

脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤临床疗效及安全性的系统评价

郭 仪, 刘玉波, 陈 兵

常州金远药业制造有限公司, 江苏 常州 213200

摘要: **目的** 评价脂质体多柔比星(脂质体阿霉素)治疗恶性肿瘤的临床疗效及安全性。**方法** 计算机检索中国学术文献总库(CNKI)、万方数字化期刊库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP), PubMed 数据库、Embase 数据库和 Cochrane Library 数据库, 脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的中英文随机对照试验, 检索年限从建库至 2017 年 1 月。采用 RevMan 5.3 软件对各效应指标进行 Meta 分析。**结果** 纳入 23 篇 RCT 文献, 计 5 546 名恶性肿瘤患者。Meta 分析结果显示: 治疗前后临床疗效 $I^2=63\%$, $OR=1.14[1.02, 1.27]$, $P=0.002$; 两组化疗后心脏毒性不良事件 $I^2=0\%$, $OR=0.18[0.10, 0.33]$, $P<0.000\ 01$; 脱发不良事件 $I^2=77\%$, $OR=0.24[0.17, 0.35]$, $P<0.000\ 01$; 神经毒性不良事件 $I^2=46\%$, $OR=0.65[0.42, 0.99]$, $P=0.05$ 。**结论** 脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效优于其他化疗方案, 且毒副作用低, 尤其在改善心脏毒性、脱发等不良事件方面明显优于其他化疗方案。

关键词: 脂质体多柔比星; 脂质体阿霉素; 恶性肿瘤; 临床疗效; 安全性评价; Meta 分析

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)09-1338-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.030

Clinical efficacy and safety of liposomal doxorubicin in treatment of cancer: A systematic review

GUO Yi, LIU Yu-bo, CHEN Bing

Changzhou Jin Yuan Pharmaceutical Manufacturing Co., Ltd., Changzhou 213200, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of liposomal doxorubicin in the treatment of cancer. **Methods** The randomized controlled trials of liposomal doxorubicin in treatment of cancer were searched from Chinese academic literature database (CNKI), Wanfang digital journals, Chinese biomedical literature database (CBM), Chinese scientific journal database (VIP), PubMed database, Embase database and The Cochrane Library database. Data were collected from establishment of the database to January 2017 and the each index was analyzed by Meta-analysis with RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5546 patients with malignant tumors were included in the RCT literature of the 23 articles. The Meta analysis results showed that the analysis on clinical curative effect before and after treatment: $I^2=63\%$, $OR=1.14[1.02, 1.27]$, $P=0.002$; the analysis on safety evaluation of Meta of two groups of cardiac toxicity adverse events: $I^2=0\%$, $OR=0.18[0.10, 0.33]$, $P<0.00001$; $I^2=77\%$, $OR=0.24[0.17, 0.35]$; the analysis on alopecia adverse events: $P<0.000\ 01$; $I^2=46\%$ $OR=0.65[0.42, 0.99]$, the ananalysis on neurotoxic adverse events: $P=0.05$. **Conclusion** The clinical efficacy of liposomal doxorubicin in the treatment of malignant tumors is better than other chemotherapy regimens, with low side effects, and is especially significantly better than other chemotherapy regimens in the improvement of cardiac toxicity, neurotoxicity, alopecia and other adverse events.

Key words: liposomal doxorubicin; liposomal adriamycin; cancer; clinical curative effect; safety evaluation; Meta-analysis

恶性肿瘤是影响我国居民健康的主要慢性病之一, 列城市死因第一位, 农村死因的第二位^[1]。近 30 年来, 中国恶性肿瘤在死因中的构成比由 20 世纪 70 年代的 10.13% 上升至 22.32%, 死亡率也逐年攀升^[2]。化学治疗被广泛应用于恶性肿瘤的治疗

中, 但是仍有一定数量的患者会复发或因化疗毒副反应而死亡, 而且传统化疗方案具有明显的心血管毒性、神经毒性、脱发以及骨髓抑制等不良反应, 在一定程度上限制了该方法在临床上的应用。

多柔比星(又叫阿霉素)是一种抗肿瘤抗生素,

收稿日期: 2017-04-26

作者简介: 郭 仪(1978—), 男, 辽宁沈阳人, 主治医师, 研究方向为抗肿瘤药的临床研究。Tel: (024)86293368 E-mail: lnutcmhn@126.com

可抑制 RNA 和 DNA 的合成,对 RNA 的抑制作用最强,抗瘤谱较广,对多种肿瘤均有作用,属周期非特异性药物,对各种生长周期的肿瘤细胞都有杀灭作用^[3]。脂质体多柔比星又称脂质体阿霉素,是一种脂质体制剂,系将盐酸多柔比星包封于表面结合有甲氧基聚乙二醇(MPEG)的脂质体中,可以保护脂质体免受单核巨噬细胞系统(MPS)识别,从而延长其在血液循环中的时间,是一种新型的化疗药物。目前脂质体多柔比星在国外应用比较广泛,许多临床试验表明该药具有较好的抗癌靶向性,改进了游离类多柔比星对心脏产生较大毒性的缺陷,且对癌症的治疗效果得以保留,进而可以直接作用于患者的肿瘤部位,其药性得到了充分、及时的发挥,治疗效果大大提高^[4]。因此,本研究系统检索国内外已发表的临床随机对照试验,用严格的筛选标准和 Meta 分析的统计方法系统评价脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效及不良事件发生情况,旨在获得脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效及安全性证据,为该药的广泛应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究类型 全面收集脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的相关研究并逐个进行严格评价和分析,再用定量合成的方法对搜集到的资料进行统计学处理,得出综合结论。

