

以多柔比星脂质体和表柔比星为基础的乳腺癌患者治疗效果及副作用的meta分析

邓浪¹,熊大艳¹,田珈硕¹,丁金锋¹,唐四元^{2,3},刘伟¹

(1.中南大学湘雅护理学院,长沙 410013;2.宁夏医科大学护理学院,银川 750004;3.新疆医科大学护理学院,乌鲁木齐 830054)

摘要 目的:探讨以多柔比星脂质体(LD)和表柔比星(E)为基础的乳腺癌患者治疗效果及副作用的meta分析。**方法:**基于PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、Web of Science及Cochrane图书馆等6个数据库,采用回顾性研究和随机对照试验(RCT)比较基于LD和基于E的治疗方案的疗效及副作用。采用Cochrane标准,RevMan 5.3软件对试验的病理完全缓解率、心脏毒性、免疫毒性、血液毒性及神经毒性副作用进行分析,用比值比(OR)及其95%置信区间(95% CI)来呈现研究结果。**结果:**分析了5项RCT和16项回顾性研究,涉及3 597例患者。Meta分析结果显示,基于LD的治疗方案在病理完全缓解率($OR=1.31$)、心脏毒性事件发生率($OR=0.40$)和血液毒性事件发生率($OR=0.59$)等方面均优于基于E的治疗方案($P<0.05$),但基于LD治疗的免疫毒性($OR=2.52$)和神经毒性较高($OR=0.59$)($P<0.05$)。**结论:**基于LD的治疗方案较基于E更适合乳腺癌患者,但对于存在免疫系统和神经系统疾病负担或其他相关禁忌证的患者应谨慎选择。

关键词 多柔比星脂质体;表柔比星;乳腺癌;疗效;副作用;Meta分析

中图分类号:R737.9 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)02-0277-12

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.016

The efficacy and side effects of liposomal doxorubicin-based therapy and epirubicin-based therapy for breast cancer patients: a meta-analysis

DENG Lang¹, XIONG Dayan¹, TIAN Jiashuo¹, DING Jinfeng¹, TANG Siyuan^{2,3}, LIU Wei¹. (1. Xiangya Nursing School, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Nursing School, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Nursing School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

Abstract Objective: To conduct a meta-analysis to explore the specific efficacy and side effects of liposomal doxorubicin (LD) and epirubicin (E)-based therapies in breast cancer patients. **Methods:** We searched 6 databases including PubMed, Embase, CNKI, Wanfang Data, Web of Science, and the Cochrane Library, and adopted retrospective studies and randomized clinical trials (RCTs) to compare the efficacy and side effects during LD and E-based therapies. Cochrane criteria were followed, and the RevMan 5.3 software was used to analyze the pathological complete response rate, as well as the side effects of the trials such as cardiotoxicity, immunotoxicity, hematotoxicity and neurotoxicity. The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were used to present the results. **Results:** In total, we analyzed the results from 3,597 patients in 5 RCTs and 16 retrospective studies. The meta-analysis results showed that the LD-based therapy had better performance than the E-based therapy in pathological complete response rate ($OR=1.31$), incidence of cardiotoxic events ($OR=0.40$) and incidence of hematotoxic events ($OR=0.59$) ($P<0.05$). However, LD-based therapy showed significantly higher immunotoxicity ($OR=2.52$) and neurotoxicity ($OR=0.59$) ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with E-based therapy, LD-based therapy is generally more suitable for breast cancer patients. However, for patients with a burden of immune system and nervous system diseases or other related contraindications, careful selection should be made.

Keywords liposome doxorubicin; epirubicin; breast cancer; efficacy; side effects; meta-analysis

[基金项目] 新疆医科大学科研创新团队项目资助(No.XYD2024C06)

[共同第一作者] 邓浪,熊大艳

[通信作者] 唐四元,E-mail:sytang263@csu.edu.cn;刘伟,E-mail:liuw079@csu.edu.cn

[收稿日期] 2024-12-20

根据世界卫生组织提供的数据,乳腺癌已成为全球范围内导致死亡的第五大癌症类型。2020年,全球约有68.5万女性死于乳腺癌^[1]。在治疗乳腺癌的众多方法中,蒽环类化疗药物被证明是临幊上极为有效的一种手段^[2],单独使用时,其反应率大约在30%~50%。此外,相较于不含蒽环类药物的治疗方案,以蒽环类药物为基础的治疗方案在提升病情缓解率及延长无进展生存期方面展现出了显著的优势^[3]。然而,传统蒽环类药物(例如表柔比星(epirubicin, E))所带来的潜在治疗效果,却因其可能引发的全身性毒副作用而受到限制。这些毒副作用的风险显然与药物的累积剂量密切相关,主要由自由基^[4]及毒性代谢物^[5]的生成所导致。因此,即便是对那些可能对治疗产生积极响应的患者而言,最终也可能不得不面临中断治疗或放弃后续治疗的困境。

在治疗过程中,多柔比星可能导致高达30%的患者出现心脏毒性副作用,这种副作用极为严重,能够引发不可逆的充血性心力衰竭,进而威胁到患者的生命,同时还给患者带来了沉重的经济负担和心理压力^[6]。为了减少毒副作用的发生,多柔比星常被其替代药物——多柔比星脂质体(liposomal doxorubicin, LD)所取代。包括多柔比星在内的蒽环类药物引起心脏毒性的原因复杂多样,如药物在心肌细胞的滞留、心脏组织抗氧化活性减弱、心肌细胞线粒体活跃、与心磷脂结合抑制呼吸链等。而以LD为首的蒽环类脂质体制剂可以通过提高药物稳定性、避免免疫系统识别、选择性靶向肿瘤组织释放药物并减少心脏分布,有效减轻心脏毒性,研究显示其相比普通制剂在心脏组织中峰浓度降低、滞留时间延长、曲线下面积减小,且聚乙二醇脂质体制剂能进一步显著延长半衰期,增加药物暴露,降低表观分布容积和清除率。临床实践表明,使用LD治疗的患者,其疗效与传统多柔比星相当,但其心脏毒性^[7]、血液毒性^[8]和免疫毒性^[9]的发生率均显著降低。

此外,E作为多柔比星的一种异构体药物,是另一种在乳腺癌化疗中广泛使用的蒽环类药物。基于E的治疗方案在乳腺癌患者中展现出了较低的毒性反应,特别是在心脏毒性方面^[10-11]。与传统蒽环类药物因累积剂量增加而带来的副作用相比,无论

是单独用药还是联合用药,高剂量的E似乎比低剂量更具疗效。据研究估算,当E的剂量与多柔比星相当时,其骨髓毒性约为多柔比星用药的75%,而心脏毒性约为其50%^[12]。

根据国家综合癌症网络发布的临床实践指南,蒽环类药物被视为一线乳腺癌治疗中至关重要的化疗药物之一^[13]。近年研究显示,虽然紫杉醇或环磷酰胺等联合用药可能影响药物代谢微环境^[14],但当前多数临床研究仍采用联合用药方案^[15],因此难以通过传统meta分析完全区分LD和E的独立效应。关于基于LD的方案与基于E的方案在乳腺癌治疗中引发的具体副作用,目前学界尚存在不同意见。本文旨在通过meta分析全面而系统地将两种蒽环类药物的疗效及其副作用进行对比,从而为常规临床应用的乳腺癌化疗方案的选择提供有价值的参考依据。

