

聚乙二醇修饰脂质体阿霉素联合顺铂单次给药治疗晚期骨肉瘤的剂量递增试验

文习之¹, 潘求忠¹, 翁德胜¹, 赵靖靖¹, 徐海荣², 黄真², 牛晓辉², 张星¹

(1. 中山大学肿瘤防治中心生物治疗中心//黑色素瘤与肉瘤内科, 广东广州 510060; 2. 北京积水潭医院骨肿瘤科, 北京 100000)

摘要:【目的】为了探索聚乙二醇修饰脂质体阿霉素(PLD)联合顺铂在骨肉瘤化疗中PLD的最大耐受剂量(MTD)。【方法】纳入经病理确诊的转移性或不可切除的骨肉瘤患者14例,接受1个周期的PLD联合顺铂方案化疗。PLD分为3个剂量水平(40、50和60 mg/m²,第1天),每个剂量组计划入组3例患者,按3+3方法进行剂量递增;顺铂(100 mg/m²,分成4 d使用)的剂量保持不变;每21 d一个疗程。受试者在化疗结束后48 h接受粒细胞刺激因子预防性升白细胞治疗。按照NCI CTCAE v4.0统计不良反应。【结果】纳入研究的患者中有男性9例,女性5例,中位年龄为20(14~43)岁。在PLD剂量递增至60 mg/m²剂量组,入组的2例患者均出现3级口腔黏膜炎合并4级中性粒细胞减少性发热,达到剂量限制性毒性,因此下调一个剂量等级。在50 mg/m²剂量组,一共入组9例患者,仅1例患者出现剂量限制性毒性,表现为4级血小板减少持续大于3 d。在入组的所有患者中,观察到的3~4级不良反应为中性粒细胞下降(12例,12/14)、血小板减少(7例,7/14)、贫血(4例,4/14)及口腔黏膜炎(2例,2/14)。所有不良反应经对症、支持治疗后均可缓解,无治疗相关死亡。【结论】在PLD联合顺铂治疗晚期骨肉瘤的化疗方案中,PLD的最大耐受剂量为50 mg/m²,主要剂量限制性毒性为口腔黏膜炎及中性粒细胞减少性发热,不良反应经对症治疗后缓解。

关键词:骨肉瘤;聚乙二醇脂质体阿霉素;I期临床试验

中图分类号:R738

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2020)04-0582-07

Pegylated Liposomal Doxorubicin Combined with Cisplatin for Advanced Osteosarcoma: A Single-dose Dose-escalating Trial

WEN Xi-zhi¹, PAN Qiu-zhong¹, WENG De-sheng¹, ZHAO Jing-jing¹, XU Hai-rong², HUANG Zhen², NIU Xiao-hui², ZHANG Xing¹

(1. Melanoma and Sarcoma Medical Oncology Unit, Biotherapy Center, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Orthopaedic Oncology Surgery, Jishuitan Hospital, Beijing 100000, China)

Correspondence to: NIU Xiao-hui, E-mail: niuxiaohui@263.net; ZHANG Xing, E-mail: zhangxing@sysucc.org.cn

Abstract: 【Objective】 To explore the maximum tolerated dose (MTD) of pegylated liposome doxorubicin (PLD) when combined with cisplatin as a modified regimen for osteosarcoma. 【Methods】 A total of 14 patients with pathologically confirmed metastatic or unresectable osteosarcoma received one cycle of PLD combined with cisplatin therapy. The study used a traditional 3+3 design, with three PLD dose levels (40, 50, and 60 mg/m², day 1). It was designed to recruit three patients initially at each dose level. Cisplatin was given at a dose of 100 mg/m² (administered within four days) for each patients. Patients received prophylactic granulocyte stimulating factor therapy 48 h after chemotherapy. Toxicities were docu-

收稿日期:2020-01-07

基金项目:国家自然科学基金(81772863)