1.1.2 研究对象 (1)随机对照试验(RCT);(2)纳入患者均明确诊断;(3)无明显的心、肝、肾功能不全者。(4)修改后的 Jadad 评分 ≥ 1 分者。

1.1.3 干预措施 试验组单独给予脂质体多柔比星治疗或脂质体多柔比星联合其他化疗药品进行化疗,对照组给予除脂质体多柔比星、安慰剂外其他的化疗方案。

1.1.4 结局指标 包括治疗前后的临床疗效(完全缓解、部分缓解),不良事件的发生情况,如脱发、心脏毒性、神经毒性、胃肠道反应、黏膜炎以及骨髓抑制等。

1.1.5 排除标准 (1)病例报道、经验总结、动物实验、体外实验以及自身前后对照试验等非 RCT 文献;(2)对照组为安慰剂对照;(3)重复发表的文献,修改后的 Jadad 评分为 0 分者;(4)结局指标不合理或选择性报告结果者。

1.2 检索策略

两位研究者分别独立检索脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的中英文随机 RCT 的文献,中文数据库包括中国学术文献总库(CNKI)、万方数字化期刊库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP),英文数据库包括 PubMed 数据库、Embase 数据库和 Cochrane Library 数据库,检索年限均为建库至 2017 年 1 月。同时由两位研究者独立整理并提取资料,如遇分歧,请求第三方协助解决。

1.3 数据提取和质量评价

经过系统的检索文献,并满足纳入标准的文献均采用修改后的 Jadad 评分量表^[5]对纳入本研究的 RCT 文献进行质量评价,修改后的 Jadad 评分 ≥ 1 分的文献可纳入本研究,1~3 分视为低质量, ≥ 4 分视为高质量。

1.4 统计学方法

运用 Cochrane 协作网提供的软件 Review Manager 5.3 对纳入研究的文献进行统计学处理,并对文献数据进行统计学合并,完全缓解(CR)和部分缓解(PR)合并为有效,病情稳定(SD)、未缓解(NR)和病情进展(PD)等视为无效。

二分类变量采用比值比(OR)、危险比率(RR)表示组间差异,结果采用 95%的置信区间(CI)表示。当纳入各研究的结果间同质性较好时,即 $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,使用固定效应模型;当纳入各研究的结果间存在异质性时,即 $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,分析异质性可能的来源或因素,并根据可能导致异质性的原因或因素进行亚组分析。当纳入的研究各亚组结果具有统计学差异而无统计学意义或者无临床异质性时,采用随机效应模型;若组间异质性过大,对研究文献进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共纳入 23 篇 RCT 文献^[6-28],计 5 546 例恶性肿瘤患者,其中试验组 2 739 人、对照组 2 807 人;恶性肿瘤谱有急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤)、卵巢癌、乳腺癌、浅表性膀胱癌、晚期胃癌、多发性骨髓瘤以及晚期肝细胞癌。对纳入本研究的两组患者的例数、性别、年龄和疾病分期等,运用 χ^2 检验,结果显示试验组与对照组的基线水平平均无统计学差异。纳入文献基本特征见表 1。23 篇文献均详细记录了两组的干预措施、治疗疗程、不良事件等,见表 2。

表 1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic features of literature

