

·骨肿瘤·

脂质体多柔比星单药治疗老年软组织肉瘤的安全性和有效性研究

郑凯 于秀淳 徐明 王景明 陈倩

【摘要】 目的 探讨老年软组织肉瘤脂质体多柔比星单药化疗的安全性和有效性。方法 回顾性分析解放军第九六〇医院2017年1月至2021年1月间所有接受术后辅助化疗的老年软组织肉瘤患者临床资料,按性别、年龄、肿瘤类型、发病部位、保肢情况、辅助化疗方案、化疗不良反应、无疾病生存时间、总生存时间分别进行统计,将所有患者分成脂质体多柔比星化疗组和多柔比星-异环磷酰胺联合化疗组,统计分析两组间患者化疗的安全性和临床有效性。结果 23例患者中有20例(87.0%)老年软组织肉瘤患者纳入本研究,其中男13例(65.0%),女7例(35.0%),发病年龄为60~72岁,平均年龄66.0岁,所有患者病理类型均为高度恶性,未分化多形性肉瘤是最常见的病理类型。脂质体多柔比星单药化疗组7例患者,多柔比星-异环磷酰胺联合化疗组13例患者,对恶心、呕吐、白细胞降低等10项最常见的化疗不良反应进行了统计,参考美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)4.0.3版标准,单药化疗组1~2级不良反应16人次,无3~5级不良反应发生,联合化疗组1~2级不良反应60人次,3级7人次,4级4人次,无5级不良反应发生。组间统计分析显示联合化疗组比单药化疗组需治疗的化疗并发症多,差异存在统计学意义($\chi^2=8.811, P=0.003$),化疗后白细胞最小值联合化疗组更低,差异存在统计学意义($F=6.605, P=0.019$)。中位无疾病生存时间单药化疗组为12个月,联合化疗组为17个月,单药化疗组随访时间内未出现中位总生存时间,联合化疗组中位总生存时间为35个月,组间差异均无统计学意义。结论 老年软组织肉瘤脂质体多柔比星单药化疗具有更好的安全性,与联合化疗具有相似的临床疗效。

【关键词】 软组织肉瘤; 老年人; 脂质体多柔比星; 单药化疗; 安全性

Safety and efficacy of liposome doxorubicin in the treatment of soft tissue sarcoma in the elderly
Zheng Kai, Yu Xiuchun, Xu Ming, Wang Jingming, Chen Qian. Department of Orthopaedics, The 960th Hospital of PLA joint logistics support force, Jinan 250031, China
Corresponding author: Yu Xiuchun, Email: 13969132190@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of liposomal doxorubicin monotherapy in elderly soft tissue sarcoma. **Methods** From January 2017 to January 2021, the clinical data of all elderly patients with soft tissue sarcoma who received surgical treatment and adjuvant chemotherapy in PLA 960th Hospital were retrospectively analyzed. The patients' gender, age, tumor type, site of disease, limb salvage, adjuvant chemotherapy regimen, adverse reaction of chemotherapy, disease-free survival time, and overall survival time were analyzed. All patients were divided into liposome doxorubicin chemotherapy group and doxorubicin and ifosfamide combined chemotherapy group. The safety and clinical effectiveness of chemotherapy between the two groups were statistically analyzed. **Results** Among the 23 patients, 20 (87.0%) elderly patients with soft tissue sarcoma were included in this study, including 13 males (65.0%) and 7 females (35.0%). The age of onset was 60-72 years old, with an average age of 66.0 years. The pathological types of all patients were highly malignant, and undifferentiated pleomorphic sarcoma was the most common pathological type. There were 7 patients in liposomal doxorubicin single drug chemotherapy group and 13 patients in doxorubicin ifosfamide combined chemotherapy group. The 10 most common adverse reactions of chemo-