作者简介:文习之,博士,主治医师,研究方向:黑色素瘤及肉瘤的临床与基础研究,E-mail:wenzh@sysucc.org.cn;潘求忠,共同第一作者;牛晓辉,通信作者,博士,教授,博士生导师,研究方向:骨与软组织肿瘤诊断与治疗,E-mail:niuxiaohui@263.net;张星,通信作者,博士,教授,研究方向:骨与软组织肉瘤的临床与基础研究,E-mail:zhangxing@sysucc.org.cn

mented according to the the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (NCI CTCAE v4.0).【Results】Of the 14 patients, 9 were male and 5 female, with a median age of 20 years (range 14~43). Both of the patients at dose level of 60 mg/m² experienced dose-limiting toxicity (DLT) (grade 3 oral mucositis and grade 4 neutropenic fever). Only 1 of the 9 patients at dose level of 50 mg/m² experienced DLT (grade 4 thrombocytopenia lasting for more than 3 days) and thus the MTD was 50 mg/m². Most common grade 3~4 adverse events across all cohorts included neutropenia (12 cases, 12/14), thrombocytopenia (7 cases, 7/14), anemia (4 cases, 4/14) and oral mucositis (2 cases, 2/14). All the adverse events were relieved after symptomatic and supportive treatment. No treatment-related death was observed.【Conclusions】For advanced osteosarcoma, when combined with cisplatin, the MTD of PLD was 50 mg/m². The main DLT was oral mucositis and neutropenic fever. The adverse events can be relieved after symptomatic treatment.

Key words: osteosarcoma; pegylated liposome doxorubicin (PLD); phase I clinical trial

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(4): 582-588]

骨肉瘤是青少年最常见的骨原发恶性肿瘤,恶性程度高。化疗联合手术的综合治疗模式能使近2/3的患者获得痊愈^[1]。阿霉素联合顺铂(AP方案)是骨肉瘤的一线化疗方案之一,能使36%的患者达到组织学良好缓解,显著提高生存率^[2-3]。然而,由于阿霉素的潜在心脏毒性,临床上有最大累积剂量限制,使其应用受到限制。聚乙二醇修饰脂质体阿霉素(pegylated liposome doxorubicin, PLD)改变了传统蒽环类药物的代谢动力学,使其半衰期延长、生物利用度增加;并且显著改善药物在体内的组织分布,提高肿瘤组织中药物的浓度,降低心肌等正常细胞中阿霉素的浓度^[4-5]。因此,PLD在增强抗肿瘤活性的同时大大降低了对正常组织的毒性,包括心脏毒性、脱发、骨髓抑制等。近年来PLD在肿瘤中的应用越来越广泛,用PLD替代普通阿霉素治疗乳腺癌、淋巴瘤等可获得与普通阿霉素相似的疗效,且具有更高的安全性^[6-8]。在骨肉瘤中,PLD是否能替代普通阿霉素组成联合化疗方案用于一线化疗,以及其在国内患者中的最佳剂量如何,目前尚缺少研究报道。鉴于上述情况,我们开展了一项针对PLD的I期剂量爬坡研究,用PLD代替普通阿霉素联合标准剂量的顺铂治疗晚期骨肉瘤患者,以明确聚乙二醇修饰脂质体阿霉素在该方案中的最大耐受剂量,从而为临床应用提供参考,并为今后的研究奠定基础。

1 材料与amp;方法

1.1 病例选择

1.1.1 入组标准 经病理确诊的高级别骨肉瘤患

者;不可手术切除的初治患者未接受过全身性药物治疗,或肿瘤复发及转移后未接受过系统性药物治疗;年龄18~65岁;ECOG PS评分0~1分;预计生存期≥6个月;骨髓及肝肾功能在治疗前7 d内符合下列标准:①血红蛋白(HB)≥90 g/L;②中性粒细胞绝对值(ANC)≥1.5×10⁹/L;③血小板(PLT)≥80×10⁹/L;④总胆红素(TBIL)≤1.5倍正常值上限(ULN);⑤丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶AST≤2.5 ULN;⑥血清肌酐(Cr)≤1.5 ULN或肌酐清除(CCr)≥60 mL/min;受试者心、肺功能正常;无急性感染,无伤口迁延不愈。