1 方法与材料

1.1 检索策略

此次文献检索不受地域限制、出版物类型限制以及语言限制,检索时间为2024年11月。主要利用PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、Web of Science、Cochrane图书馆等电子数据库作为信息来源。中文检索词包括“乳腺肿瘤”“乳腺癌”“多柔比星脂质体”“表柔比星”“阿霉素脂质体”“表阿霉素”,英文检索词包括“breast neoplasms”“breast cancer”“breast carcinoma”“breast tumor”“liposomal doxorubicin/adriamycin”“epirubicin/ellence”。此外,充分利用相关文章功能,以进一步拓宽搜索范围,确保信息的全面性和准确性。除计算机检索外,还进行了人工检索,仔细查阅所有检索到的研究论文、综述文章以及会议摘要的参考文献列表,以期发现更多可能遗漏的相关信息。在遇到多个报告描述同一研究群体的情况时,优先选择最新或信息最完整的报告,以确保数据的时效性和完整性。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)研究类型为临床随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)或回顾性研究;(2)研究对象为身体状况能够耐受化疗的乳腺癌患者;(3)研究的主要干预措施分为实验组和对照组,实验组和对照组分别采用以LD或E为基础的治疗方

案;(4)原始数据完整。排除标准:(1)数据不正确或不完整,无法进行有效数据提取;(2)重复发表的文献;(3)样本基线数据的差异有意义,样本数据不可比。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

观察指标包括病理完全缓解率、心脏毒性副作用(具体评估左心射血率和心电图异常率)、免疫毒性副作用(如黏膜炎、感染和过敏反应)、血液毒性副作用(包括贫血、血小板减少和中性粒细胞减少)以及神经毒性副作用(如神经病变、呕吐)。检索到的文献首先由两名研究员进行筛选,对于筛选结果存在不一致的地方,由第3位研究员进行最终裁决。

以下信息由一位研究员摘录,并由另外两位研究员检查,以确保信息的准确性和完整性。摘录的信息包括作者姓名、出版年份、研究对象的年龄范围、随访时间、样本量大小以及研究的纳入标准。在摘录过程中,若两位研究员之间存在任何分歧,均通过深入的讨论得到了妥善解决。

RCT采用Cochrane偏倚风险工具^[16]来评估其方法学质,从而确保试验结果的可靠性和有效性。回顾性研究则采用改良的纽卡斯尔—渥太华量表^[17]来评估其方法学质量。该量表涵盖了3个关键因素:患者选择的合理性、研究组之间的可比性以及结果评估的准确性和客观性。根据量表评分,将回顾性研究评为0~9分。为确保研究的质量和可信度,将评分高于6分的RCT和回顾性研究视为高质量研究,并纳入分析。

1.4 统计学方法

采用Revman 5.3版软件和Stata 12.0软件来进行分析,用比值比(*OR*)及其95%置信区间(95%*CI*)来呈现研究结果。计数资料以百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验,以*P*<0.05为差异有统计学意义。同时,采用*P*统计量来量化异质性程度。在数据处理时,若各研究间存在显著的异质性,选择随机效应模型来进行合并分析;若不存在显著异质性,则采用固定效应模型^[16]。随后进行亚组分析以更深入地探讨两种抗肿瘤治疗方法之间的差异。

2 结 果

2.1 文献检索结果

共检索出1 803篇相关引文,经初步筛选,根据

标题和摘要内容排除了1 471篇不符要求的文章。对余下的332篇引文进行了全文筛选,发现其中18篇为综述或评论性质,38篇为病例报告研究,还有265篇的干预措施与本研究不相关经过筛选,最终纳入了21项研究。文献筛选过程见图1。

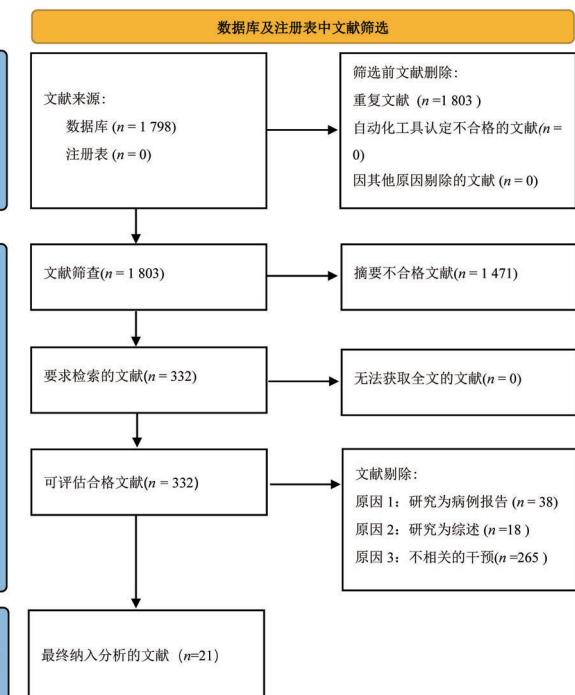


图1 文献筛选流程

2.2 文献基本情况

纳入文献包括5项RCT和16项回顾性研究,总样本量为3 597例。如表1所示,纳入的研究中,文献[1-5]为RCT,其余则为回顾性研究。多数研究均报告了两种药物(LD和E)在乳腺癌患者中的病理完全缓解率。同时,也有多项研究关注了这两种药物对乳腺癌患者的心脏毒性影响。此外,Schneeweis等^[18]的研究还探讨了药物对免疫系统和神经系统的副作用,而Vici等^[20]的研究则报道了药物对血液系统的副作用。

所有纳入的研究均被评定为高质量。这些研究几乎都具有明确的研究目的,纳入了连续的患者群体,设置了对照组,采用了适当的终点指标,并进行了充分的统计分析。关于纳入研究的细节和质量评估见图2。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者/年份	研究类型	基于LD方案样本量	基于E方案样本量	联合用药/单独用药	匹配指标	证据等级
Schneeweiss/2019 ^[18]	RCT	P/M 475	E/P/C 470	联合用药	1;8;7;9;3;2;5	RCT
Lotriente/2013 ^[19]	RCT	LD 29	E 23	联合用药	1;5;3;6;7	RCT
Vici/2011 ^[20]	RCT	P/V 50	E/V 54	联合用药	1;2;4;5;6;8;7;9	RCT
Chan/2004 ^[21]	RCT	MC 80	EC 80	联合用药	7;4;5;1;2;6;8;	RCT
Marty/2001 ^[22]	RCT	MC 75	EC 80	联合用药	2;7	RCT
赵月/2015 ^[23]	回顾性研究	T/LD 18	T/E 42	联合用药	1;2;3;4;6;8	7
吕一骏/2018 ^[24]	回顾性研究	LD/C 23	E/C 23	联合用药	1;2;3;4;5;6;8	7.5
杨清默/2018 ^[25]	回顾性研究	AC 86	EC 60	联合用药	1;2;3;8	6
张改琴/2017 ^[26]	回顾性研究	LD/P/C 76	E/P/C 76	联合用药	1;2;3;4;8	6.5
吴凡/2013 ^[27]	回顾性研究	LD/C 32	E/C 32	联合用药	2;4;5;6;8	6.5
应晓钢/2018 ^[28]	回顾性研究	LD/C 7	E/C 39	联合用药	1;2;3;8	6
Hung/2020 ^[29]	回顾性研究	P/M 183	E/P/C 183	联合用药	1;2;3;4;8	6.5
周竹超/2021 ^[30]	回顾性研究	LD/C 175	E/P/C 193	联合用药	1;2;3;8	6
宋田利/2022 ^[31]	回顾性研究	LD/C 35	E/C 39	联合用药	1;2;3;8;9	6.5
薛梦圆/2022 ^[32]	回顾性研究	LD/M/C 73	E/P/C 106	联合用药	1;2;3;6;8	6.5
祝琴/2022 ^[33]	回顾性研究	LD/C 58	E/C 58	联合用药	1;2;3;6;7;8	7
王茜茜/2023 ^[34]	回顾性研究	P/M/C 102	E/P/C 96	联合用药	1;2;3;8;9	6.5
彭显更/2024 ^[35]	回顾性研究	LD/C 40	E/P/C 40	联合用药	1;2;3;8	6
朱珠/2024 ^[36]	回顾性研究	LD/C 52	E/C 52	联合用药	1;2;3;8;9	6.5
苑黎明/2024 ^[37]	回顾性研究	LD/C 35	E/P/C 40	联合用药	1;2;3;8	6
Yang/2024 ^[38]	回顾性研究	LD/C 183	E/C 183	联合用药	1;2;3;8	6