therapy such as nausea, vomiting and leucopenia were counted. Referring to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.0.3 standard, there were 16 times of grade 1-2 adverse reactions and no grade 3-5 adverse reactions in single drug chemotherapy group. There were 60 times of grade 1-2 adverse reactions, 7 times of grade 3 adverse reactions and 4 times of grade 4 adverse reactions, and no grade 5 adverse reactions in combined chemotherapy group. Statistical analysis between groups showed that the combined chemotherapy group had more chemotherapy complications than the single drug chemotherapy group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.811$, $P=0.003$), the minimum value of leukocyte after chemotherapy was lower in the combined chemotherapy group, and the difference was statistically significant ($F=6.605$, $P=0.019$). The median PFS in the monotherapy group was 12 months. The median PFS in the combined chemotherapy group was 17 months, the median OS in the single drug chemotherapy group did not appear during the follow-up time, and the median OS in the combined chemotherapy group was 35 months. There was no difference between the groups. **Conclusion** Liposomal doxorubicin monotherapy has better safety and similar clinical efficacy to combined chemotherapy in elderly soft tissue sarcoma.

【Key words】 Soft tissue sarcoma; Aged; Liposome doxorubicin; Single drug chemotherapy; Safety

软组织肉瘤是一类少见的中胚层来源恶性肿瘤,可出现局部复发和远处转移,预后较差^[1]。我国软组织肉瘤年发病率约4万例,占有恶性肿瘤的1.05%,且随年龄增加呈逐渐上升趋势,≥65岁老年患者占有所有软组织肉瘤患者的42.4%^[2]。老年软组织肉瘤患者较多但研究和认识严重不足是存在的现实问题^[3]。以多柔比星为基石的化疗在软组织肉瘤治疗中发挥重要作用^[4]。传统的多柔比星毒副作用较大,导致了老年患者化疗率低,脂质体多柔比星是多柔比星的改进剂型,研究显示能有效减少心脏毒性及其他毒副作用^[5-6]。本研究回顾性分析本中心所收治的老年软组织肉瘤患者资料,目的在于:对比分析脂质体多柔比星单药化疗与多柔比星-异环磷酰胺联合化疗治疗老年软组织肉瘤的临床安全性和临床疗效,为老年软组织肉瘤化疗方案选择提供参考。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准:(1)四肢软组织肉瘤切除后行辅助化疗的患者;(2)年龄≥60岁;(3)经临床、影像学及肿瘤组织病理确诊;(4)接受了脂质体多柔比星单药化疗或多柔比星~异环磷酰胺联合化疗。

排除标准:(1)不能描述临床症状及不能配合完成相关临床评价;(2)临床资料不全的病例;(3)不能完成6周期化疗或失访患者;(4)胃肠道间质瘤、卡波氏肉瘤、软组织淋巴瘤。

二、一般资料

2017年1月至2021年1月,中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院骨肿瘤治疗中心符合纳入排除标准的老年软组织肉瘤患者20例,按性别、年龄、就诊时间、病理类型、发病部位、化疗前合并内科疾病、保肢情况、化疗方案、化疗后并发症、无疾病生存时间、总生存时间分别进行统计,回顾性分析患者临床特征、化疗并发症和预后。

本研究已获得中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院医学伦理委员会批准(2016033),纳入本研究的所有患者及家属已同意其所有临床资料被用于科学研究及以学术交流为目的的各项活动。

三、观察指标及随访

1.流行病学特征:年龄、部位、性别、发病部位、病理类型、手术方式、化疗方案、合并内科疾病、随访时间等情况。

2.化疗药物毒副反应发生情况,并按照美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 4.0.3版标准1~5级进行记录。

3.生存与预后:不同化疗方案组的无疾病生存情况(disease free survival time, DFS)、总生存情况(overall survival, OS)。

4.随访:纳入本研究的20例患者或患者家属均接受了随访,因肿瘤进展死亡的患者通过查阅病历资料或家属电话随访获取病情进展情况及死亡时间,部分健在患者接受了门诊随访,部分患者因个人

原因或疫情原因仅接受了电话随访。

四、化疗方法

接受脂质体多柔比星单药(多美素,石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20113320)化疗的患者,依据患者的体表面积,给予40 mg/m²用药总剂量,单次全剂量给药,给药前15 min给予盐酸异丙嗪预防可能存在的药物过敏反应,脂质体多柔比星静脉输入速度为10~15滴/min。接受联合化疗方案的患者,给予多柔比星30 mg/d×3 d、异环磷酰胺2 g/d×5 d,多柔比星和异环磷酰胺同时开始,应用美司钠预防出血性膀胱炎。单药化疗和联合化疗均按照指南推荐给予同样的化疗前、化疗中及化疗后止吐药物治疗。