1.1.2 排除标准 既往或同时合并心脏疾病;有严重的慢性皮肤疾病或过敏性疾病病史;HIV或梅毒感染;以往曾接受过器官移植;未控制的活动性感染;有大剂量激素使用的禁忌症;有严重的神经或精神病史;妊娠或哺乳期妇女。

本研究通过中山大学肿瘤防治中心临床试验机构和伦理委员会的批准(审批号:B2018-102-01),所有入组受试者均自愿签署知情同意书。

1.2 治疗方案

PLD为石药集团欧意药业有限公司提供。按照经典的“3+3”剂量递增设计模式,设3个剂量水平探索PLD的剂量,分别为40、50和60 mg/m²。PLD按照药品说明书配置,在化疗的第1天注射。顺铂的给药剂量固定,每个疗程的总剂量为100 mg/m²,分成4 d使用。治疗每21 d重复1次。受试者接受1个疗程研究方案化疗后可按病情需要选择其他方案治疗。

剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)定义为:发热性中性粒细胞缺乏≥3 d;4级中性粒细胞下降≥5 d;4级血小板下降≥3 d;血小板计

数 $< 1 \times 10^9/L$; 3/4级非血液学毒性(恶心、呕吐、脱发除外);任何治疗相关毒性导致化疗延迟超过2周。

按照入组先后顺序,由低至高进行剂量递增,每个剂量等级入组3例患者,观察第1周期的毒性。如果3例患者中无1例患者出现剂量限制性毒性,则递增至下一个剂量级别。如果3例患者出现1例以上剂量限制性毒性,则终止剂量递增。如果3例患者中有1例患者出现剂量限制性毒性,则额外入组3例患者至该剂量组,如果6例患者中有2例或2例以上出现剂量限制性毒性,则停止剂量爬升。如果第1等级(40 mg/m^2)就出现剂量限制性毒性,则进行降低一个剂量等级(30 mg/m^2)的研究。确定剂量限制性毒性 $\geq 1/3$ 的前一个剂量级别为最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)。如果剂量递增至第3等级(60 mg/m^2)仍未观察到大于1/3的患者出现剂量限制性毒性,则将该等级的剂量确定为最终最大耐受剂量。在最大耐受剂量组额外治疗6例患者,充分观察治疗的安全性。研究设计及实施情况如图1所示。