P/M: 紫杉醇, 非聚乙二醇 LD; E/P/C: E、紫杉醇和环磷酰胺; EV: E/长春瑞滨; P/V: 聚乙二醇脂质体多柔比星/长春瑞滨; MC: 多柔比星加环磷酰胺; EC: E 加环磷酰胺; T: 紫杉醇; C: 环磷酰胺; 匹配指标: 1: 年龄; 2: 病理诊断; 3: 肿瘤评估; 4: 生命周期评估; 5: 细胞毒性药物史; 6: 内脏功能评估; 7: 随机性; 8: 病理分型; 9: 月经评估。

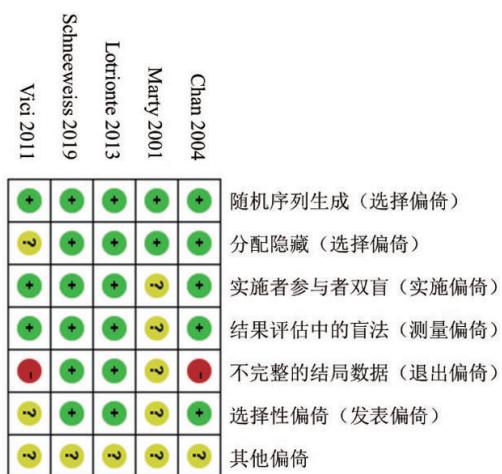


图2 RCT研究的偏倚风险

2.3 Meta分析结果

基于LD组与基于E组的meta分析比较结果见表2。病理完全缓解率、心脏毒性、血液毒性、免疫毒性和神经毒性5项结局指标的合并效应量差异均

具有统计学意义($P<0.05$)。异质性检验表明, 血液毒性、免疫毒性和神经毒性的异质性较高(I^2 分别为84%、65%和81%, $P<0.05$), 而病理完全缓解率和心脏毒性的异质性较低(I^2 分别为32%和24%, $P<0.05$)。

2.3.1 病理完全缓解率 综合18项研究的数据, 对3 090例患者的病理完全缓解情况进行了评估。对比基于LD的治疗组和基于E的治疗组, 发现两组患者的病理完全缓解率具有显著差异(65.50% vs. 61.62%; $OR=1.31$, 95% CI: 1.10~1.57, $P<0.05$)。

根据研究类型(回顾性研究和RCT)对病理完全缓解率进行分组比较, 结果显示, 回顾性研究(55.43% vs. 50.81%, $OR=1.47$, 95% CI: 1.16~1.85)中的两组患者病理完全缓解率比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$), RCT中(77.01% vs. 74.82%, $OR=1.11$, 95% CI: 0.84~1.47)两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)(图3)。

表2 基于LD组与基于E组meta分析比较结果

结局指标	基于LD方案	基于E方案	95% CI	P	异质性检验	
					X ² 、df、I ²	P
疗效	1 519	1 571	1.31(1.10~1.57)	<0.05	23.42、16、32%、0.10	
心脏毒性	1 366	1 415	0.40(0.31~0.52)	<0.05	19.79、15、24%、0.18	
血液毒性	1 148	1 189	2.52(2.04~3.13)	<0.05	56.64、9、84%、<0.05	
免疫毒性	1 440	1 524	0.59(0.49~0.71)	<0.05	42.90、15、65%、<0.05	
神经毒性	1 372	1 416	0.44(0.37~0.51)	<0.05	68.83、13、81%、<0.05	

