

# 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

周竹超<sup>1</sup> 曹玉雪<sup>2</sup> 邬剑华<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院普外科, <sup>2</sup>中西医结合科 上海 200040)

**【摘要】 目的** 比较聚乙二醇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有效性和安全性。**方法** 回顾性收集2015年5月至2020年2月在复旦大学附属华山医院行乳腺癌手术并进行辅助化疗的368例HER-2阴性乳腺癌患者的临床资料。其中175例接受多柔比星脂质体化疗的患者纳入试验组,193例接受表柔比星化疗的患者纳入对照组。比较两组患者化疗期间不良反应发生情况。共计101例患者随访3年观察远期疗效,其中多柔比星脂质体组45例,表柔比星组56例。比较两组患者无病生存期和复发转移情况。**结果** 在脱发、恶心呕吐和心肌损害等不良反应方面,多柔比星脂质体组优于表柔比星组( $P<0.05$ ),但多柔比星脂质体组的手足综合征发生率高于表柔比星组( $P<0.05$ )。两组均无死亡病例。3年随访中,多柔比星脂质体组的45例患者中6例(13.3%)复发转移,表柔比星治疗组的56例患者中10例(17.8%)复发转移。多柔比星脂质体组3年无病生存期与表柔比星组相当,差异无统计学意义( $P=0.09$ )。**结论** 多柔比星脂质体在HER-2阴性乳腺癌术后辅助化疗中的疗效与表柔比星相当,而脱发、恶心呕吐和心脏毒性等不良反应发生率低于表柔比星,安全性较好。

**【关键词】** 乳腺癌; 辅助化疗; 表柔比星; 多柔比星脂质体

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2021.02.006

## Comparison of doxorubicin liposome and epirubicin in adjuvant chemotherapy after HER-2 negative breast cancer surgery

ZHOU Zhu-chao<sup>1</sup>, CAO Yu-xue<sup>2</sup>, WU Jian-hua<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>Department of General Surgery; <sup>2</sup>Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】 Objective** To compare the efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and epirubicin in adjuvant chemotherapy for HER-2 negative breast cancer after surgery. **Methods** The clinical data of 368 patients with HER-2 negative breast cancer who underwent breast cancer surgery and adjuvant chemotherapy in Huashan Hospital, Fudan University from May 2015 to Feb 2020 were retrospectively collected. Among them 175 patients receiving PLD chemotherapy were included in the experimental group, and 193 patients receiving epirubicin chemotherapy were included in the control group. The incidences of adverse reactions during chemotherapy between the two groups were compared. In addition, a total of 101 patients were followed up for 3 years to observe the long-term efficacy, including 45 cases in PLD group and 56 cases in epirubicin group. The disease-free survival, recurrence and metastasis were compared between the two groups. **Results** PLD group was superior to epirubicin group in the adverse reactions of hair loss, nausea and vomiting, and myocardial damage ( $P<0.05$ ), but the incidence of hand-foot syndrome in PLD group was higher than that in epirubicin group ( $P<0.05$ ). None of the patients died in the two groups. Six of the 45 patients (13.3%) in PLD group and 10 of 56 patients (17.8%) in

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: wujianhua1588@gmail.com

网络首发时间:2021-03-15 16:13:56 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210312.1445.026.html>

epirubicin group had relapsed and metastasized. The 3-year disease-free survival (DFS) in PLD group was comparable to epirubicin group without significant difference ( $P=0.09$ ). **Conclusion** The efficacy of doxorubicin liposomes in adjuvant chemotherapy after HER-2 negative breast cancer surgery is comparable to that of traditional epirubicin. Its adverse effects of hair loss, nausea and vomiting and cardiotoxicity are better than epirubicin.

