

常见化疗药物相关的罕见急性并发症的诊断和处理

Diagnosis and Management of Chemotherapy-induced Rare Toxicities
HU Sheng, WU Yue-bing, YU Ding

胡 胜, 吴月兵, 于 丁 (湖北省肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘 要:化疗可导致不同的临床急性并发症,如中性粒细胞减少性结肠炎、胰腺炎、急性溶血和肝功能衰竭,发生于不到 1%的患者。目前处理这些罕见并发症的资料很少,及时识别和处理这些不良事件,对于避免进一步的发病率和死亡率相当重要。全文总结化疗药物相关的罕见急性并发症,论述其发病机制和处理以及对再次进行化疗的建议。

关键词:急性并发症;药物治疗

中图分类号:R730.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2012)05-0358-05

化疗药物导致的副作用非常广泛,化疗可引起不可预测的、罕见副作用,虽然发生率<1%,但可能直接威胁生命。此类急性并发症的处理存在明显的挑战,必须及时诊断和治疗^[1]。

1 心肺急性并发症

1.1 严重心律失常

心律失常可由紫杉烷类、蒽环类抗生素、异环磷酰胺、氟尿嘧啶、吉西他滨、顺铂导致。虽然蒽环类药物常导致良性心律失常,但也有数例恶性心律失常、骤死的报道,如室性心动过速、Mobitz II 型心脏传导阻滞和完全心脏传导阻滞,需要紧急医疗干预。

顺铂的心脏毒性可为直接心肌毒性或继发于药物导致的电解质异常。室上性心律失常、室性心律失常和束支传导阻滞可发生于顺铂治疗后的急性期。为了减少心律失常的风险,顺铂使用前后应纠正镁和钾异常^[2]。环磷酰胺导致的心脏毒性极为罕见,但可以出现在高剂量环磷酰胺中,高剂量环磷酰胺也有出血性心包炎的报道。高交感神经刺激可能导致心律失常,也可继发于细胞毒药物本身和电解质失衡导致的急性恶心和呕吐。

化疗患者的任何症状,如晕厥、心悸或胸痛,应被视为可能的药物反应,应立即检查心电图以查明。如果确定为药物引起的心律失常,化疗立即停止,及时纠正相关的液体和电解质紊乱^[3]。患者应监测至少 24h,如果有威胁生命的心律失常应使用抗心律失常药物,如需要可使用心脏起搏。对于有症状心律失常患者进一步使用细胞毒药物,临床医师应仔细考虑。

1.2 自发性气胸

气胸是原发性肺癌和转移性肺癌中化疗的一种罕见急性并发症,发病率<1%。气胸一般在化疗后 2~7d 发生,单侧或双侧。最有可能的机制是继发于细胞毒性药物治疗后的肿瘤溶解与坏死而导致肺周边结节破裂进入胸膜腔、支气管,形成瘘管^[4]。基础性肺疾病或放疗病史可能会增加自发性气胸的风险。化疗后自发性气胸患者应考虑迅速辅助呼吸,治疗包括吸引或引流,依据气胸大小而定。难治气胸病例可能是由于瘘管形成,可能需要紧急开胸进行胸膜切除术。

1.3 急性肺炎

急性肺炎是一种罕见但可能致命的化疗并发症,其特点是急性起病的呼吸困难和弥漫性肺浸润,博莱霉素、甲氨蝶呤和环磷酰胺中最常见。高剂量博莱霉素是诱导肺炎的常见原因,最终可发展为肺纤

收稿日期:2011-10-26;修回日期:2012-02-13
E-mail: ehusmn@163.com

维化。博莱霉素引起的肺部急性毒性在低剂量条件下可发生于年轻患者(<1%),表现为致命间质性肺炎或特殊药物的反应。

致命间质性肺炎开始经常有干性咳嗽、呼吸困难以及低热。随着肺炎进展,症状变得复杂,如呼吸急促、休息时呼吸困难,最终导致缺氧。体检时常发现双侧细小的捻发音,可以发展为干啰音和胸膜摩擦音。典型胸部X片表现为偏心性浸润,高分辨率CT表现为弥漫的间质性阴影和毛玻璃样改变。肺功能检测对评估肺炎的严重性有帮助。

