2003.13357.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2003.13357.x).
- Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9): 1419-1425. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.1684](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.1684).
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13): 1302-1308. DOI: [10.1200/JCO.2013.51.4489](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4489).
- Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse[J]. *J Oncol*, 2010, 2010: 497429. DOI: [10.1155/2010/497429](https://doi.org/10.1155/2010/497429).
- Burden DA, Oshero CN. Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1400(1-3): 139-154. DOI: [10.1016/s0167-4781\(98\)00132-8](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(98)00132-8).
- Baldwin EL, Oshero CN. Etoposide, topoisomerase II and cancer. current medicinal chemistry[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2005, 5(4): 363-372. DOI: [10.2174/1568011054222364](https://doi.org/10.2174/1568011054222364).
- Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, et al. NCCN Guidelines® insights: ovarian cancer, version 3.2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(9): 972-980. DOI: [10.6004/jnccn.2022.0047](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0047).
- van Maaner JM, Retel J, de Vries J, et al. Mechanism of antitumor drug etoposide: a review[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80(19): 1526-1533. DOI: [10.1093/jnci/80.19.1526](https://doi.org/10.1093/jnci/80.19.1526).
- Moosavi AS, Gilani MM, Tehranian A, et al. Daily low-dose oral etoposide for recurrent epithelial ovarian cancer after platinum-based therapy[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2004, 24(3): 292-293. DOI: [10.1080/01443610410001660896](https://doi.org/10.1080/01443610410001660896).
- Kongsawatvorakul C, Charakorn C, Chittithaworn S, et al. Effectiveness of oral etoposide in recurrent or refractory epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(6): 2331-2335. DOI: [10.1080/01443615.2022.2049724](https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2049724).
- Yagita M, Ieki Y, Onishi R, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia following oral administration of etoposide for recurrent breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 1998, 13(1): 91-96. DOI: [10.3892/ijo.13.1.91](https://doi.org/10.3892/ijo.13.1.91).
- Smit CG, Meyler L. Acute myeloid leukaemia after treatment with cytostatic agents[J]. *Lancet*, 1970, 2(7674): 671-672. DOI: [10.1016/s0140-6736\(70\)91448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91448-0).
- 夏忠军. 卵巢癌化疗的继发性白血病[J]. *国际内科学杂志*, 1991, 2(3): 22-24. [Xia ZJ. Secondary leukemia induced by chemotherapy for ovarian cancer [J]. *International Journal of Internal Medicine*, 1991, 2(3): 22-24.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-GWLK199103039.htm>.
- Leone G, Voso MT, Sica S, et al. Therapy related leukemias: susceptibility, prevention and treatment[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 41(3-4): 255-276. DOI: [10.3109/10428190109057981](https://doi.org/10.3109/10428190109057981).
- Chambers SK, Chopyk RL, Chambers JT, et al. Development of leukemia after doxorubicin and cisplatin treatment for ovarian cancer[J]. *Cancer*, 1989, 64(12): 2459-2461. DOI: [10.1002/1097-0142\(19891215\)64:12<2459::aid-cncr2820641210>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2459::aid-cncr2820641210>3.0.co;2-t).
- 肖志坚, 都玉书. 继发性白血病的研究现状[J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22(11): 613-616. [Xiao ZJ, Du YS. Research status of secondary leukemia [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2001, 22(11): 613-616.] DOI: [10.3760/j.issn:0253-2727.2001.11.019](https://doi.org/10.3760/j.issn:0253-2727.2001.11.019).
- Yeasmin S, Nakayama K, Ishibashi M, et al. Therapy-

- related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel and carboplatin based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(6): 1371–1376. DOI: [10.1111/j.1525-1438.2007.01185.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01185.x).
- 18 Ishikawa M, Nakayama K, Rahman MT, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) and radiation therapy in ovarian cancer: a case report[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(4): 443–448. DOI: [10.12892/ejgo24362014](https://doi.org/10.12892/ejgo24362014).
- 19 牛亚明. 铂类药物治疗卵巢癌诱发白血病的危险性[J]. 国外医学妇产科学分册, 1999, 26(6): 372. [Niu YM. Platinum drugs risk of ovarian cancer induced leukemia[J]. *Foreign Medical Sciences (Obstet Gynaecol)*, 1999, 26(6): 372.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-GWVC199906044.htm>.
- 20 Yagita M, Ieki Y, Onishi R, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia following oral administration of etoposide for recurrent breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 1998, 13(1): 91–96. DOI: [10.3892/ijo.13.1.91.20](https://doi.org/10.3892/ijo.13.1.91.20).
- 21 Pedersen BJ, Philip P, Olesen LS, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series[J]. *Leukemia*, 1993, 7(12): 1975–1986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255096/>.
- 22 Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1987, 78(3): 459–464. DOI: [10.1093/jnci/78.3.459](https://doi.org/10.1093/jnci/78.3.459).
- 23 Ratain MJ, Kaminer LS, Bitran JD, et al. Acute non-lymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small cell carcinoma of the lung[J]. *Blood*, 1987, 70(5): 1412–1417. DOI: [10.1182/blood.V70.5.1412.1412](https://doi.org/10.1182/blood.V70.5.1412.1412).
- 24 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- 25 Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(1): 60–63. DOI: [10.1200/JCO.1994.12.1.60](https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.1.60).
- 26 Toffoli G, Corona G, Basso B, et al. Pharmacokinetic optimization of treatment with oral etoposide[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(7): 441–466. DOI: [10.2165/00003088-200443070-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-200443070-00002).
- 27 Eder JP, Teicher BA, Holden SA, et al. Novobiocin enhances alkylating agent cytotoxicity and DNA interstrand crosslinks in a murine model[J]. *J Clin Invest*, 1987, 79(5): 1524–1528. DOI: [10.1172/JCI112983](https://doi.org/10.1172/JCI112983).
- 28 Tan KB, Mattern MR, Boyce RA, et al. Elevated DNA topoisomerase II activity in nitrogen mustard-resistant human cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(21): 7668–7671. DOI: [10.1073/pnas.84.21.7668](https://doi.org/10.1073/pnas.84.21.7668).
- 29 Quesnel B, Kantarjian H, Pedersen BJ, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21), inv(16) and t(8;16): a report on 25 cases and review of the literature[J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(12): 2370–2379. DOI: [10.1200/JCO.1993.11.12.2370](https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.12.2370).
- 30 Pedersen BJ, Daugaard G, Werner HS, et al. Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin and bleomycin for germcell tumors[J]. *Lancet*, 1991, 338(8763): 359–363. DOI: [10.1016/0140-6736\(91\)90490-g](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90490-g).
- 31 Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(24): 1682–1687. DOI: [10.1056/NEJM199112123252402](https://doi.org/10.1056/NEJM199112123252402).

收稿日期: 2024 年 01 月 28 日 修回日期: 2024 年 05 月 20 日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