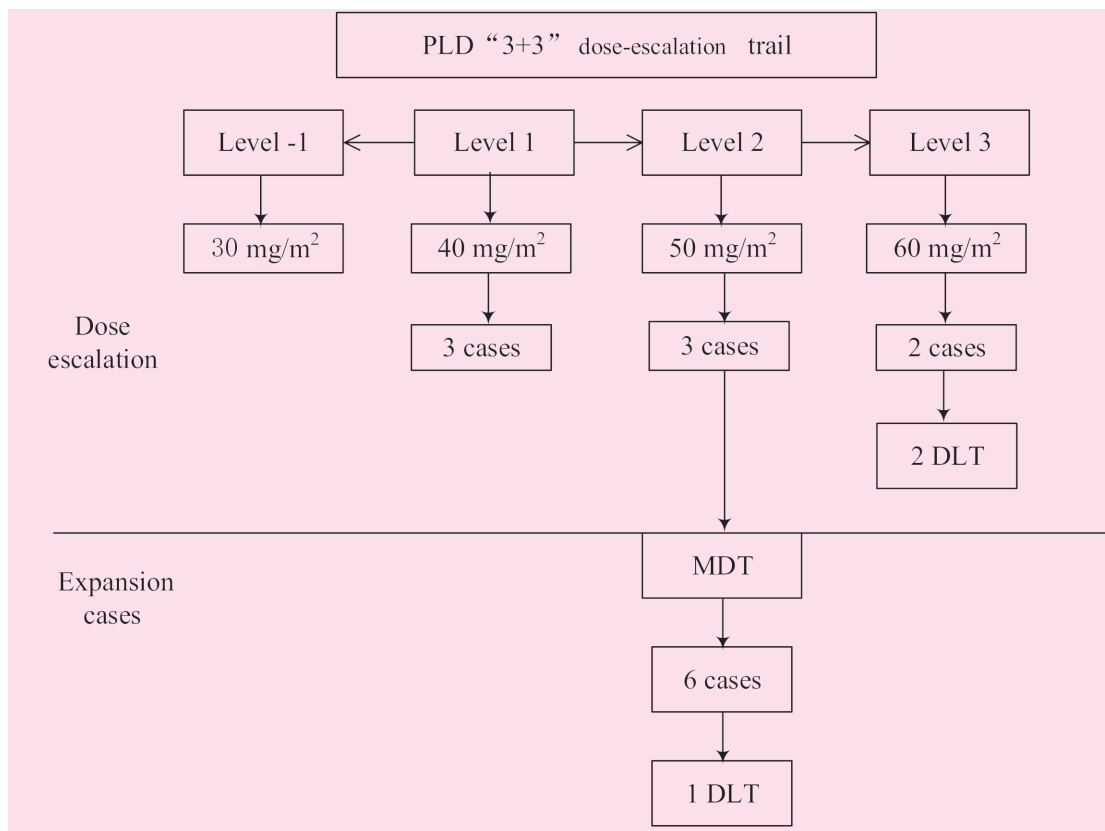
受试者在化疗结束后48 h开始粒细胞集落刺激因子治疗。具体用法为:重组人粒细胞刺激因子 $150 \mu\text{g/d}$,每天1次,皮下注射,连用5 d。

1.3 观察指标及安全性评价

受试者在治疗开始前7 d内完成基线筛查,包括全面体格检查、实验室检查(血常规、生化常规、传染病血清学及心肌酶)、心电图及心脏彩超。治疗后每周常规复查一次血常规、肝肾功能、电解质,并进行全面体格检查。出现治疗相关毒性时,按病情需要增加相应检查。对所有治疗相关不良事件按照NCI CTCAE v4.0标准进行评价。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0进行统计分析。本研究为I期剂量递增研究,样本量取决于在哪一个等级确定最大耐受剂量。定量指标计算中位数与最小及最大值。分类指标采用频数构成比。两组间率的比较采用卡方检验,数据采用中位数和四分位数,即: $M(P_{25} \sim P_{75})$,表达检验水准为 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



PLD: pegylated liposome doxorubicin; DLT: dose-limiting toxicity; MTD: maximum tolerated dose.

图1 聚乙二醇修饰脂质体阿霉素剂量递增试验方案实施示意图及受试者分组情况

Fig. 1 Flow chart of the dose escalation of PLD and treatment dose received by the patients

2 结果

2.1 入组患者的一般特征

从2018年12月至2019年11月,共入组14例转移性骨肉瘤患者,均为中山大学肿瘤防治中心黑色素瘤与肉瘤内科收治病例。其中男性9例(9/14),女性5例(5/14),中位年龄为20(14~43)岁。ECOG评分为0分者3例(3/14),1分者11例(11/14)。9例(9/14)患者原发灶为下肢长骨,1例(1/14)为上肢长骨,4例(4/14)原发于躯干及头颅扁骨。肺转移11例(11/14),淋巴结转移3例(3/14)。有8例(8/14)患者既往曾接受过辅助化疗,6例(6/14)患者未接受过系统性药物治疗。入组患者的一般情况及剂量分组见表1所示。