特殊的药物不良反应表现为意识模糊、发热、寒战、呼吸困难和低血压,1%的淋巴瘤患者使用博莱霉素治疗可出现上述反应,临床上类似于过敏反应。致命间质性肺炎或特殊药物反应可能立即或延迟数小时发生,通常在第1或第2周期后发生。

大剂量静脉注射类固醇或口服强的松(60~100mg/d)为间质性肺炎的主要治疗,而对特殊肺毒性则使用扩容、血管收缩药、抗组胺药以及高剂量类固醇。采用高剂量氧治疗博莱霉素引起的急性肺毒性有争议,理论上,高氧治疗可进一步导致氧自由基形成和肺损伤,但研究结果建议如果患者缺氧应使用低浓度氧气;然而,临床医师应警惕肺毒性恶化的可能性以及积极支持和肺通气必要性。目前尚缺乏再次使用博莱霉素的安全性数据。

紫杉醇诱发肺炎常见^[5],现有3例急性双侧肺炎的报告,均于第1个疗程化疗6h内,患者出现了急性呼吸困难、干性咳嗽和缺氧。3例患者对肠外类固醇激素反应良好。大多数肺炎患者对类固醇治疗反应良好,但激素需要缓慢而谨慎逐渐减量,以避免反弹恶化。

1.4 急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫(ARDS)是一种临床综合征,表现为严重的快速发病的呼吸困难,以难治性缺氧症状和弥漫性肺浸润为特点,可导致呼吸衰竭。ARDS死亡率高,是一种细胞因子介导的疾病,导致非心源性肺水肿。由于弥漫性肺损伤,急性呼吸窘迫综合征死亡率达40%~65%。该综合征最常见于吉西他滨、阿糖胞苷、环磷酰胺、甲氨蝶呤和多西紫杉醇治疗中^[6]。

吉西他滨相关的ARDS非常罕见,约0.002%出现于治疗11d之后,也可能出现于几个周期治疗后。吉西他滨通常与8%~10%患者的轻度呼吸道症状相关,表现为短暂呼吸困难。

ARDS诊断要求具备难治性缺氧的表现(如定

义为局部的氧气吸入压力比分数氧低于26KP),其典型的胸部X片为双侧肺弥漫性改变而无左心衰的临床证据。许多患者需要接受抗生素治疗,直到感染被消除,但大多也需要利尿剂和类固醇治疗,有些患者类固醇治疗后迅速改善。如果呼吸困难加重,建议立即停止化疗。

2 血液学急性并发症

2.1 急性溶血性贫血

急性溶血性贫血与一些细胞毒药物,如氟达拉滨、顺铂、卡铂和奥沙利铂有关^[7]。症状通常为急性背痛和发热,用药期间或稍后出现。患者也可能出现贫血(如呼吸困难,心衰恶化)和溶血症状(如黄疸、蛋白尿)。研究表明,仅有血红蛋白以及结合珠蛋白浓度降低,而白细胞和血小板计数正常,提示溶血。血涂片通常显示低裂红细胞(<1%)和显著的球形红细胞增多。乳酸脱氢酶、胆红素和肌酐浓度升高,间接抗球蛋白或Coombs试验阴性,而直接抗球蛋白试验(单特异性抗IgG)阳性。

早期临床怀疑急性溶血性贫血,应立即停止化疗,积极液体补充,并治疗并发感染。通常需要输血维持8g/L以上的血红蛋白浓度。高剂量类固醇(甲泼尼龙500mg/d静脉注射)治疗,如果患者病情继续恶化则需要血浆置换。奥沙利铂诱导溶血性贫血的死亡个案也有报道。化疗中发生急性溶血性贫血患者不能再次使用相同的化疗。

2.2 急性血小板减少

急性药物诱导的免疫介导的血小板减少是化疗的一种紧急并发症,有可能被漏诊。因为大多数化疗药物可引起骨髓抑制和血小板减少。药物诱导的血小板减少与铂类(特别是顺铂)、环磷酰胺、伊立替康、更生霉素和氟达拉滨有关^[8]。