纳入研究	组别	n/例	性别/例		年龄/岁	诊断	分期/例	Jadad 评分/分
			男	女				
林志兰 ^[6]	试验	91	60	31	74.31±8.25	非霍奇金淋巴瘤	初次发病 81、复发 10	1
2016	对照	91	58	33	75.27±8.93		初次发病 80、复发 11	1
黄建清 ^[7]	试验	25	12	13	46.5±11.3	弥漫大B细胞淋巴瘤	Ann-ArborIII/IV期: 13/12	2
2016	对照	25	10	15	43.8±12.8		Ann-ArborIII/IV期: 14/11	2
余大海 ^[8]	试验	40	27	13	62.5±5.3	浅表性膀胱癌	病理学分级 G1/G2/G3: 13/17/10	1
2015	对照	38	25	13	64.1±4.6		病理分级 G1/G2/G3: 10/15/13	1
高慧萍 ^[9]	试验	40	25	15	50.26±3.18	多发性骨髓瘤	国际分期 I / II / III: 11/16/12	1
2015	对照	40	26	14	47.51±2.85		国际分期 I / II / III: 12/15/13	1
王 琼 ^[10]	试验	36	22	14	19~71	晚期胃癌	TNM 分期IIIB/IV: 20/16	2
2011	对照	35	22	13	19~71		TNM 分期IIIB/IV: 19/16	2
戴秋新 ^[11]	试验	26	—	—	—	多发性骨髓瘤	—	2
2010	对照	20	—	—	—		—	2
朱晓峰 ^[12]	试验	22	14	8	42~76	多发性骨髓瘤	ISS 分期 I / II / III: 4/7/11	3
2015	对照	23	16	7	40~78		ISS 分期 I / II / III: 6/8/9	3
陈 戎 ^[13]	试验	39	29	10	61.3±15.2	晚期肝细胞癌	TNM 分期IIIA/IIIB/IV: 10/24/5	2
2011	对照	47	35	12	63.7±17.5		TNM 分期IIIA/IIIB/IV: 11/29/7	2
Gordon ^[14]	试验	239	0	239	—	卵巢癌	—	3
2005	对照	235	0	235	—		—	3
Mutch ^[15]	试验	99	0	96	—	卵巢癌	—	3
2007	对照	96	0	96	—		—	3
Ferrandina ^[16]	试验	76	0	76	28~80	复发卵巢癌	ECOG 0/1/2: 33/39/4	4
2008	对照	77	0	77	39~79		ECOG 0/1/2: 33/38/6	4
Alberts ^[17]	试验	31	0	31	43~87	卵巢癌	Satge 3/4: 22/9	4
2008	对照	30	0	30	31~80		Satge 3/4: 26/4	4
Bafaloukos ^[18]	试验	93	0	93	38~89	卵巢癌	Satge I / II / III / IV / —: 5/7/62/13/6	4
2010	对照	96	0	96	37~81		Satge I / II / III / IV / —: 9/9/56/15/7	4
Pujade ^[19]	试验	467	0	467	—	卵巢癌	—	2
2010	对照	509	0	509	—		—	2
Pignata ^[20]	试验	410	0	410	—	卵巢癌	—	4
2011	对照	410	0	410	—		—	4
Keller, et al ^[21]	试验	150	0	150	30~83	乳腺癌	Stage IIIB/IV: 3/147	3
2004	对照	151	0	151	33~87		Stage IIIB/IV: 10/141	3
Vici, et al ^[22]	试验	50	0	50	35~69	乳腺癌	HR status Positive/Negative/ —: 32/15/3	3
2011	对照	54	0	54	27~70		HR status Positive/Negative/ —: 39/13/2	3

续表 1

纳入研究	组别	n/例	性别/例		年龄/岁	诊断	分期/例	Jadad 评分/分
			男	女				
Berger, et al ^[23]	试验	29	14	15	60~80	急性淋巴细胞白血	ECOG 0/1/2/3: 8/13/8/0	4
2011	对照	31	18	13	55~77		ECOG 0/1/2/3: 11/13/5/2	4
Cascinu S ^[24]	试验	39	27	12	33~74	晚期胃癌	ECOG 0/1/2: 25/13/1	4
2011	对照	39	26	13	37~75		ECOG 0/1/2: 20/15/4	4
Joly, et al ^[25]	试验	466	0	466	—	复发卵巢癌	ECOG 0/1/2/3/—: 286/158/13/0/9	4
2011	对照	502	0	502	—		ECOG 0/1/2/3/—: 314/161/15/1/11	4
Dimopoulos A ^[26]	试验	132	77	55	37~88	多发性骨髓瘤	performance status 0/1/2/3: 9/46/27/18	4
2003	对照	127	67	59	37~88		0/1/2/3: 18/37/32/13	4
Rifkin R M ^[27]	试验	97	57	40	37~84	多发性骨髓瘤	KPS 评分≤60/70~80/90~100: 10/34/53	4
2006	对照	95	58	37	44~81		KPS 评分≤60/70~80/90~100: 8/36/51	4
Orlowski, et al ^[28]	试验	324	189	135	28~85	多发性骨髓瘤	ECOG status0/1: 139/184	4
2007	对照	322	174	148	34~88		ECOG status0/1: 145/176	4

—: 不清楚

—: Unknown

2.2 纳入文献的方法学质量

本研究纳入的 23 篇^[6-28]RCT 文献均采用随机分组的方法, 根据修改后的 Jadad 评分标准对文献的随机方法、盲法、随机化隐藏、撤出与退出等进行评价, 均分为恰当、不清楚、不恰当 3 个方面, 共有 10 篇^[16-18, 20, 23-28]研究为高质量, 其余 13 篇研究为低质量文献。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床疗效 纳入文献中有 17 篇报告了治疗前后试验组与对照组的疗效^[6-7, 9-12, 16-22, 24, 26-28], 即临床 CR、PR 的例数, 1 篇文献^[6]报告了两组治疗后 6 个月、12 个月以及 24 个月复发例数和复发率。其余文献均未报告 CR 和 PR 的例数, 因此, 根据纳入研究的诊断不同对脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效进行亚组分析。

其中有 5 篇文献^[16-20] ($n=2\ 113$) 纳入的患者诊断为卵巢癌; 6 篇文献^[9, 11-12, 26-28] ($n=1\ 268$) 纳入的患者诊断为多发性骨髓瘤; 2 篇文献^[21-22] ($n=405$) 纳入的患者诊断为乳腺癌; 2 篇文献^[6-7] ($n=232$) 纳入的患者诊断为淋巴瘤; 2 篇文献^[10, 24] ($n=149$) 纳入的患者诊断为胃癌。5 个亚组合并后的

OR=1.14, 95%CI 为 (1.02, 1.27), $P=0.001$, 该结果表明脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效优于对照组。见图 1。