五、统计学处理

使用SPSS16.0(IBM,美国)统计软件进行数据录入及统计学分析。计量资料采用Kolmogorov Smirnov检验是否符合正态分布,符合正态分布的不同化疗组间年龄、化疗后白细胞最小值、随访时间等计量资料的比较采用方差分析。不同化疗组间性别差异、保肢情况、化疗前合并疾病、化疗并发症等

计数资料的比较采用卡方检验,不同化疗组间无疾病生存曲线、总生存曲线比较采用对数秩检验分析,检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、患者病理类型

23例老年软组织肉瘤患者接受了术后辅助化疗,2例患者因不能耐受化疗并发症放弃化疗,1例患者失访,20例患者纳入本研究,占有所有患者的87.0%(20/23),随访11~60月。依据肿瘤病理类型可分为:未分化多形性肉瘤9例、滑膜肉瘤3例、平滑肌肉瘤3例、纤维肉瘤3例、多形性脂肪肉瘤1例、组织细胞肉瘤1例。患者发病部位及其他信息见表1。

(一)不同化疗方案组间一般资料比较

20例患者中13例接受了多柔比星-异环磷酰胺联合化疗,7例患者接受了脂质体多柔比星单药化疗,组间差异统计分析结果见表2。联合化疗组患者年龄为(65.2±4.2)岁(60~71岁),单药化疗组患者年龄为(67.6±4.2)岁(64~72岁),差异无统计学

表1 20例老年软组织肉瘤患者资料列表

序号	年龄(岁)	部位	肿瘤类型	手术方式	化疗方案	预后情况	PFS(月)	OS(月)
1	71	左肩	纤维肉瘤	复发后切除	AI	肺转移死亡	16	29
2	69	右肩	多形性脂肪肉瘤	首次切除	AI	肺转移死亡	15	35
3	69	左大腿	未分化多形性肉瘤	复发后切除	AI	多发转移死亡	10	30
4	68	左大腿	平滑肌肉瘤	复发后截肢	AI	无瘤存活	60	60
5	67	右前臂	滑膜肉瘤	复发后切除	AI	多发转移死亡	6	13
6	63	右大腿	未分化多形性肉瘤	复发后切除	AI	无瘤存活	40	40
7	62	左大腿	平滑肌肉瘤	复发后切除	AI	带瘤存活	9	21
8	61	左腹股沟	未分化多形性肉瘤	复发后切除	AI	多发转移死亡	6	11
9	60	右大腿	组织细胞肉瘤	复发后切除	AI	无瘤存活	52	52
10	69	右大腿	滑膜肉瘤	首次切除	AI	无瘤存活	17	17
11	60	左大腿	未分化多形性肉瘤	首次切除	AI	无瘤存活	16	16
12	68	右腹股沟	未分化多形性肉瘤	首次切除	AI	无瘤存活	16	16
13	60	右小腿	未分化多形性肉瘤	首次切除	AI	无瘤存活	18	18
14	70	左大腿	纤维肉瘤	首次切除	A	无瘤存活	22	22
15	64	右腹股沟	纤维肉瘤	复发后截肢	A	无瘤存活	26	26
16	68	左大腿	未分化多形性肉瘤	复发后切除	A	无瘤存活	15	15
17	68	右大腿	滑膜肉瘤	复发后切除	A	多发转移死亡	8	14
18	69	左肩	未分化多形性肉瘤	复发后切除	A	带瘤存活	12	13
19	70	右大腿	未分化多形性肉瘤	复发后切除	A	带瘤存活	10	14
20	72	左大腿	平滑肌肉瘤	复发后切除	A	多发转移死亡	6	13