患者往往出现瘀斑或出血,通常在用药后几个小时内出现,但有时可达48h。全血计数显示血小板计数突然下降而血红蛋白和白细胞数量正常。免疫介导血小板减少症可伴有免疫介导的溶血,因此可能出现血红蛋白下降。化疗后数小时血小板减少的出血患者应考虑急性血小板减少症,不论有无急性溶血,应立即停止细胞毒性药物治疗,并应进行全面的血液分析和凝血功能检查;往往需要输血小板维持计数超过安全水平,如果有活动性出血,应超过 $50 \times 10^9/L$,如果发热应超过 $20 \times 10^9/L$,如果没有出血

或发热,则超过 $10 \times 10^9/L$ 。输血小板 1h 后应检查是否血小板增加,以确保患者有安全的小血小板计数。许多患者需要输血数天,才能恢复并维持的小血小板计数。

3 胃肠道急性并发症

3.1 中性粒细胞减少性盲肠炎

中性粒细胞减少性盲肠炎是罕见化疗并发症,在血液恶性肿瘤或大剂量实体肿瘤化疗中的发生率约为 5%,而在标准化疗的实体瘤患者很少见报道。中性粒细胞减少性盲肠炎与紫杉烷类、顺铂、奥沙利铂、伊立替康和蒽环类药物相关。中性粒细胞减少性盲肠炎特点是跨肠壁的炎症,通常影响回盲部,而且合并骨髓抑制和严重中性粒细胞减少^[9]。

中性粒细胞减少性盲肠炎的病理生理机制尚不完全清楚,认为可能是由于细胞毒性药物导致的急性肠黏膜损伤,其次是免疫抑制诱导的肠壁继发感染,从而导致败血症和肠穿孔。典型表现是右侧下腹部疼痛和发热,类似于急性阑尾炎;有时可以是假腹膜炎和败血症的表现。实验室检查为中性粒细胞减少,许多患者腹部平片显示正常,但也可以出现肠壁增厚或拇指印征(一种类似伸出大拇指伸向肠腔的影像,由于肠腔黏膜水肿增厚造成)。腹部 CT 是首选检查,结肠 CT 特征包括肠壁增厚、结肠周围炎、肠积气和腹水。腹部超声的典型特征包括肠壁增厚($>4mm$),高度充血,而且游离腹腔积液与临床改善相关^[10]。

最初的处理应包括足够的液体补充与能抗厌氧菌的广谱抗生素,对于存在系统感染迹象的患者可合并使用粒细胞集落刺激因子。根据大多数研究和病例报告,使用肠道休息和全肠外营养的做法似乎合理,但缺乏随机研究的数据。手术的作用并不很重要,但对于严重患者,如初始保守治疗不成功或出现并发症(如肠梗阻、穿孔或坏死),则是合适的选择。

3.2 中毒性巨结肠

中毒性巨结肠很少见于实体肿瘤或血液系统恶性肿瘤化疗后的报道。

有少数病例报告,中毒性巨结肠见于治疗急性髓性细胞白血病的 MACE 方案(安吡啶,阿糖胞苷和依托泊苷)和 Hodgkin 淋巴瘤的 ChlVPP 方案治疗(苯丁酸氮芥,长春碱,甲基苄肼和强的松龙)。中毒性巨结肠也见于乳腺癌患者的 FEC 方案(氟尿嘧啶,表阿霉素和环磷酰胺)治疗^[11]。症状通常是腹痛、

腹胀与压痛,患者可能会发热,心动过速,或其他败血症休克的症状。腹部 X 线片为非常典型结肠扩张(通常 $>6cm$)。初始治疗包括支持与补液,纠正电解质紊乱,肠道休息和广谱抗生素,镇痛和血液制品补充可能是必要的。如果腹胀加剧,考虑肠减压以减少穿孔风险,但随时考虑手术干预。如果保守治疗不成功,手术是必要的,可能需要全结肠切除。