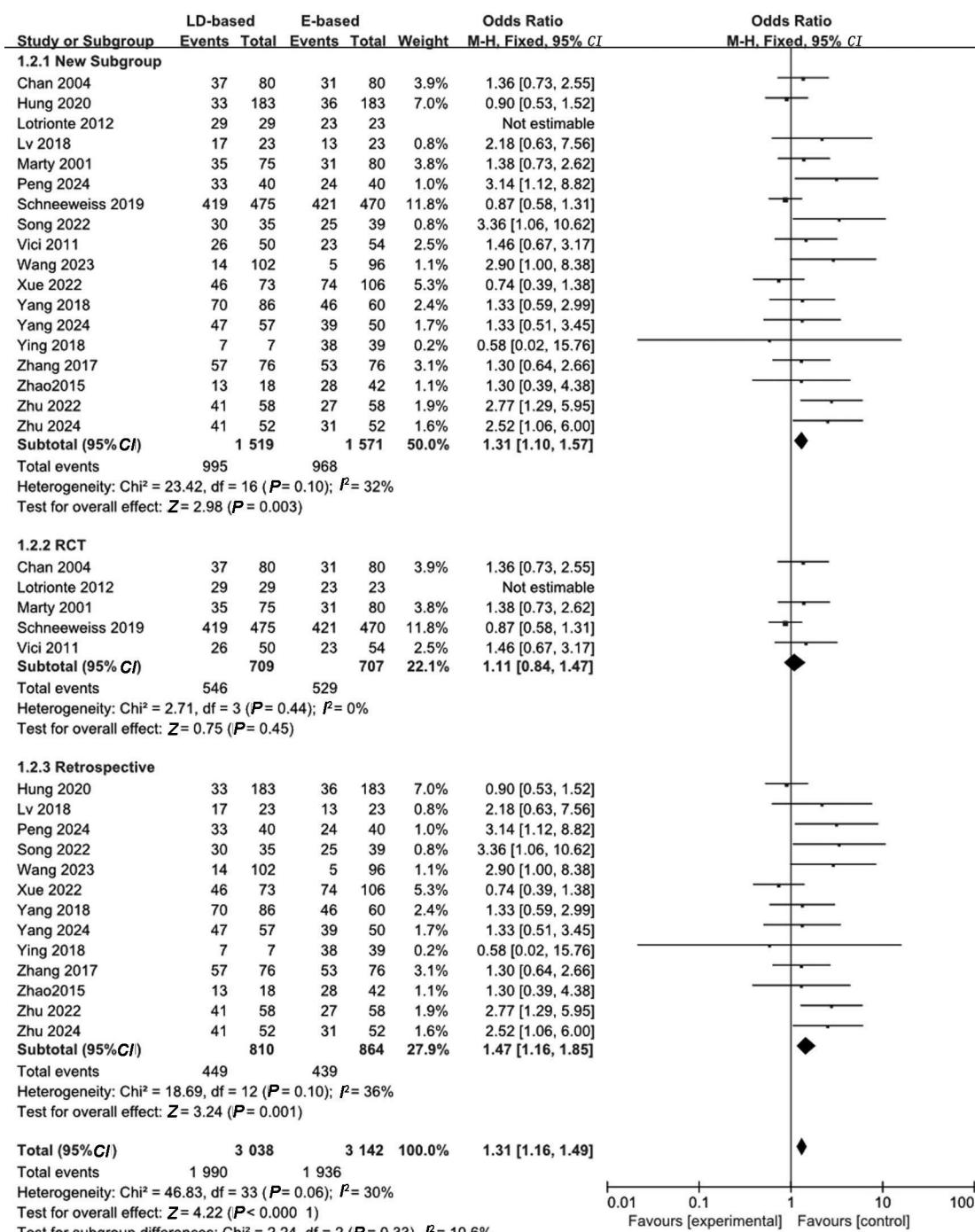


图3 病理完全缓解率的森林图和meta分析

2.3.2 心脏毒性 共分析 16 项研究,涉及 2 781 例患者,这些研究通过左心室射血分数和心电图异常率对心脏毒性进行了评估。对比基于 LD 的治疗与基于 E 的治疗,发现以 LD 为基础的治疗组的心脏毒性事件发生率显著低于以 E 为基础的治疗组 ($7.61\% \text{ vs. } 16.33\%$, $OR=0.40$, 95% CI: $0.31\sim 0.52$, $P<0.05$)。回顾性研究的结果也证实了这一结果,

即基于 LD 的治疗组的心脏毒性事件发生率低于基于 E 的治疗组 ($11.53\% \text{ vs. } 27.16\%$, $OR=0.34$, 95% CI: $0.25\sim 0.45$, $P<0.05$)。然而,当仅对 RCT 研究进行分析时,两个实验组之间的心脏毒性事件发生率比较,差异并无统计学意义 ($3.02\% \text{ vs. } 2.71\%$, $OR=1.11$, 95% CI: $0.57\sim 2.18$, $P>0.05$) (图 4)。

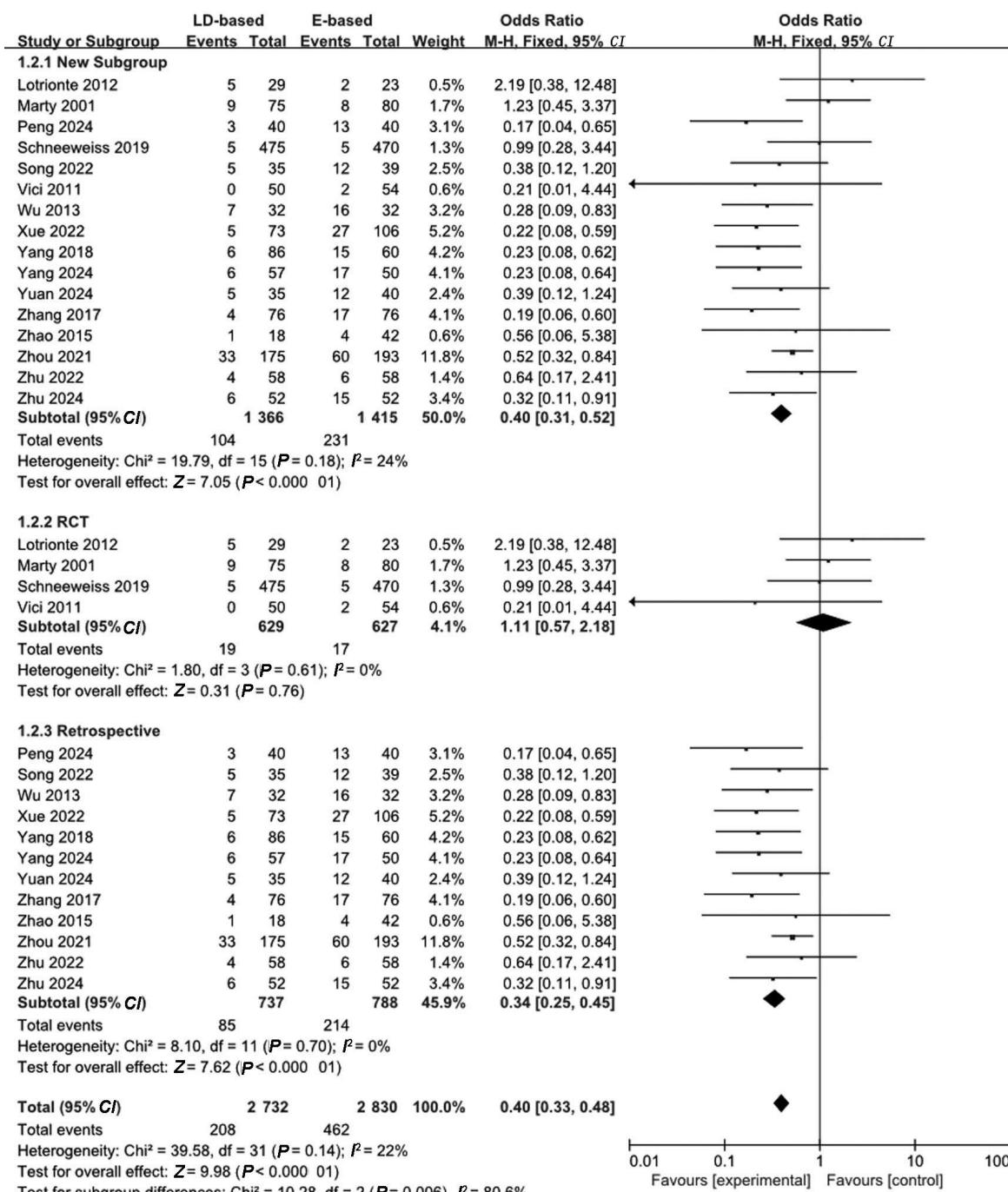


图 4 心脏毒性反应率的森林图和 meta 分析

2.3.3 免疫毒性 共分析10项研究报告,涉及2 337例患者,在观察期间以黏膜炎、感染和过敏反应为标准,对免疫毒性不良反应进行评估。综合数据显示,基于LD的治疗组免疫毒性事件发生率高于基于E的治疗组(39.98% vs. 25.15%, $OR=2.52$, 95% CI: 2.04~3.13, $P<0.05$)(图5)。分析回顾性研究(涉及1 128例患者)和RCT研究(涉及1 209例患者)的汇总数据,发现两组间的免疫毒性事件发生率比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。在回顾性研究中,两组的免疫毒性事件发生率分别为24.68%和4.27%($OR=10.83$, 95% CI: 6.57~17.84),而在RCT研究中,两组的免疫毒性事件发生率分别为53.39%和45.36%($OR=1.50$, 95% CI: 1.16~