注:AI:多柔比星-异环磷酰胺联合化疗,A:脂质体多柔比星单药化疗,PFS:无疾病生存时间,OS:总生存时间

表2 20例老年软组织肉瘤不同化疗方案组间统计分析

组别	例数(%)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 [例(%)]		保肢情况 [例(%)]		化疗前合并疾病 [例(%)]		需治疗的化疗并发症 [例(%)]		化疗后白细胞 ($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)	平均随访时间 (月)
			男	女	保肢技术	截肢技术	存在内科疾病	无内科疾病	发生	未发生		
AI方案	13(65)	65.2(4.2)	9(69.2)	4(30.8)	12(92.3)	1(7.7)	6(46.2)	7(53.8)	9(69.2)	4(30.8)	2.8(1.1)	27.5
A方案	7(35.0)	67.6(4.2)	4(57.1)	3(42.9)	6(85.7)	1(14.3)	6(85.7)	1(14.3)	0(0)	7(100)	4.4(1.6)	16.7
合计	20(100)	66.0(4.2)	13(65.0)	7(35.0)	18(90.0)	2(10.0)	12(60.0)	8(40.0)	9(45.0)	11(55.0)	3.4(1.4)	23.8
统计值		$F=1.527$	$\chi^2=0.292$		$\chi^2=0.220$		$\chi^2=2.967$		$\chi^2=8.811$		$F=6.605$	$F=3.170$
P值		0.232	0.589		0.639		0.085		0.003		0.019	0.092

注: AI: 多柔比星-异环磷酰胺联合化疗, A: 脂质体多柔比星单药化疗

意义($F=1.527$, $P=0.232$)。联合化疗组男性9例、女性4例, 单药化疗组男性4例、女性3例, 差异无统计学意义($\chi^2=0.292$, $P=0.589$)。联合化疗组12例患者保肢、1例截肢, 单药化疗组6例保肢、1例截肢, 手术方式差异无统计学意义($\chi^2=0.220$, $P=0.639$)。化疗前联合化疗组6例患者存在内科疾病、7例患者无内科疾病, 单药化疗组6例患者存在内科疾病、1例患者无内科疾病, 差异无统计学意义($\chi^2=2.967$, $P=0.085$)。联合化疗组9例患者发生需干预治疗的化疗并发症, 单药化疗组无患者发生, 差异存在统计学意义($\chi^2=8.811$, $P=0.003$)。联合化疗组所有患者白细胞最低值为 $(2.8 \pm 1.1) \times 10^9$, 单药化疗组所有患者白细胞最低值为 $(4.4 \pm 1.6) \times 10^9$, 差异存在统计学意义($F=6.605$, $P=0.019$)。联合化疗组患者随访时间为 (27.5 ± 15.5) 月, 单药化疗组患者随访时间为 (16.7 ± 5.2) 月, 差异无统计学意义($F=3.170$, $P=0.092$)。

二、不同化疗方案组间临床疗效比较

13例联合化疗患者中7例患者在随访时间内出现了肿瘤进展, 联合化疗组中位PFS为17个月, 7例

单药化疗患者中4例患者在随访时间内出现了肿瘤进展, 中位PFS为12个月, PFS曲线见图1, 两组患者无疾病生存曲线对数秩检验结果显示差异无统计学意义($P=0.701$)。13例联合化疗组患者中5例患者因肿瘤进展死亡、2例患者带瘤生存, 6例患者无瘤生存, 7例单药化疗患者中2例患者因肿瘤进展死亡、2例患者带瘤生存, 3例患者无瘤生存, 联合化疗组中位OS为35个月, 单药化疗组随访时间内未出现中位OS, OS曲线见图2, 两组患者总生存曲线对数秩检验结果显示差异无统计学意义($P=0.692$)。

三、不同化疗方案组间安全性比较

本研究对化疗后最常见的10种不良反应进行了统计, 单药化疗组1~2级不良反应16人次, 无3~5级不良反应发生, 联合化疗组1~2级不良反应60人次, 3级7人次, 4级4人次, 无5级不良反应发生(表3)。单药化疗组1~2级的食欲下降、呕吐、无力、口腔溃疡、贫血均出现了1例, 1~2级的恶心、便秘出现了2例, 白细胞减少出现了3例, 失眠出现了4例。联合化疗组食欲下降1~2级出现了9例、3级和4级各出现了1例, 恶心1~2级出现了8例, 3级