2.3.2 不良反应 部分文献观察到的不良反应包括心脏毒性、神经毒性、脱发、胃肠道反应、骨髓抑制、黏膜炎及其他不适等。

(1) 心脏毒性: 6 篇文献^[7, 9-10, 12, 22-23]报道了两组化疗后心脏毒性的发生例数, $P=0.83$, $I^2=0\%$ 。采用固定效应模型, Meta 分析显示 OR=0.18, 95%CI 为 (0.10, 0.33), $P<0.000\ 01$, 见图 2。

(2) 神经毒性: 6 篇文献^[6, 10, 21-22, 24, 26]报道了两组化疗后神经毒性的发生例数, $P=0.10$, $I^2=46\%$ 。采用固定效应模型, Meta 分析显示 OR=0.65, 95%CI 为 (0.42, 0.99), $P=0.05$, 见图 3。

(3) 脱发: 7 篇文献^[7, 9-10, 21-22, 24, 26]报道了两组化疗后脱发的发生例数, $P=0.000\ 2$, $I^2=77\%$ 。采用随机效应模型, Meta 分析显示 OR=0.17, 95%CI 为 (0.06, 0.50), $P=0.001$, 见图 4。

(4) 胃肠道反应: 8 篇文献^[7, 9-11, 21, 22, 26, 28]报道了两组化疗后胃肠道反应的发生例数, $P=0.002$, $I^2=69\%$ 。采用固定效应模型, Meta 分析结果显

表 2 纳入文献的干预措施及不良事件
Table 2 Interventions and adverse events of literature

纳入研究	干预措施		疗程/ 周	不良事件
	实验组	对照组		
林志兰 2016 ^[6]	盐酸多柔比星脂质体	阿霉素	6	②
黄建清 2016 ^[7]	多柔比星脂质体+环磷酰胺、长春新碱、强的松、利妥昔单抗	多柔比星+环磷酰胺、长春新碱、强的松、利妥昔单抗	18~ 24	①③④⑤⑥
余大海 2015 ^[8]	表柔比星脂质体	表柔比星	52	⑫⑬
高慧萍 2015 ^[9]	阿霉素脂质体+沙利度胺	阿霉素联合长春新碱、地塞米松	25	①③④⑤⑦
王 琼 2011 ^[10]	多柔比星脂质体+亚叶酸钙、氟尿嘧啶、奥沙利铂	表柔比星+亚叶酸钙、氟尿嘧啶、奥沙利铂	8	①②③④⑤ ⑦⑩
戴秋新 2010 ^[11]	脂质体阿霉素+长春新碱、地塞米松	马法兰、泼尼松	16	④⑤⑪
朱晓峰 2015 ^[12]	聚乙二醇脂质体多柔比星+长春新碱、地塞米松、沙利度胺	多柔比星+长春新碱、地塞米松、沙利度胺	12	①④⑤⑥⑦ ⑧
陈 戎 2011 ^[13]	乙稀二纯化多柔比星脂质体+吉西他滨	表柔比星+5-氟尿嘧啶	20	⑤⑪
Gordon 2005 ^[14]	聚乙二醇脂质体阿霉素	托泊替康	16	①③④⑤
Mutch 2007 ^[15]	脂质体多柔比星	地西他滨	16	①②③⑤
Ferrandina 2008 ^[16]	聚乙二醇脂质体多柔比星	地西他滨	8	⑤
Alberts 2008 ^[17]	聚乙二醇脂质体多柔比星+卡铂	卡铂	52	⑤⑧
Bafaloukos 2010 ^[18]	脂质体多柔比星	多柔比星	20	①⑤⑦
Pujade 2010 ^[19]	脂质体多柔比星+卡铂	紫杉醇+卡铂	12	②⑤
Pignata 2011 ^[20]	脂质体多柔比星+卡铂	紫杉醇+卡铂	16	⑨⑪
Keller 2004 ^[21]	脂质体多柔比星	长春瑞滨或者丝裂霉素 C+长春新碱	12	②③④⑤⑥
Vici 2011 ^[22]	聚乙二醇多柔比星脂质体+长春瑞滨	表柔比星+长春瑞滨	32	①②③⑤⑥⑪
Berger 2011 ^[23]	聚乙二醇多柔比星脂质体+长春新碱、地塞米松	多柔比星+长春新碱、地塞米松	8	①
Cascinu 2011 ^[24]	聚乙二醇多柔比星脂质体+顺铂、5-氟尿嘧啶	丝裂霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶	9	②③④⑤⑥⑧
Joly 2011 ^[25]	多脂质体柔比星+卡铂 AUC 5、地塞米松	紫杉醇+卡铂 AUC 5、地塞米松	4	①②③
Dimopoulos 2003 ^[26]	脂质体阿霉素+长春新碱、地塞米松	阿霉素+长春新碱、地塞米松	16	②③④⑤⑥
Rifkin 2006 ^[27]	脂质体多柔比星+长春新碱、地塞米松	多柔比星+长春新碱、地塞米松	12	⑤⑪
Orlowski 2007 ^[28]	脂质体多柔比星+硼替佐米	硼替佐米	24	④⑤⑨⑪

①心脏毒性；②神经毒性；③脱发；④胃肠道反应；⑤骨髓抑制（白细胞、血小板、贫血等）；⑥黏膜炎；⑦肝功能损害；⑧手足综合征；⑨疲劳；⑩肾功能损害；⑪感染或发热；⑫膀胱刺激症状；⑬血尿。

①cardiotoxicity; ②neurotoxicity; ③alopecia; ④gastrointestinal reaction; ⑤myelosuppression; ⑥mucositis; ⑦liver function damage; ⑧hand-foot syndrome; ⑨fatigue; ⑩renal damage; ⑪infection or fever; ⑫bladder irritation symptoms; ⑬hematuria.