1.93)(图5)。

2.3.4 血液毒性 16项研究以贫血、血小板减少症和中性粒细胞减少症为评判标准,评估2 964例患者的血液毒性情况。在血液毒性方面,两组间差异具有统计学意义(64.86% vs. 70.47%, $OR=0.59$, 95% CI: 0.49~0.71, $P<0.05$)。回顾性研究结果同样证实了总体研究的结论(55.21% vs. 63.91%, $OR=0.50$, 95% CI: 0.39~0.63, $P<0.05$),基于LD的治疗组血液毒性事件发生率低于基于E的治疗组,而在RCT研究中,两组患者的血液毒性发生率分别为78.18%和80.46%,差异无统计学意义($OR=0.81$, 95% CI: 0.60~1.11, $P>0.05$)(图6)。

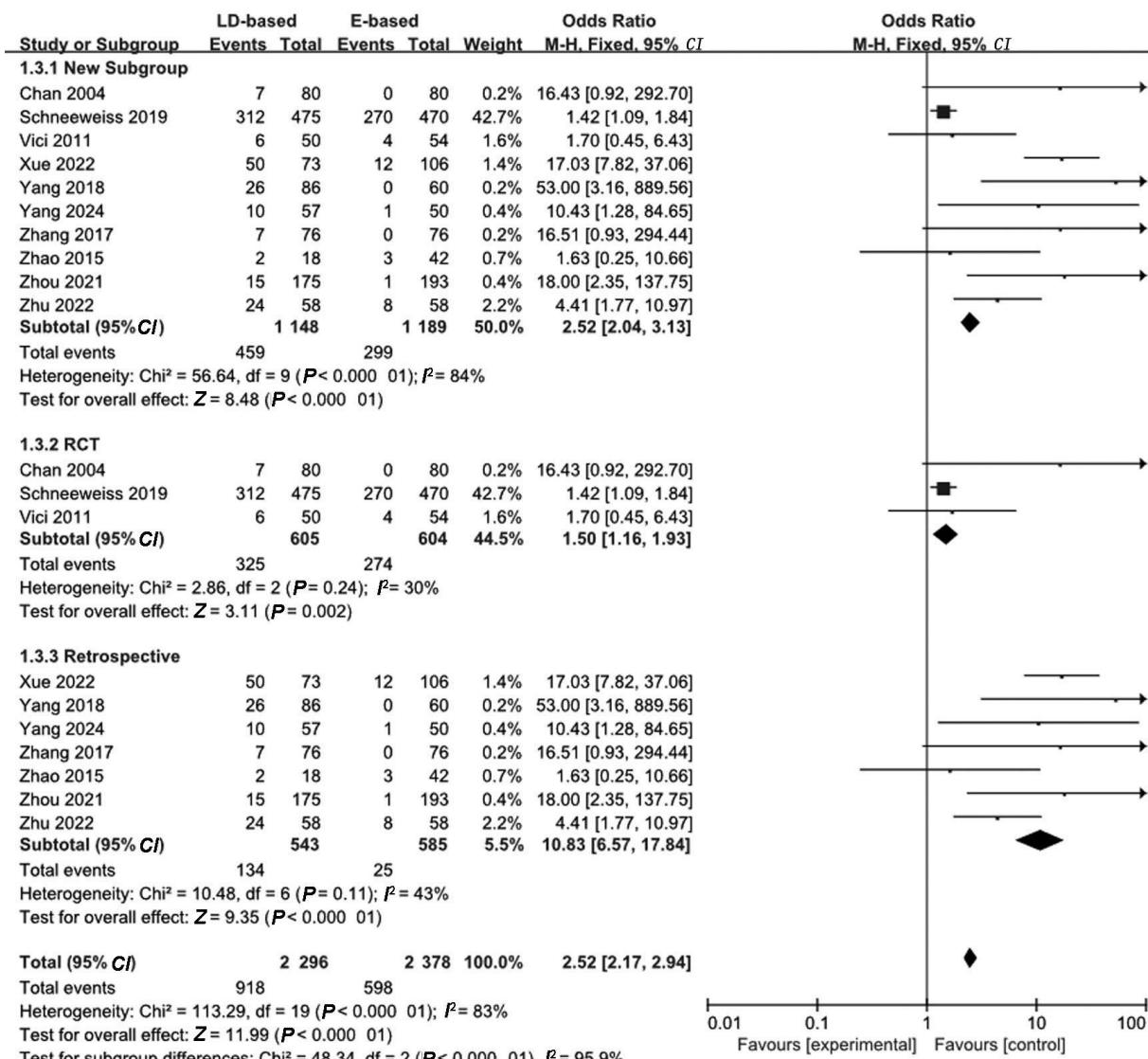


图5 免疫毒性反应率的森林图和meta分析

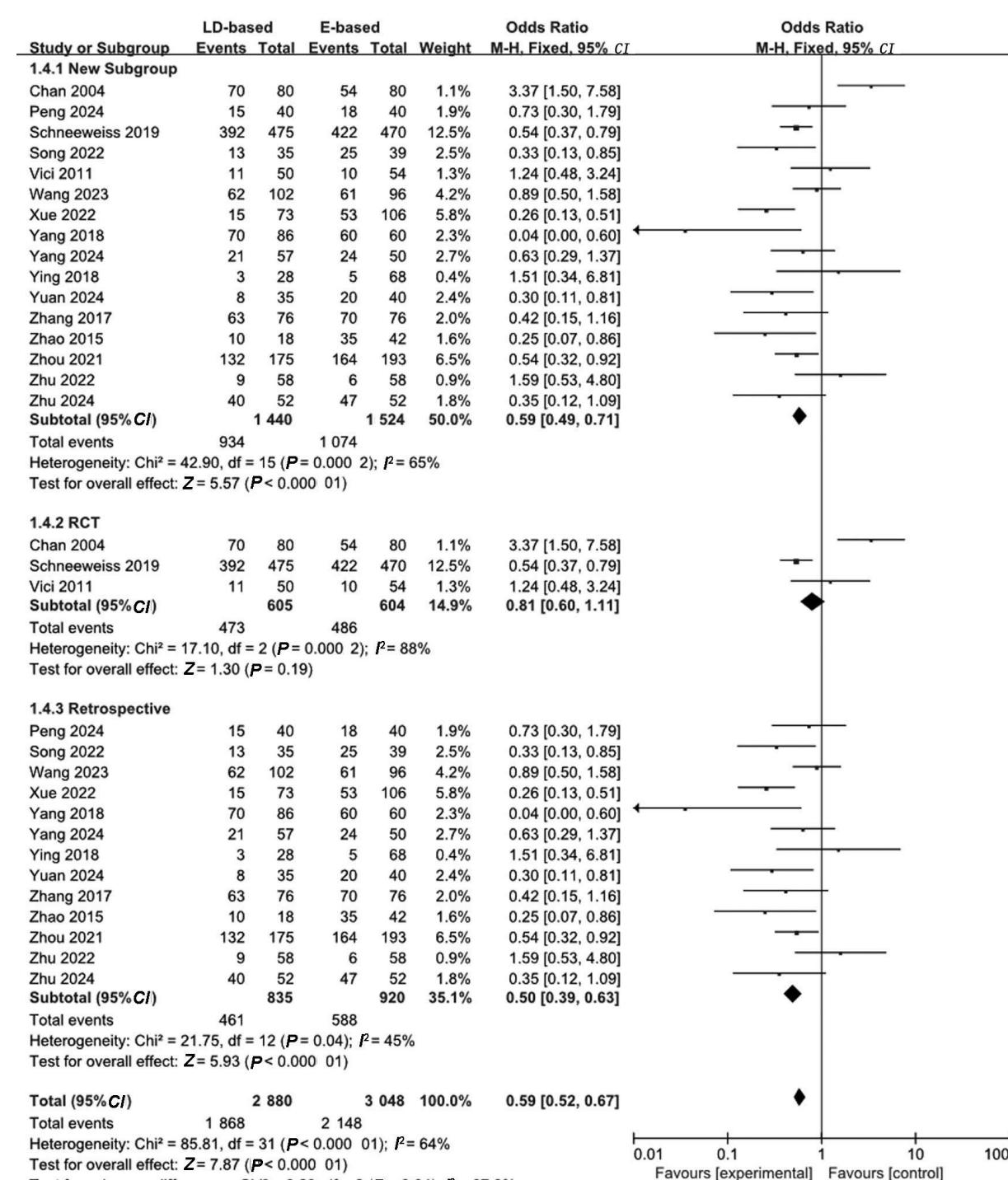


图6 血液毒性反应率的森林图和meta分析

2.3.5 神经毒性 对16项研究进行了综合评估,这些研究以神经病变和呕吐反应为观察指标评价2 964例患者的神经毒性不良反应。综合数据显示,基于LD的治疗组的神经毒性事件发生率低于基于E的治疗组($64.86\% \text{ vs. } 70.47\%$, $OR=0.59$, 95% CI: $0.49 \sim 0.71$, $P<0.05$)。然而,分析1 755例回顾性研究和1 209例RCT研究的汇总数据时,发现两组间