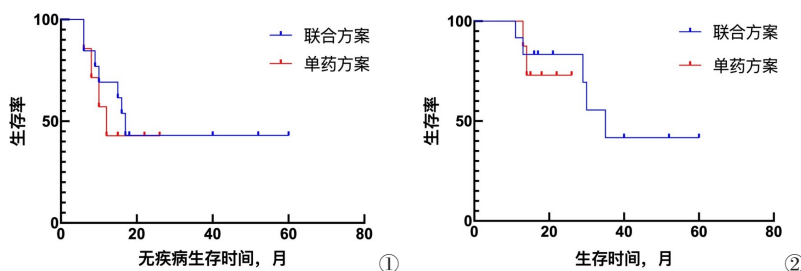


图1 多柔比星-异环磷酰胺联合化疗组中位PFS为17个月, 脂质体多柔比星中位PFS为12个月, 两组患者无疾病生存曲线对数秩检验结果显示差异无统计学意义 图2 多柔比星-异环磷酰胺联合化疗组中位OS为35个月, 脂质体多柔比星单药化疗组随访时间内未出现中位OS, 两组患者总生存曲线对数秩检验结果显示差异无统计学意义

表3 20例老年软组织肉瘤患者不同化疗方案的常见药物不良反应

项目	脂质体多柔比星单药组(7例)				多柔比星-异环磷酰胺联合组(13例)			
	1~2级	3级	4级	5级	1~2级	3级	4级	5级
食欲下降	1	0	0	0	9	1	1	0
恶心	2	0	0	0	8	1	1	0
呕吐	1	0	0	0	5	1	0	0
便秘	2	0	0	0	5	0	0	0
脱发	0	0	0	0	7	0	0	0
无力	1	0	0	0	6	0	0	0
失眠	4	0	0	0	7	0	0	0
口腔溃疡	1	0	0	0	5	1	1	0
贫血	1	0	0	0	3	2	0	0
白细胞减少	3	0	0	0	5	1	1	0
总计	16	0	0	0	60	7	4	0

和4级各出现了1例,呕吐1~2级出现了5例,3级出现了1例,1~2级便秘出现了5例,1~2级脱发出现了7例,1~2级的无力出现了6例,1~2级的失眠出现了7例,口腔溃疡1~2级出现了5例,3级和4级各出现了1例,贫血1~2级出现了3例,3级出现了2例,白细胞减少1~2级出现了5例,3级和4级各出现了1例。

讨 论

一、老年软组织肉瘤患者脂质体多柔比星单药化疗的可行性

相比年轻患者,老年软组织肉瘤患者在确定治疗方案时需要考虑的问题更多,在能耐受手术,且可获得良好的手术切除外科边界的情况下,手术切除仍然是软组织肉瘤获得局部控制最主要的治疗方案。老年软组织肉瘤手术治疗的必要性和临床疗效被许多研究所证实^[7-9]。除了手术治疗外,尽管有研究认为软组织肉瘤的新辅助化疗和辅助化疗值得商榷^[10],但是更多研究认为化疗、放疗以及靶向治疗在软组织肉瘤的治疗中发挥着重要作用^[11-12]。本课题组既往研究显示老年软组织肉瘤患者化疗率低,导致临床疗效差^[13]。Fentiman等^[14]研究发现,在制定肉瘤治疗方案时,总会认为老年人对化疗和放疗的耐受性差,这种惯性思维造成许多肿瘤临床研究试验在设计时把老年患者排除在研究对象之外,让老年软组织肉瘤患者失去了较多的治疗机会。Biau等^[15]认为老年软组织肉瘤患者肿瘤病情更重而治疗不充分导致了预后更差。Savina等^[16]认为老年软组织肉瘤

患者未获得有效治疗是导致患者预后更差的重要原因。Farshadpour等^[17]研究软组织肉瘤未接受治疗的具体原因,仅5%的患者是因为一般健康状况较差而未能接受治疗。Younger等^[18]研究显示在进展期软组织肉瘤接受一线化疗的2 810例患者中,65岁以上患者仅占12.4%,而化疗疗效显示无论是中位PFS还是OS,65岁以上接受化疗的患者能够获得与年轻患者相似的治疗效果。因此,本研究认为提高老年软组织肉瘤患者化疗率是确保老年患者获得更好治疗效果的有效方案。