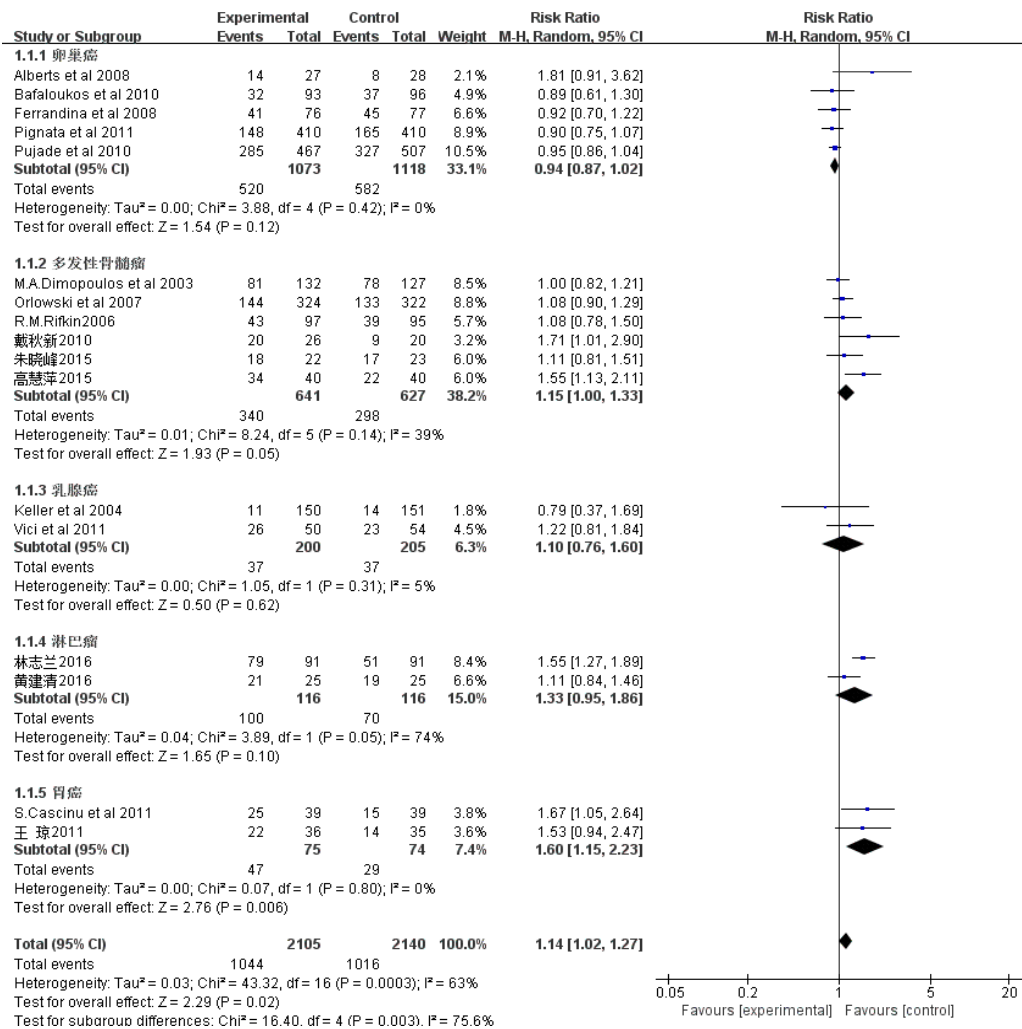


图 1 两组临床疗效有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta analysis of incidence of clinical efficacy between two groups

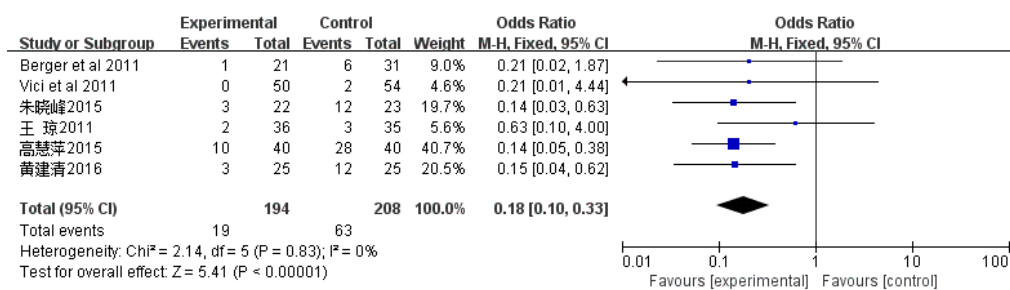


图 2 试验组和对照组心脏毒性不良事件发生率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of incidence of cardiotoxicity adverse events in experimental group and control group