3.3 急性胰腺炎

许多药物可引起急性胰腺炎,但化疗药物罕见。已经发现急性胰腺炎与紫杉醇、异环磷酰胺、长春瑞滨、顺铂、阿糖胞苷、维甲酸和 L-门冬酰胺相关^[12]。

上腹部疼痛最常见,恶心和呕吐通常在药物使用后几小时发生,但也可以在化疗一个月后出现。大多数情况下,化疗引起的胰腺炎应使用保守治疗,包括静脉补液、镇痛和肠道休息。因此,应对每个患者胰腺炎的严重程度、疾病状态、是否需要继续治疗进行评估;如果可能的话,应使用其他药物,以减少可能致命的毒性作用和复发风险。

4 神经系统的急性并发症

4.1 脑血管意外

恶性疾病患者脑血管意外的风险上升,在很多情况下与疾病进展本身相关。然而,一些化疗药物会增加中风危险,最常见的是顺铂,另外还有甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和 L-门冬酰胺^[13]。

一般来说,脑血管意外可以是缺血性(由于梗死或栓塞)或出血性。在回顾性研究中 10 963 例癌症患者化疗后随访 1 个月,缺血性中风的发生率为 0.137%,大部分(75%)发生于化疗后 10d 内。

顺铂引起的缺血性中风有几种机制。顺铂使用后肾小管功能障碍导致低镁血症,诱导血管痉挛缺血。高肾素血症也可继发于低镁。在治疗睾丸肿瘤患者时,以顺铂为基础的治疗导致长期的高血清胆固醇,增加脑血管意外风险,尤其是存在其他心血管危险因素时。顺铂也可能减少纤溶酶活性,导致高凝状态从而增加血管毒性的危险。

氟尿嘧啶可导致血管痉挛,通常与顺铂合用增加脑血管意外的风险。大剂量静脉注射或鞘内注射甲氨蝶呤与中风相关,由于继发于神经细胞的直接毒性作用,以及同型半胱氨酸浓度的增加可能对血管内皮细胞有直接影响。L-门冬酰胺增加出血和血栓性脑血管意外风险。天冬酰胺酶治疗患者,容易发

生脑出血或血栓形成(影响脑动脉或硬脑膜窦),也可继发于血浆凝血和纤溶蛋白浓度降低。

患者如果出现化疗后脑血管意外的症状和体征,应及时检查和处理。初步检查包括凝血功能,排除器质性异常,如弥漫性血管内凝血相关的恶性疾病。脑成像(CT或MRI)是必要的诊断,可以区分缺血性和出血性中风,并能排除其他原因如脑转移瘤。纠正风险因素(如高血压,高血脂和电解质紊乱)是减少脑血管意外的重要方法。对于L-天冬酰胺酶引起血栓性中风,排除出血后,建议抗凝治疗3~6个月,如果患者对抗凝剂没有反应,建议抗凝血酶治疗。再次使用L-天冬酰胺酶的患者可能需要行预防性抗凝治疗。

4.2 可逆性后部白质脑病综合征

可逆性后部白质脑病综合征是一种神经系统疾病,表现为头痛、精神状态异常、癫痫及视力障碍,与影像学上典型的白质异常相关。此综合征与使用顺铂、吉西他滨、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、环磷酰胺、异环磷酰胺和依托泊苷相关^[14]。MRI表现为对称性顶枕白质水肿,在距状裂和枕叶正中部分可见高信号,尽管其病理生理学机制不明确,可能继发于脑血管自动调节功能丧失和动脉渗漏,特别是颅内后循环动脉出血,导致脑水肿和出血性瘀斑。在血压正常的患者,使用细胞毒性药物可能对内皮细胞有直接的毒性。如下多个因素可以增加可逆后部白质脑病综合征的风险:大量液体负荷(>10%体重),平均血压大于基准25%,血肌酐>0.16mmol/L。一旦急性病因消失,如高血压得到控制,病变大多数情况下可逆。如果该综合征不能及时诊断和处理,持续的神经系统症状可以进一步发展,出现急性脑梗死、出血和死亡。如果症状已全面恢复,继续化疗,包括鞘内注射治疗是安全的,但需要严格控制血压,如果任何症状加重或复发,则需要停药。大多数情况下改用其他治疗方法可能是适当的。