2.2 I期剂量递增试验结果

前两个剂量等级(PLD 40及50 mg/m²)的6例

患者均未出现剂量限制性毒性。在第3个剂量等级(60 mg/m²)中,入组2例患者均出3级口腔黏膜炎并发热性粒细胞缺乏,被判定为剂量限制性毒性。按照方案,确定50 mg/m²为最大耐受剂量,并在这个剂量组扩展6例患者,其中1例患者出现剂量限制性毒性,表现为4级血小板减少。因此最终确定PLD联合顺铂治疗晚期骨肉瘤的最大耐受剂量为50 mg/m²。

2.3 毒副反应

入组的所有受试者均出现了治疗相关毒性(14/14),有13例患者(13/14)出现了3~4级不良反应,其中男性8例,女性5例。3~4级不良反应的发生率在不同性别患者中无统计学差异(男性对比女性:8/9对比5/5, $P=1.00$)。常见的3~4级治疗相关不良反应为中性粒细胞减少(12/14)、白细胞减少(10/14)、血小板减少(7/14)、贫血(4/14)及口腔黏膜炎(2/14)。所有不良反应经过抗感染、口腔护理及支持治疗后均可缓解(表2)。

表1 入组患者的特征及聚乙二醇修饰脂质体阿霉素的剂量

Table 1 Patients' characteristics and the dose of pegylated liposome doxorubicin [M(P₂₅~P₇₅), n, n/N]

Characteristics	Level 1 ¹⁾ (n=3)	Level 2 ²⁾ (n=3)	Level 3 ³⁾ (n=2)	MTD group ⁴⁾ (n=6)	All (n=14)
Age, years	28(16~32)	23(20~23)	21(20~22)	18(14~43)	20(14~43)
Sex					
Male	3	2	0	4	9(9/14)
Female	0	1	2	2	5(5/14)
ECOG PS					
0	0	0	1	2	3(3/14)
1	3	3	1	4	11(11/14)
Prior chemotherapy					
Yes	2	1	1	4	8(8/14)
No	1	2	1	2	6(6/14)
Anatomical site of primary lesion					
Lower limbs	2	1	1	5	9(9/14)
Upper limbs	0	0	1	0	1(1/14)
Trunk and skull	1	2	0	1	4(4/14)
Site of metastasis					
Lung	2	2	2	5	11(11/14)
Lymph nodes	1	1	0	1	3(3/14)

1) Pegylated liposome doxorubicin 40 mg/m²; 2) Pegylated liposome doxorubicin 50 mg/m²; 3) Pegylated liposome doxorubicin 60 mg/m²; 4) Pegylated liposome doxorubicin 50 mg/m². MTD: maximum tolerated dose; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

表2 剂量递增试验中入组患者治疗相关不良反应

Table 2 Treatment related adverse events of all the patients included in the dose escalating trial (n/N)

Adverse events	Any grade	Grade 3 ~ 4
Any	14 (14/14)	13 (13/14)
Leukopenia	13 (13/14)	10 (10/14)
Neutropenia	12 (12/14)	12 (12/14)
Anemia	12 (12/14)	4 (4/14)
Thrombocytopenia	8 (8/14)	7 (7/14)
Febrile neutropenia	-	2 (2/14)
Mucositis	3 (3/14)	2 (2/14)
Infusion reaction	1 (1/14)	0 (0/14)
Diarrhea	1 (1/14)	0 (0/14)
Vomiting	4 (4/14)	0 (0/14)
Sinus tachycardia	2 (2/14)	0 (0/14)
Sinus bradycardia	2 (2/14)	0 (0/14)
Hypoproteinemia	4 (4/14)	0 (0/14)
Hyperbilirubinemia	1 (1/14)	0 (0/14)
Increased creatine kinase	1 (1/14)	0 (0/14)

The total number of patients is 14.