示 $OR=0.78$, 95%CI 为 (0.56, 1.08), $P=0.13$, 见图 5。

(5) 骨髓抑制: 11 篇文献^[7, 9-10, 12-13, 18, 21, 22, 24, 26-28]报道了两组化疗治疗后黏膜炎的发生例数, $P<0.00001$, $I^2=83\%$ 。采用随机效应模型, Meta 分析显示 $OR=0.56$, 95%CI 为 (0.30, 1.04), $P=0.07$,

见图 6。

(6) 黏膜炎: 5 篇文献^[7, 21-22, 24, 26]报道了两组化疗后黏膜炎的发生例数, $P=0.0006$, $I^2=80\%$ 。采用随机效应模型, Meta 分析显示 $OR=1.99$, 95%CI 为 (0.52, 7.63), $P=0.32$, 见图 7。

(7) 其他不良反应: 1 篇文献^[6]报告了脂质体

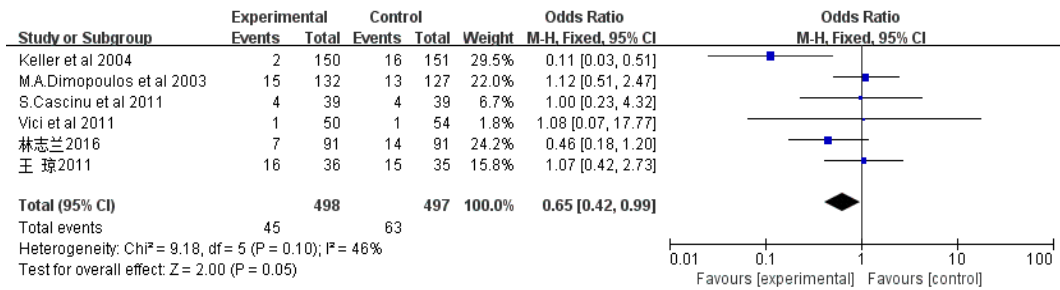


图3 试验组和对照组神经毒性不良事件发生率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of incidence of neurotoxic adverse events in experimental group and control group

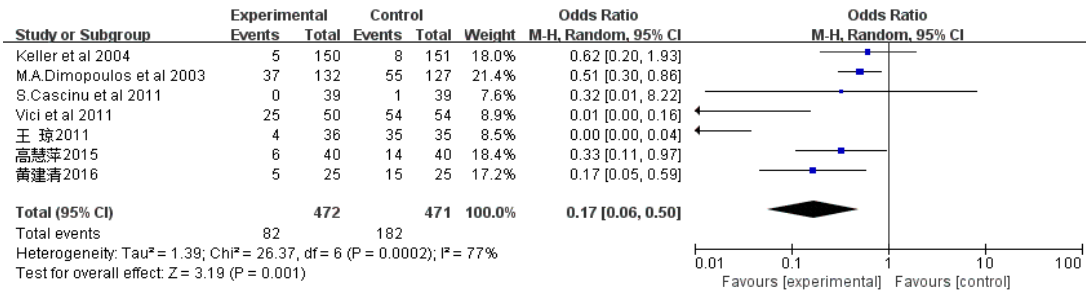


图4 试验组和对照组脱发不良事件发生率的 Meta 分析

Fig. 4 Meta analysis of incidence of alopecia adverse events in experimental group and control group

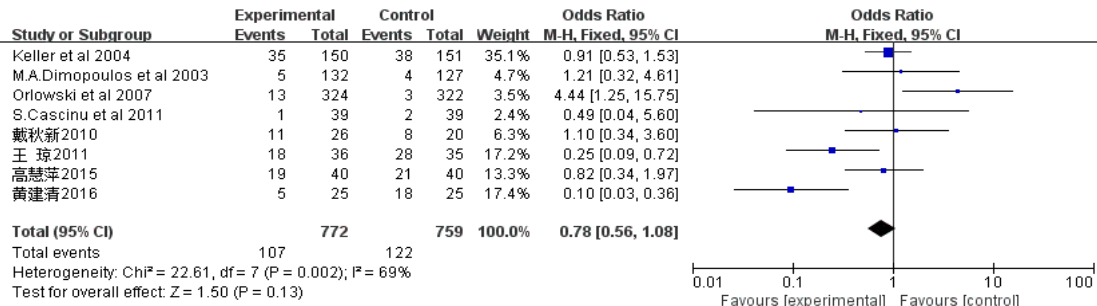


图5 试验组和对照组胃肠道反应不良事件发生率的 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis of incidence of gastrointestinal adverse events in experimental group and control group

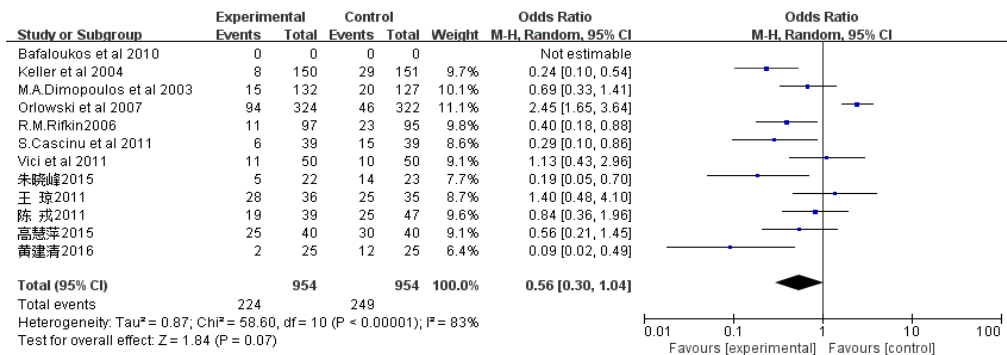


图6 试验组和对照组白细胞下降不良事件发生率的 Meta 分析

Fig. 6 Meta analysis of incidence of WBC decline adverse events in experimental group and control group