不同于年轻患者,老年患者多合并其他内科疾病,本研究20例患者中12例患者合并存在其他疾病,化疗药物的安全应用十分必要。软组织肉瘤指南推荐采用多柔比星-异环磷酰胺联合方案或多柔比星单药方案化疗^[19]。无论是联合化疗还是单药化疗,多柔比星在化疗中均发挥着重要作用,但多柔比星存在明显的心脏毒性及其他化疗药物副作用,许多老年患者因不能耐受化疗药物毒副作用而放弃化疗,因此探索适合老年患者的安全有效的化疗方案具有重要的临床意义。多柔比星在软组织肉瘤化疗中的地位难以改变,在确保其临床疗效不降低的同时,提高药物应用的安全性是临床迫切需要解决的问题。越来越多的研究显示脂质体多柔比星具有半衰期长、血药浓度高、循环系统内滞留时间延长、心脏毒性及脱发发生率低等特征^[6,20]。临床研究结果显示脂质体多柔比星在乳腺癌、多发性骨髓瘤和骨肉瘤的化疗中具有良好的临床疗效和药物应用安全性^[21-23]。Miguel等^[24]开展的一项乳腺癌多中心临床

研究认为,对于存在心脏疾病高风险患者应用脂质体多柔比星化疗具有长期的心脏安全性,并认为脂质体多柔比星尤其适用于老年和存在心脏疾病风险的乳腺癌患者。本研究首次探索了脂质体多柔比星单药化疗在老年软组织肉瘤患者中的可行性,在本研究中,7例老年软组织肉瘤患者接受了脂质体多柔比星单药化疗,尽管化疗前6例患者合并存在内科疾病,但化疗过程中及化疗后均无明显化疗毒副作用产生,所有患者均能按时顺利完成术后6个疗程的化疗。而多柔比星-异环磷酰胺联合化疗组患者中有2例患者在完成2次化疗后不能承受化疗药物的毒副作用,最终选择放弃化疗。由此可见,脂质体多柔比星应用于老年软组织肉瘤患者的化疗依从性更好,药物应用安全性高,单药化疗方案具有很好的临床应用可行性。

二、脂质体多柔比星单药化疗的有效性分析

软组织肉瘤的化疗除特殊病理类型外,主要的化疗方案包括:多柔比星-异环磷酰胺联合化疗、表柔比星~异环磷酰胺联合化疗、多柔比星单药化疗、多柔比星-达卡巴嗪联合化疗、吉西他滨-多西他赛联合化疗等^[4,25]。尽管理论上认为多药联合临床疗效会更好,但是在对比多柔比星-异环磷酰胺联合化疗与多柔比星单药化疗在进展期软组织肉瘤的三期临床试验中,联合化疗并未显示出更好的临床疗效^[4]。临床研究显示,脂质体多柔比星可获得与多柔比星化疗相似的临床疗效,且药物安全性更好^[6,23]。对于进展期和转移性软组织肉瘤,美国国立综合癌症网络(NCCN 2022年)软组织肉瘤诊疗指南(<https://www.nccn.org/guidelines>)推荐脂质体多柔比星单药化疗作为可选择的一线治疗方案。本研究对比分析了脂质体多柔比星单药化疗与多柔比星-异环磷酰胺联合化疗的PFS和OS,尽管联合化疗中位PFS长于单药化疗中位PFS,但两组PFS差异并无统计学意义。本研究两组间随访时间存在一定差异,因脂质体多柔比星单药化疗多在近三年开展,因此联合化疗组出现了中位OS而单药化疗组中位OS还没有出现,但OS组间曲线统计分析认为差异并无统计学意义。因此,本研究认为对于老年软组织肉瘤患者,脂质体多柔比星单药化疗具有与多柔比星-异环磷酰胺联合化疗相似的临床疗效,可以作为老年软组织肉瘤化疗的推荐方案之一。

三、本研究局限性

本研究收集了本中心过去5年接受术后辅助化

疗的老年软组织肉瘤患者资料,患者肉瘤病理类型均为高级别,部位为四肢,且完成了术后6周期的化疗,为了获得更好的对比研究结果,研究纳入标准较为苛刻,因此纳入研究的病例数较少,但是作为一项探索性临床研究,研究结果仍具有较高的临床参考价值,长期随访研究和前瞻性临床试验有待进一步开展。本研究认为:老年软组织肉瘤患者采用脂质体多柔比星单药化疗具有良好的可行性,且化疗效果不劣于联合化疗临床疗效,临床用药毒副作用更小,安全性更高。