2.4 发生剂量限制性毒性患者的治疗及转归

本研究中,总有3例患者发生剂量限制性毒性,均为女性。在60 mg/m²剂量组中入组的2例患者均表现为3级口腔黏膜炎合并中性粒细胞缺乏性发热。其中1例患者术后曾接受过多程辅助化疗后出现肿瘤转移,在接受1周期本研究方案化疗后第10天出现粒细胞缺乏并发热、3级口腔溃疡、4级血小板减少,予头孢哌酮舒巴坦、粒细胞集落刺激因子、白介素-11、口腔护理等积极对症支持治疗2周后恢复。另一例患者为初治转移性骨肉瘤,接受本研究方案化疗1周期,在化疗后第11天出现4级粒细胞减少并发热、3级口腔溃疡并3级血小板减少。予抗感染、粒细胞刺激因子、白介素-11及口腔护理治疗4 d后症状完全缓解。在最大耐受剂量组(50 mg/m²)额外入组的6例患者中,有1例患者出现剂量限制性毒性,表现为4级血小板下降≥3 d,予白介素-11治疗4 d后恢复。

3 讨论

阿霉素、顺铂、大剂量甲氨蝶呤与异环磷酰胺

是骨肉瘤化疗的经典药物。由阿霉素、顺铂及大剂量甲氨蝶呤组成的MAP方案是骨肉瘤最常用的一线化疗方案^[9]。然而,大剂量MTX在成人中的应用毒性难以掌控,有研究显示,在成人骨肉瘤患者术前化疗中,阿霉素联合顺铂的基础上增加大剂量甲氨蝶呤并不能提高疗效,反而增加严重毒性的发生风险^[10]。阿霉素在骨肉瘤中疗效确切,但由于潜在的肝脏毒性,使其存在累积剂量限制。当阿霉素累积剂量达到550 mg/m²后,心力衰竭发生率显著增加,如何降低阿霉素的毒性一直是临床研究的重要目标。

与普通阿霉素相比,PLD具有较小的分布容积和较大的血药浓度曲线下的面积,提高药物在肿瘤部位的浓度,增强了其对肿瘤的靶向性。脂质体包裹可减少蒽环类被心肌细胞吸收。因此,用PLD替代阿霉素,可能减少阿霉素对心脏的不良反应,有可能提高其最大使用剂量。在乳腺癌及血液系统肿瘤中发现用PLD替代普通阿霉素疗效确切,且耐受性更好^[5,7-8]。在一项Ⅱ期随机对照研究中,PLD对比普通阿霉素治疗晚期软组织肉瘤,PLD组(50 mg/m²,第1天,每4周重复)与普通阿霉素组

(75 mg/m²,第1天,每3周重复)有效率相近,但PLD组骨髓抑制、脱发的比例明显降低^[11]。李远等^[12]通过回顾性分析发现,在骨肉瘤新辅助化疗中,PLD(50 mg/m²)替代阿霉素(60~75 mg/m²)近期疗效相当,但不良反应降低。但是用PLD替代阿霉素治疗骨肉瘤是否能获得相同的远期生存率,其长期应用在减少不良反应方面是否具有优势,以及联合方案中PLD的最佳推荐剂量如何,还需要进一步的前瞻性临床研究证实。

本研究探索了PLD在骨肉瘤联合方案中的合适剂量,确定PLD的最大耐受剂量为50 mg/m²,为下一步临床研究奠定了基础。我们在PLD 60 mg/m²剂量组观察到了2例剂量限制性毒性,均为3级口腔黏膜炎合并粒细胞缺乏性发热。在50 mg/m²组共入组9例患者,有1例患者出现剂量限制性毒性,表现为4级血小板减少。在入组的14例患者中,最常见的3~4治疗相关副作用为骨髓抑制,主要表现为中性粒细胞减少(12/14)及血小板减少(7/14)。在所有患者中,有3例患者(3/14)出现了治疗相关口腔黏膜炎,是最常见的非血液学毒性。上述毒性与PLD在国内人群血液系统肿瘤及乳腺癌中的报道类似^[13-14]。在本研究中,我们观察到出现剂量限

制性毒性的3例患者均为女性。既往未见有研究报导不同性别患者对PLD的耐受性存在差异,本研究中也观察到不同性别患者中3~4级治疗相关不良反应的发生率无统计学差异。由于样本量有限,PLD在化疗过程中出现的剂量限制性毒性是否存在性别偏向性仍有待进一步探讨。