多柔比星可降低非霍奇金氏淋巴瘤患者化疗过程中的带状疱疹副反应发生率 (11/22); 1 篇文献^[8]报告了脂质体多柔比星治疗膀胱癌患者在改善血尿 (2/9)、膀胱刺激症状 (1/6) 以及排尿困难 (1/7)

等方面优于对照组。

2.4 发表偏倚的评估

本研究纳入 23 篇 RCT^[6-28], 倒漏斗图显示纳入文献比较不对称, 提示存在可能的发表偏倚, 见图 8。

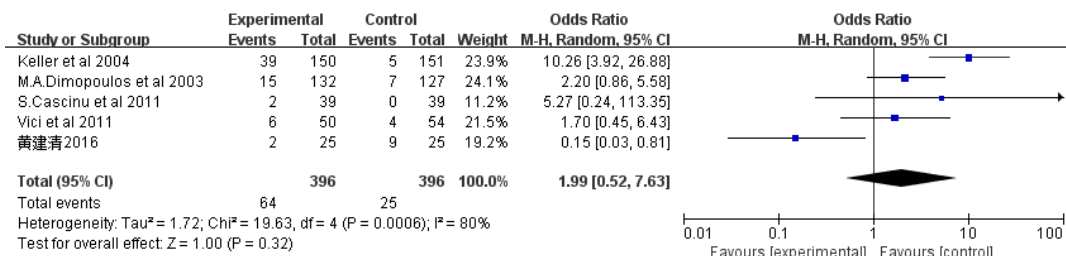


图 7 试验组和对照组黏膜炎不良事件发生率的 Meta 分析

Fig. 7 Meta analysis of mucositis adverse events in experimental group and control group

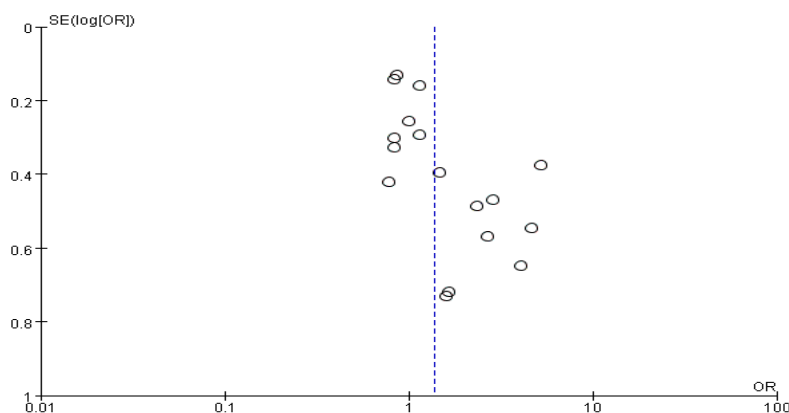


图 8 发表偏倚的 Meta 分析漏斗图

Fig. 8 Funnel diagram of Meta-analysis of publication bias

3 讨论

3.1 脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的特点

脂质体多柔比星系将盐酸多柔比星包封于表面结合有甲氧基聚乙二醇 (MPEG) 的脂质体中, 可以保护脂质体免受单核巨噬细胞系统识别, 从而延长其在血液循环中的时间, 是一种新型的肿瘤化疗药^[29]。

本系统评价结果提示脂质体多柔比星单独应用或联合其他化疗药的临床疗效优于其他对照组的化疗方案。传统化疗药的副反应事件发生率较高, 在一定程度上限制了其在临床上的应用, 也使得患者对化学治疗药物产生抵触。本系统评价对于脂质体多柔比星的安全性评价结果显示: 该药显著降低患者心脏毒性和脱发的发生率 ($P < 0.000 01$), 可降低患者神经毒性的发生 ($P = 0.05$)。因此, 在

取得比较满意的临床疗效的同时, 安全性较高。

3.2 RCT 文献的方法学质量

临床试验的方法学质量是保证研究结果真实、可靠的基本前提, 随机分配方案的隐藏是确保随机分组实施质量的重要因素。本研究纳入的 RCT 试验均未提及方案隐藏, 也没有采用盲法, 选择性偏倚和结局评估的测量偏倚难以排除, 对本研究关于症状疗效指标的提取和对疗效的推断具有一定的负面影响。因此期待以后有更高质量的临床研究提供更高质量的文献依据。

3.3 结果的可推广性

本系统评价纳入的 RCT 文献证实脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效优于其他化疗方案。同时不良反应结果显示试验组 (脂质体多柔比星) 与其他化疗药物相比, 在减轻心脏毒性、神经毒性