参 考 文 献

- Poon E, Quek R. Soft tissue sarcoma in Asia [J]. Chin Clin Oncol, 2018, 7(4): 46.
- Yang Z, Zheng R, Zhang S, et al. Incidence,distribution of histological subtypes and primary sites of soft tissue sarcoma in China [J]. Cancer Biol Med, 2019, (16): 565-74.
- Jones RL. Sarcomas and old age: Few options for such a large patient population [J]. Futur Oncol, 2019, 15: 11-5.
- Tap WD, Papai Z, Van Tine BA, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARC021): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18: 1089-1103.
- 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): 870-7.
- Gyöngyösi M, Lukovic D, Zlabinger K, et al. Liposomal doxorubicin attenuates cardiotoxicity via induction of interferon- related DNA damage resistance [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116: 970-82.
- Brinkmann EJ, Ahmed SK, Houdek MT. Extremity soft tissue sarcoma: role of local control [J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, (21): 1-13.
- Okamoto M, Yoshimura Y, Aoki K, et al. Clinical outcomes of patients 80 years of age and older with soft tissue sarcoma [J]. J Orthop Sci, 2017, 22(5): 951-7.
- Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, et al. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients [J]. Ann Surg Oncol, 2009, (16): 2579-86.
- Rothermundt C, Fischer GF, Bauer S, et al. Pre- and postoperative chemotherapy in localized extremity Soft tissue sarcoma:a European organization for research and treatment of cancer expert survey [J]. Oncologist, 2018, (23): 461-7.
- Grünwald V, Karch A, Schuler M, et al. Randomized comparison of pazopanib and doxorubicin as First-Line treatment in patients with metastatic Soft tissue sarcoma age 60 years or older:results of a German intergroup study [J]. J Clin Oncol, 2020, (38): 3555-64.
- Nakano K, Takahashi S. Precision medicine in soft tissue sarcoma treatment [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(1): 221.
- 郑凯, 于秀淳, 徐明, 等. 老年软组织肉瘤临床特征及治疗方案的研究 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2021, 7: 352-8.
- Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly:

- why so badly treated [J]? Lancet, 1990, 335: 1020-2.
- 15 Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE, et al. Adverse effect of older age on the recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk [J]. J Clin Oncol, 2011, (29): 4029-35.
- 16 Savina M, Cesne A Le, Blay J, et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study [J]. BMC Med, 2017, 10: 78.
- 17 Farshadpour F, Schaapveld M, Suurmeijer AJH, et al. Soft tissue sarcoma: why not treated [J]? Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 54(1):77-83.
- 18 Younger E, Litière S, Le Cesne A, et al. Outcomes of elderly patients with advanced Soft tissue sarcoma treated with first-line chemotherapy: a pooled analysis of 12 EORTC Soft tissue and bone sarcoma group trials [J]. Oncologist, 2018, (23): 1250-9.
- 19 Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2018, 29: iv51-67.
- 20 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): 737-43.
- 21 Franco YL, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Anticancer and cardio-protective effects of liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer [J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2018, 10: 131-41.
- 22 Yang P, Qu Y, Wang M, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma [J]. MedComm, 2022, 3: e146.
- 23 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: 1124-8.
- 24 Miguel J Gil-Gil, Meritxell Bellet, Milana Bergamino, et al. Long-Term Cardiac Safety and Survival Outcomes of Neoadjuvant Pegylated Liposomal Doxorubicin in Elderly Patients or Prone to Cardiotoxicity and Triple Negative Breast Cancer. Final Results of the Multi-centre Phase II CAPRICE Study [J]. Front Oncol, 2021, 11: 1-10.
- 25 Smrke A, Wang Y, Simmons C. Update on systemic therapy for advanced soft-tissue sarcoma [J]. Curr Oncol, 2020, (27): 25-33.
- (收稿日期: 2022-05-17)
(本文编辑: 吕红芝)

郑凯, 于秀淳, 徐明, 等. 脂质体多柔比星单药治疗老年软组织肉瘤的安全性和有效性研究 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2023, 9(1): 11-17.