的神经毒性事件发生率差异并不一致。在回顾性研究中,两组患者的神经毒性事件发生率分别为55.21%和63.91% ($OR=0.50$, 95% CI: $0.39 \sim 0.63$, $P<0.05$),而在RCT研究中,两组患者的神经毒性事件发生率分别为78.18%和80.46% ($OR=0.81$, 95% CI: $0.60 \sim 1.11$, $P>0.05$) (图7)。

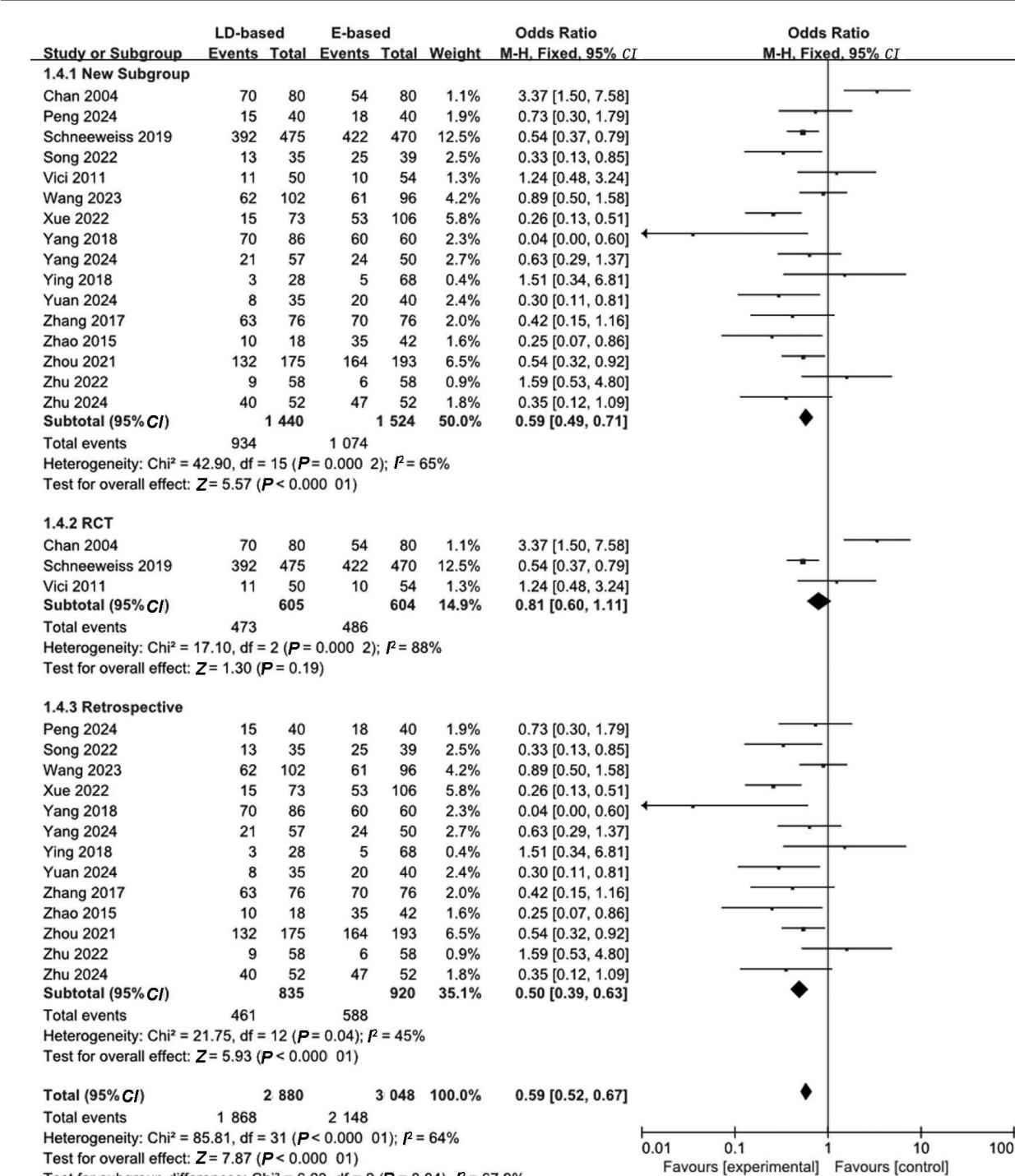


图7 神经毒性反应率的森林图和meta分析

3 讨论

本研究采用meta分析对比了LD与E在乳腺癌治疗中的疗效及副作用,综合了5项RCT与16项回顾性研究,涉及3 597例乳腺癌患者。结果显示,两种药物联合使用未增加额外副作用。与基于E的方案相比,基于LD方案在病理完全缓解率、心脏及血

液毒性事件发生率上表现更佳,但在免疫毒性和神经毒性方面稍逊。综合考虑,LD对多数乳腺癌患者是更优选择。

在新治疗方案的应用中,患者的安全至关重要。综合RCT的结果可以确认,无论是基于LD还是基于E的治疗方案,对于乳腺肿瘤患者而言都是安全且有效的。虽然LD和E均属于治疗乳腺癌的

一线蒽环类药物,但结果显示基于 LD 的治疗组在病理完全缓解率上略占优,推测其部分原因是,LD 是多柔比星的优质替代物,而 E 则是多柔比星的同素异形体,这一发现也得到了其他研究人员的广泛支持^[39]。