5 急性皮肤反应

5.1 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死

许多细胞毒药物均可引起急性皮肤反应。皮肤反应也可由感染、恶性肿瘤本身导致。致病药物包括博莱霉素、环磷酰胺、紫杉醇、卡培他滨、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿霉素和依托泊苷^[15]。皮肤反应的机制是一种免疫介导的皮肤损伤,出现皮肤黏膜脱落和坏

死。轻度皮肤反应即Stevens-Johnson综合征往往局限在不足10%的皮肤表面。严重形式的反应即中毒性表皮坏死往往会超过30%的皮肤区域,包括黏膜。伴有发烧和全身不适症状。

Stevens-Johnson综合征死亡率1%~3%,而中毒性表皮坏死高达20%~30%。许多患者常需要含急性烧伤科专家的多学科团队参与治疗。紧急补液支持治疗、伤口护理、营养支持、眼部护理和抗生素是必需的,类固醇有益或有害还不清楚。

5.2 溶血尿毒综合征和血栓性血小板减少性紫癜

溶血尿毒综合征和血栓性血小板减少性紫癜是非常罕见的化疗副作用,主要特点为血小板减少、微血管溶血性贫血和多系统器官衰竭^[16]。溶血尿毒综合征主要症状为肾脏皮质坏死导致的急性肾功能衰竭,而典型血栓性血小板减少性紫癜有神经系统症状,如癫痫发作和昏迷。

一些化疗药物可导致溶血尿毒综合征和血栓性血小板减少性紫癜,包括顺铂、博莱霉素、长春花碱和吉西他滨,但发病率都低于1%。发病机制主要是由于药物损害血管内皮细胞,呈剂量依赖性。治疗主要是停药,严格控制高血压,需要时肾透析。通常化疗导致的综合征对血浆置换没有反应,但如果治疗后患者病情仍然继续恶化,应考虑血浆置换。患者不应再次化疗。

6 药物诱导的肝毒性

虽然化疗导致的转氨酶升高常见,但药物反应致急性暴发性肝衰竭和死亡只有少数报道;相关药物包括吉西他滨、多西紫杉醇和阿霉素脂质体^[17]。肝衰竭的机制很多,从药物引起的胆汁淤积、肝坏死到静脉闭塞性疾病。如同肝窦阻塞综合征,静脉闭塞性疾病是一种威胁生命的并发症,与高剂量化疗方案相关,在骨髓移植的骨髓耗竭方案中最常见;大剂量环磷酰胺、马利兰、塞替派、马法兰和长春新碱治疗后,10%~20%的患者会发生。静脉闭塞性疾病通常是自限性,但30%可以是致命的。化疗患者任何肝功能变化均需要仔细检查,以鉴别是药物所致还是预先存在的肝脏疾病(如病毒性肝炎,肝转移)所致。肝超声和急性肝炎检测是基本的检查,立即停药和支持治疗是重要措施,但如果是暴发性肝衰竭,肝移植是惟一的选择。不推荐再次使用可导致危及生命的肝损伤的任何药物,必须小心选择将来的化疗方案。

7 急性血管事件

7.1 急性动脉阻塞

大血管动脉闭塞导致急性肢体缺血很罕见,常常与以顺铂为基础的化疗有关,其机制与脑血管意外相同。

化疗后急性肢体缺血可见于下列治疗:以顺铂为基础的联合方案治疗生殖细胞肿瘤;顺铂和依托泊苷联合方案治疗小细胞肺癌;顺铂、长春碱、甲氨蝶呤(MVP)方案和顺铂、吉西他滨联合方案治疗非小细胞肺癌^[18]。患者会出现日益剧烈的肢体疼痛、麻木和颜色变化、肢体体温低、毛细血管再充盈下降所致的无脉和皮肤色斑,严重者可能会发生麻痹,治疗包括及时外科会诊,静脉注射肝素抗凝,如果可能则手术取栓。早期造影可以确定阻塞程度,可以使用经皮腔内血管重建。如果无禁忌证,溶栓治疗也是一种选择。使用超声心动图排除栓塞源并排除凝血疾病。动脉粥样硬化及周围血管病的患者发生急性肢体缺血最常见。停药后再次化疗是不恰当的,再次急性动脉阻塞可能发生,而且使用不同化疗药物(特别是铂为基础的药物)也应谨慎。