在既往研究中,PLD另一个常见的非血液系统毒性为手足综合征。在乳腺癌患者中,PLD 50 mg/m²手足综合征的发生率为28%,其中3~4级的发生率为1.7%。在软组织肉瘤的研究中,PLD 50 mg/m² 3~4级手足综合征的发生率为20%^[11]。本研究中未观察到手足综合征的发生,可能是由于用药疗程及观察时间太短所带来的偏倚。研究报道手足综合征多在用药2~3个周期后出现^[15],而本研究仅观察了受试者接受1个周期PLD治疗后的毒性情况,其远期或累积毒性有待进一步探索。

综上所述,我们确定PLD在联合顺铂方案中的最大耐受剂量为50 mg/m²,单次给药受试者耐受性良好。该方案治疗转移性骨肉瘤的疗效及远期毒副作用需在今后开展的Ⅱ、Ⅲ期临床试验中进一步验证。

参考文献

- [1] Federman N, Bernthal N, Eilber FC, et al. The multidisciplinary management of osteosarcoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2009, 10(1-2): 82-93.
- [2] Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): 1396-1408.
- [3] Yu D, Zhang S, Feng A, et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin regimen is still the preferred option for osteosarcoma chemotherapy: A meta-analysis and clinical observation [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(19): e15582.
- [4] Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(5): 419-436.
- [5] Kaminskis LM, McLeod VM, Kelly BD, et al. A comparison of changes to doxorubicin pharmacokinetics, antitumor activity, and toxicity mediated by PEGylated dendrimer and PEGylated liposome drug delivery systems [J]. *Nanomedicine*, 2012, 8(1): 103-111.
- [6] Blank N, Laskov I, Kessous R, et al. Absence of cardiotoxicity with prolonged treatment and large accumulating doses of pegylated liposomal doxorubicin [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 737-743.
- [7] Schmitt CJ, Dietrich S, Ho AD, et al. Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma patients with cardiac risk factors [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(3): 391-397.
- [8] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAE-

- LYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3): 440-449.
- [9] Biermann JS, Chow W, Reed DR, et al. NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2.2017 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2): 155-167.
- [10] Negrão MV, da Silva Rocha LS, da Motta Girardi D, et al. Perioperative chemotherapy with and without high-dose methotrexate in adult osteosarcoma [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(8): 915-921.
- [11] Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(7): 870-877.
- [12] 李远, 黄真, 单华超, 等. 骨肉瘤脂质体多柔比星与多柔比星新辅助化疗单中心非随机对照研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(15): 1124-1128
- Li Y, Huang Z, Shan HC, et al. Single-center, non-randomized controlled study of doxorubicin and doxorubicin in neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2019, 26(15): 1124-1128.
- [13] 沈维娜, 季冬梅, 薛恺, 等. 聚乙二醇脂质体阿霉素在CHOP方案治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤中的I期剂量递增试验的安全性探索 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(12): 1044-1048
- Shen WN, Ji DM, Xue K, et al. A phase I dose-escalating trial of pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisone for aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37(12): 1044-1048.
- [14] Cheng M, Song Z, Qi Y, et al. A dose-escalating pilot study (NCT03017404) of pegylated liposomal doxorubicin and cyclophosphamide, followed by docetaxel administration as a neoadjuvant chemotherapy regimen in patients with locally advanced breast cancer [J]. *Oncol Res Treat*, 2019, 42(5): 269-274.
- [15] 吴启权, 吴剑秋, 汤唯艳, 等. 多柔比星脂质体对DLBCL化疗致手足综合征的危险因素分析及防治措施 [J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(3): 217-220.
- Wu QQ, Wu JQ, Tang WY, et al. Risk factors of pegylated liposomal doxorubicin induced hand-foot syndrome in diffuse large B cell lymphoma patients and the prophylactico-therapeutic measures [J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017, 25(3): 217-220.

(编辑 余菁)