在评估心脏毒性方面,左心室射血分数和心电图异常发生率均被证明是有效的评价手段^[40]。总体而言,基于 LD 的治疗组在心脏毒性发生率上明显低于基于 E 的治疗组。然而,在 RCT 研究的亚组分析中,各组间的心脏毒性发生率并无显著差异。另一项涉及 4 018 例患者的 RCT 也得出了类似的结果,即与多柔比星相比,LD 和 E 对乳腺癌患者的心脏毒性更低。但随着药物在患者体内的蓄积量增加,心脏毒性的发生率也会相应上升^[41]。由于心脏组织的低分布密度,LD 在预先形成阶段即表现出较低的心脏毒性^[42]。因此,建议在临床实践中,对于有心脏病史的乳腺癌患者,应优先考虑使用 LD 为基础的治疗方案。

在评估免疫毒性方面,采用了口腔黏膜炎和其他感染的发生率作为客观指标。研究结果显示,以 LD 为基础的治疗方案所引发的免疫毒性总体水平显著高于以 E 为基础的治疗方案。并且,在亚组分析中,本课题组的研究结果也是一致的。这一结论与 Moebus 等^[43]的实验结果相一致。此外,研究表明,使用 LD 会显著提高手足红斑的发生率,并可能导致皮肤出现红斑、肿胀及疼痛等不适症状^[44]。因此,本组认为,对于伴有神经系统疾病负担的乳腺癌患者而言,以 E 为基础的治疗方案或许是一个更佳的选择。

在评估血液毒性方面,本组则采用了贫血和中性粒细胞减少的发生率作为客观指标。研究结果显示,以 LD 为基础的治疗方案的血液毒性发生率略低于以 E 为基础的治疗组。回顾性研究分析的结果与整体水平保持一致,但 RCT 的结果没有显著性差异。Von 等^[45]的研究结果表明,在选择 LD 和 E 作为治疗乳腺癌的药物时,血液毒性的负担并不应成为主要的考虑因素。然而,临床实践中使用这两种药物仍然会导致乳腺癌患者面临一定的血液毒性风险。因此,在制定治疗方案时,医生需要综合考虑患者的具体情况,以权衡疗效与副作用之间的关系。

在评估神经毒性状态时,本组采用了神经病变和呕吐发生率作为客观指标。研究结果显示,以 LD 为基础的治疗方案在总体水平上展现出了明显

低于以 E 为基础的治疗方案的神经毒性。然而,在 RCT 亚组分析中,本组并未观察到两组间存在显著差异。Lu 等^[46]的研究也指出,在高剂量下,以 LD 为基础的治疗与呕吐发生率的相关性较小,而以 E 为基础的治疗则更可能导致高神经毒性事件的发生率。LD 具有较长的半衰期,且不易被巨噬细胞和单核细胞吞噬,这可能是导致其神经毒性相对较低的原因之一^[47]。因此,笔者建议,对于存在神经系统疾病负担的乳腺癌患者,可以考虑使用以 LD 为基础的治疗方案。

本研究纳入的 RCT 数量有限,无法通过敏感性分析得出明确结论。研究间异质性方面,病理完全缓解率和心脏毒性结局异质性不显著,但免疫毒性、血液毒性和神经毒性结局异质性显著,可能与病理分类、疗程和结果测量方式不同有关。随机效应模型虽能减少异质性影响,但无法完全消除。回顾性研究可能增加偏倚风险,纳入研究数量少且临床专业知识水平不同,可能影响疗效评估。未来系统评价应分别评价适应证,采用更统一、准确的评估指标。解读结果时,需考虑局限性。本研究采用 OR 作为效应量指标,尽管 OR 在 meta 分析中广泛应用,但其主要反映暴露与结局的关联强度,而非直接的风险变化,且在事件发生率较高时可能高估效应大小。在结果解读时已充分考虑这些局限性,并通过亚组分析验证了结果的稳定性。此外,纳入文献普遍存在 LD/E 与其他药物的联合使用情况,虽然基础研究提示联合用药可能存在药代动力学相互作用,这些相互作用可能混淆两种蒽环类药物本身的疗效与毒性差异,但受限于原始研究设计,本研究未能对这些联合用药的影响进行量化分析。也因为仅比较 LD/E 两种方案,不满足网络 meta 分析的条件,故而采用了传统 meta 分析聚焦疗效差异。以上提示未来研究需要更严格控制的单独用药比较数据。

综上,本 meta 分析的结果表明,采用基于 LD 的治疗方案比基于 E 的治疗方案在乳腺癌患者的治疗中展现了更好的临床疗效。并且,采用基于 LD 的治疗方案可能展现出更低的心脏毒性和血液毒性,而基于 E 的治疗可能具有较低的免疫毒性和神经毒性。基于上述分析,对于伴有心脏疾病和血液系统疾病负担的乳腺癌患者,采用以 LD 为基础的治疗方案,而对于有免疫疾病负担和神经系统疾病负担的乳腺癌患者应选择以 E 为基础的治疗。

参考文献:

- [1] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. British journal of radiology, 2022, 95(1130): 20211033.
- [2] 张剑.中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J].癌症, 2021, 40(11): 475-85.
- [3] HE M, JIANG Y Z, GONG Y, et al. Intensive chemotherapy versus standard chemotherapy among patients with high risk, operable, triple negative breast cancer based on integrated mRNA-lncRNA signature (BCTOP-T-A01): randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. BMJ, 2024, 387: e079603.
- [4] MINOTTI G, MENNA P, SALVATORELLI E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity[J]. Pharmacological reviews, 2004, 56(2): 185-229.
- [5] CHRISTIDI E, BRUNHAM L R. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Cell death & disease, 2021, 12(4): 339.
- [6] WU B B, LEUNG K T, POON E N. Mitochondrial-targeted therapy for doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. International journal of molecular sciences, 2022, 23(3): 1912.
- [7] GYÖNGYÖSI M, LUKOVIC D, ZLABINGER K, et al. Liposomal doxorubicin attenuates cardiotoxicity via induction of interferon-related DNA damage resistance[J]. Cardiovascular research, 2020, 116(5): 970-982.
- [8] VAN DALEN E C, MICHELS E C, CARON H N, et al. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients[J]. Cochrane database of systematic reviews, 2006(4): CD005006.
- [9] TAKAYAMA T, SHIMIZU T, ABU LILA A S, et al. Adjuvant antitumor immunity contributes to the overall antitumor effect of pegylated liposomal doxorubicin (doxil®) in C26 tumor-bearing immunocompetent mice[J]. Pharmaceuticals, 2020, 12(10): 990.
- [10] DOROSTKAR H, HAGHIRALSADAT B F, HEMATI M, et al. Reduction of doxorubicin-induced cardiotoxicity by co-administration of smart liposomal doxorubicin and free quercetin: in vitro and in vivo studies[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(7): 1920.
- [11] YANG Y P, JIN L, LI Y D, et al. Sequential neoadjuvant chemotherapy using pegylated liposomal doxorubicin and cyclophosphamide followed by taxanes with complete trastuzumab and pertuzumab treatment for HER2-positive breast cancer: a phase II single-arm study[J]. Chinese journal of cancer research, 2024, 36(1): 55-65.
- [12] HORTOBAGYI G N, YAP H Y, KAU S W, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer[J]. American journal of clinical oncology, 1989, 12(1): 57-62.
- [13] KUMAR TYAGI N, DHESY-THIND S. Clinical practice guidelines in breast cancer[J]. Current oncology, 2018, 25(Suppl 1): S151-S160.
- [14] PUSZKIEL A, ARELLANO C, VACHOUX C, et al. Model-based quantification of impact of genetic polymorphisms and co-medications on pharmacokinetics of tamoxifen and six metabolites in breast cancer[J]. Clinical pharmacology and therapeutics, 2021, 109(5): 1244-1255.
- [15] HIGGINS K A, PURI S, GRAY J E. Systemic and radiation therapy approaches for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Journal of clinical oncology, 2022, 40(6): 576-585.
- [16] CUMPSTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. Cochrane database of systematic reviews, 2019, 10(10): ED000142.
- [17] TAGGART D P, D'AMICO R, ALTMAN D G. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries[J]. The lancet, 2001, 358(9285): 870-875.
- [18] SCHNEEWEISS A, MÖBUS V, TESCH H, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): a randomised phase III trial[J]. European journal of cancer, 2019, 106: 181-192.
- [19] LOTRIONTE M, PALAZZONI G, ABBATE A, et al. Cardiotoxicity of a non-pegylated liposomal doxorubicin-based regimen versus an epirubicin-based regimen for breast cancer: the LITE(Liposomal doxorubicin-Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study[J]. International journal of cardiology, 2013, 167(3): 1055-1057.
- [20] VICI P, COLUCCI G, GIOTTA F, et al. A multicenter prospective phase II randomized trial of epirubicin/vinorelbine versus pegylated liposomal doxorubicin/vinorelbine as first-line treatment in advanced breast cancer. A GOIM study[J]. Journal of experimental & clinical cancer research, 2011, 30(1): 39.
- [21] CHAN S, DAVIDSON N, JUOZAITYTE E, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. Annals of oncology, 2004, 15(10): 1527-1534.
- [22] MARTY M. Liposomal doxorubicin (myocet™) and conventional anthracyclines: a comparison[J]. The breast,