7.2 急性肠系膜缺血

虽然急性肠系膜缺血很少与化疗相关,但肠系膜动脉闭塞导致的急性肠系膜缺血可以发生于顺铂、氟尿嘧啶、环磷酰胺和甲氨蝶呤治疗后。通常有突发急腹症的典型腹痛症状,许多患者有假腹膜炎表现。如果怀疑急性肠系膜缺血,积极大量输液、抗生素治疗和紧急手术评估是必要的。

8 结 论

对肿瘤科医师,认识罕见的化疗诱导的有生命危险的急性并发症非常重要。早期识别和适当治疗是获得最优缓解的关键。目前诊断和治疗上述罕见并发症的资料太少,因此强调肿瘤学家报告罕见毒性作用的重要性^[19],为及时确认新药物的副作用并决定最适当的治疗带来希望。

参考文献:

- [1] Morgan C, Tillett T, Braybrooke J, et al. Management of uncommon chemotherapy-induced emergencies [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 806–814.
- [2] Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of

- Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(1): 1–10.
- [3] Rudzinski T, Ciesielczyk M, Religa W, et al. Doxorubicin-induced ventricular arrhythmia treated by implantation of an automatic cardioverter-defibrillator[J]. *Europace*, 2007, 9(5): 278–280.
- [4] Loutfi R, Kattan J, Kikano T. Spontaneous pneumothorax following chemotherapy for metastatic germ cell tumor: a case report[J]. *J Med Liban*, 2004, 52(2): 115–117.
- [5] Prat A, Martinez P, Serrano C, et al. Acute lung injury associated with docetaxel and bevacizumab [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(10): 803–805.
- [6] Davidoff S, Shah RD, Arunabh T. Gemcitabine-induced respiratory failure associated with elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR)[J]. *Respir Med*, 2006, 100(4): 760–763.
- [7] Noronha V, Burtneess B, Murren J, et al. Oxaliplatin induces a delayed immune-mediated hemolytic anemia: a case report and review of the literature [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2005, 5(4):283–286.
- [8] Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(6): 580–587.
- [9] Gadducci A, Gargini A, Palla E, et al. Neutropenic enterocolitis in an advanced epithelial ovarian cancer patient treated with paclitaxel/platinum-based chemotherapy: a case report and review of the literature[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3c): 2509–2513.
- [10] Cronin CG, O'Connor M, Lohan DG, et al. Imaging of the gastrointestinal complications of systemic chemotherapy[J]. *Clin Radiol*, 2009, 64(7): 724–733.
- [11] Velanovich V, LaPorta AJ, Garrett WL, et al. Pseudomembranous colitis leading to toxic megacolon associated with antineoplastic chemotherapy. Report of a case and review of the literature[J]. *Dis Colon Rectum*, 1992, 35(4):369–372.
- [12] Mills KM, Johnson DM, Middlebrooks M, et al. Possible drug-associated pancreatitis after paclitaxel-cremophor administration[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(1): 95–97.
- [13] Li SH, Chen WH, Tang Y, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108(2):150–156.
- [14] Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, et al. Reversible posterior leucoencephalopathy during oral treatment with methotrexate[J]. *J Neurol*, 2004, 251(2):226–228.
- [15] Chia FL, Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, 7(4): 304–309.
- [16] Boula AM, Mantadakis E, Xilouri IM, et al. Veno-occlusive disease of the liver associated with chronic myelomonocytic leukemia treated with vincristine and standard doses of cytarabine [J]. *Am J Hematol*, 2005, 79(3): 216–219.
- [17] King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2001, 6(2): 162–176.
- [18] Cool RM, Herrington JD, Wong L. Recurrent peripheral arterial thrombosis induced by cisplatin and etoposide[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(9): 1200–1204.
- [19] Gupta AA, Anderson JR, Pappo AS, et al. Patterns of chemotherapy-induced toxicities in younger children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee[J]. *Cancer*, 2012, 118(4): 1130–1137.