以及脱发等不良事件方面具有很大的优势。这就给临床医生在恶性肿瘤治疗方面提供了更多的药物选择。有研究表明恶性肿瘤对患者的家庭、社会造成严重的经济负担^[30]。本研究结果表明脂质体多柔比星疗效较其他化疗方案临床疗效确切,安全性较好,因此该药不仅可减轻患者的痛苦,提高生活质量,还可减轻个人、家庭以及社会的经济负担,具有为广阔的应用前景。

4 结论

脂质体多柔比星抗癌谱较广,可治疗淋巴瘤、卵巢癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤等多种恶性肿瘤。脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的临床疗效优于其他化疗方案,且副作用低,尤其在改善心脏毒性、脱发等不良事件方面明显优于其他化疗方案。由于脂质体多柔比星具有疗效确切、副作用低的优点,在未来治疗恶性肿瘤中将会得到更为广泛的应用。

本研究采取 Meta 分析的方法,搜集已经发表的脂质体多柔比星治疗恶性肿瘤的 RCT 临床试验文献,对满足纳入与排除标准的文献进行统计学分析。样本量以及纳入文献的方法学质量对于研究结论是至关重要的因素,由于纳入的 RCT 试验均未提及方案隐藏,也没有采用盲法,因此,本研究结论仍需更大样本量、多中心随机双盲的高质量研究加以验证。

参考文献

- [1] 曾红梅, 陈万青. 中国癌症流行病学与防治研究现状 [J]. 化学进展, 2013, 25(9): 1415-1420.
- [2] 陈 竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 11-12.
- [3] Abu Lila A S, Ishida H, Kiwada H. Recent advances in tumor vasculature targeting using liposomal drug delivery systems [J]. Pharm Pharmacol Nanotechnol, 2009. DOI: 10.1517/17425240903289928.
- [4] Kesterson J P, Odunsi K, Lele S, et al. High cumulative doses of pegylated liposomal doxorubicin are not associated with cardiac toxicity in patients with gynecologic malignancies [J]. Chemother, 2010, 56(2): 108-111.
- [5] Jadad A R, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-3.
- [6] 林志兰. 脂质体阿霉素治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效与安全性研究 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(30): 92-94.
- [7] 黄建清, 罗必华. 脂质体多柔比星与多柔比星治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的比较研究 [J]. 海峡医药, 2016, 28(7): 118-120.
- [8] 余大海, 王超奇, 王 明. 膀胱癌电切术后膀胱灌注多柔比星脂质体治疗浅表性膀胱癌的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(9): 1253-1255.
- [9] 高慧萍. 多柔比星脂质体联合低剂量沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(5): 41-43.
- [10] 王 琼, 王南瑶, 曾洁等. 多柔比星脂质体对比表柔比星联合氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(6): 542-545.
- [11] 戴秋新, 徐 昕, 徐茂忠, 等. DVD 方案治疗多发性骨髓瘤 26 例疗效观察 [J]. 山东医学, 2010, 50(39): 92-93.
- [12] 朱晓峰, 汪安友, 蔡晓燕. 脂质体多柔比星对初治多发性骨髓瘤疗效及安全性评估 [J]. 安徽医药, 2015, 19(2): 371-373.
- [13] 陈 戎, 伍尚标, 苏 榕. 吉西他滨联合多柔比星脂质体治疗晚期肝细胞癌的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(36): 4534-4537.
- [14] Gordon A N, Tonda M, Rackoff W, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2004, 95: 1-8.
- [15] Mutch D G, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19): 2811-2818.
- [16] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(6): 890-896.
- [17] Alberts D S, Liu P Y, Wilczynski S P, et al. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200) [J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(1): 90-94.
- [18] Bafaloukos D, Linardou H, Aravantios G, et al. A randomized phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin plus paclitaxel in platinum sensitive ovarian cancer patients: a hellenic cooperative oncology group study [J]. BMC Med, 2010, 8(1): 3-14.

- [19] Pujade-Lauraine D, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3323-3329.
- [20] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The MITO-2 randomized phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27): 3628-3635.
- [21] Keller A M, Mennel R G, Georgoulas V A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer [J]. *Clinic Oncol*, 2004, 22(19): 3893-3901.
- [22] 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 GIOM study [J/OL]. *Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 39. <http://www.jeccr.com/content/30/1/39>.
- [23] Berger M H, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study [J]. *Haematologica*, 2011, 96(2): 245-252.
- [24] Cascinu S, Galizia E, Labianca R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, 5-fluorouracil and cisplatin versus mitomycin-C, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68: 37-43.
- [25] Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: Analysis from the GCIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 226-232.
- [26] Dimopoulos M A, Pouli A, Zervas K, et al. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1039-1044.
- [27] Rifkin R M, Gergory S A, Mohrbacher A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase III multicenter randomized trial [J]. *Cancer*, 2006, 106(4): 848-858.
- [28] Orlowski R Z, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression [J]. *Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3892-3901.
- [29] 杨磊, 王景文, 宁丰, 等. 非霍奇金淋巴瘤患者外周血 CD4+CD25 high Treg 细胞的变化及临床意义 [J]. *癌症进展*, 2011, 8(5): 569-572.
- [30] 闫贻忠, 李述刚, 刘佳铭, 等. 2009 年中国肿瘤疾病负担和城乡差异分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(5): 279-283.