- 2001, 10: 28-33.
- [23] 赵月, 李金凤, 郭亚萍. 紫杉醇联合表柔比星与紫杉醇联合脂质体阿霉素治疗三阴乳腺癌新辅助化疗的疗效比较[J]. 河北医药, 2015, 37(19): 2939-2941.
- [24] 吕一骏, 陈娅娅, 吴伟主. 脂质体多柔比星联合环磷酰胺与表柔比星联合环磷酰胺治疗晚期乳腺癌的效果比较[J]. 现代实用医学, 2018, 30(2): 183-185.
- [25] 杨清默, 黄于凡, 陈双龙, 等. 聚乙二醇多柔比星脂质体及表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的应用比较[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(8): 1221-1224.
- [26] 张改琴, 任毅, 厉锋, 等. 多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌化疗中的疗效对比[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(6): 28-29, 37.
- [27] 吴凡, 李娜妮, 郑弘宇, 等. 表柔比星联用右丙亚胺和多柔比星脂质体对化疗所致心脏毒性的临床研究[J]. 中国实用医药, 2013, 8(23): 56-57.
- [28] 应晓钢. 脂质体阿霉素与表阿霉素在乳腺癌治疗中的疗效及副作用比较[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [29] HUNG C C, YANG Y, TSAI I C, et al. The efficacy of pegylated liposomal doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a retrospective case-control study in Taiwan [J]. Biochemistry research international, 2020, 2020: 5729389.
- [30] 周竹超, 曹玉雪, 邬剑华. 多柔比星脂质体与表柔比星在HER-2阴性乳腺癌术后辅助化疗中的比较[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(2): 182-187.
- [31] 宋田利, 付莉, 孙永强. 多柔比星脂质体在乳腺癌化疗中的疗效及对化疗毒副作用的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(18): 81-83.
- [32] 薛梦圆. 聚乙二醇多柔比星脂质体与表柔比星在乳腺癌新辅助化疗中的疗效与安全性对比[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [33] 祝琴, 李远平, 赵雪云, 等. 聚乙二醇多柔比星脂质体联合双靶向药物治疗人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌患者临床研究[J]. 中国药业, 2022, 31(21): 95-98.
- [34] 王茜茜. PEG-LD与EPI在HR阳性/HER-2阴性乳腺癌新辅助化疗中疗效及安全性的对比研究[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2023.
- [35] 彭显更, 焦庆丽. 改良TAC方案在HER-2阴性乳腺癌新辅助化疗中的应用效果分析[J]. 中国实用医药, 2024, 19(13): 16-20.
- [36] 朱珠, 刘元. 盐酸多柔比星脂质体、表柔比星对HER2阴性乳腺癌新辅助化疗患者疗效及心脏毒性的影响[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(11): 1554-1558.
- [37] 范黎明, 李雅琼, 汪令成. 盐酸多柔比星脂质体治疗乳腺癌的毒副反应研究[J]. 湖北医药学院学报, 2024, 43(4): 422-424.
- [38] YANG L X, ZHANG S Y, ZHENG L, et al. Comparison of the efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin and epirubicin in neoadjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer: a real-world case-control study[J]. International journal of surgery oncology, 2024.
- [39] RIVANKAR S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy[J]. Journal of cancer research and therapeutics, 2014, 10(4): 853-858.
- [40] BOSMAN M, KRÜGER D, VAN ASSCHE C, et al. Doxorubicin-induced cardiovascular toxicity: a longitudinal evaluation of functional and molecular markers[J]. Cardiovascular research, 2023, 119(15): 2579-2590.
- [41] VON HOFF D D, LAYARD M W, BASA P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure [J]. Annals of internal medicine, 1979, 91(5): 710-717.
- [42] SUBASIC C N, KUILAMU E, COWIN G, et al. The pharmacokinetics of PEGylated liposomal doxorubicin are not significantly affected by sex in rats or humans, but may be affected by immune dysfunction[J]. Journal of controlled release, 2021, 337: 71-80.
- [43] MOEBUS V, JACKISCH C, LUECK H J, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study [J]. Journal of clinical oncology, 2010, 28(17): 2874-2880.
- [44] ESPERANCA-MARTINS M, LOBO-MARTINS S, SANCHES M, et al. Toxic erythema of chemotherapy induced by liposomal doxorubicin, a clinical case[J]. Dermatology online journal, 2022, 28(1): doi: 10.5070/D328157060.
- [45] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. The new England journal of medicine, 2017, 377(2): 122-131.
- [46] LU Y C, OU-YANG F U, HSIEH C M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy for stage I-III operable breast cancer[J]. In vivo, 2016, 30(2): 159-163.
- [47] JIANG K, TIAN K S, YU Y F, et al. Kupffer cells determine intrahepatic traffic of PEGylated liposomal doxorubicin[J]. Nature communications, 2024, 15(1): 6136.

本文引用格式:

邓浪,熊大艳,田珈硕,等.以多柔比星脂质体和表柔比星为基础的乳腺癌患者治疗效果及副作用的meta分析[J].广西医科大学学报,2025, 42(2): 277-288.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.016

DENG L, XIONG D Y, TIAN J S, et al. The efficacy and side effects of liposomal doxorubicin-based therapy and epirubicin-based therapy for breast cancer patients: a meta-analysis [J]. Journal of Guangxi medical university, 2025, 42(2): 277-288.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.016