**【Key words】** breast cancer; adjuvant chemotherapy; epirubicin; doxorubicin liposome

乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤之首,年发病率达30/10万~40/10万,并有逐年增高的趋势。乳腺癌在40~60岁高发,随着经济发展,发病有年轻化趋势,疾病负担加重。

目前对于乳腺癌术后辅助化疗,美国国立综合癌症网络(NCCN)和中国指南均推荐以蒽环类药物为主的方案。虽然以表柔比星、多柔比星为主的蒽环类药物改善了乳腺癌患者的预后,但其骨髓抑制、消化道反应、脱发、口腔炎及心脏损害等不良反应较大。特别是心脏损害具有累积性,限制了蒽环类药物的长期使用。

新一代聚乙二醇多柔比星脂质体(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)具有被动靶向性,较表柔比星更易在肿瘤组织中富集,正常组织分布降低。许多临床研究证实<sup>[1-4]</sup>,联合PLD方案可提高局部晚期或复发性乳腺癌患者的临床疗效,且以PLD代替传统多柔比星和表柔比星可能会大大降低药物对心脏的损害,且恶心、呕吐等胃肠道反应较少,目前PLD在术后辅助化疗中的有效性和不良反应还缺乏大样本的数据。

HER-2阳性乳腺癌恶性程度高,早期易复发转移,总体预后较差<sup>[5]</sup>,HER-2阳性乳腺癌患者的临床治疗多联合应用靶向药物,目前抗HER-2靶向治疗药物较多,不仅存在与曲妥珠单抗联用或序贯使用的问题,而且存在原发和继发耐药。为了减少HER-2阳性乳腺癌治疗的干扰,本研究选取术后辅助化疗含蒽环类药物方案的HER-2阴性乳腺癌患者。本文旨在评价PLD与表柔比星在HER-2阴性乳腺癌术后辅助化疗中的治疗效果,为临床应用提供进一步的支持。

## 资料和方法

**一般资料** 回顾性收集2015年5月—2020年2月在复旦大学附属华山医院普外科行乳腺癌手术并完成辅助化疗的368例HER-2阴性乳腺癌患者的

临床资料。对于2015年5月—2017年2月结束辅助化疗的患者,随访术后3年无病生存期(disease-free survival, DFS)、复发率及转移率。

**入组标准:**经病理学证实为浸润性乳腺癌;女性,年龄18~70岁;行乳腺癌改良根治术、保乳根治术或标准根治术;术后接受含PLD或表柔比星的标准方案且完成化疗,包括多柔比星脂质体(A)/表柔比星(E)环磷酰胺(C)×4-紫杉醇(P)/多西他赛(T)×4、TA/EC×6和5-氟尿嘧啶(F)A/EC×6方案;临床资料完整,包括手术日期、病理诊断、化疗方案及不良反应、复发和/或远处转移证据。排除标准:Ⅳ期乳腺癌患者;合并心(左室射血分数≤50%)、肝、肾等脏器功能障碍者;患有其他恶性肿瘤的患者;HER-2阳性乳腺癌患者。

入组患者均为女性,平均年龄( $52.35 \pm 10.04$ )岁;行改良根治术268例,行标准根治术53例,行保乳根治术47例;浸润性导管癌330例,浸润性小叶癌8例,其他特殊型浸润性癌30例。根据美国癌症联合会制定的第七版肿瘤TNM分期<sup>[6]</sup>对术后患者进行疾病分期:I期117例,Ⅱ期156例,Ⅲ期95例。238例行A/EC×4-T×4方案化疗,70例行TA/EC×6方案化疗,60例行FA/EC×6方案化疗。

2015年5月—2017年3月行乳腺癌手术及术后辅助化疗的HER-2阴性乳腺癌患者101例,参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019)版》<sup>[7]</sup>中乳腺癌术后复发风险的分组,对101例患者进行术后复发风险评估,分为低危、中危和高危。随访期间局部或区域复发11例,远处转移13例。本研究在复旦大学附属华山医院伦理委员会备案。

**治疗及随访方案** 化疗前30 min常规给予托烷司琼止吐,地塞米松抗过敏,奥美拉唑抑酸护胃等对症治疗。根据患者体表面积,计算化疗药物使用剂量。观察组使用含PLD( $30 \text{ mg/m}^2$ )的方案,对照组使用含表柔比星( $100 \text{ mg/m}^2$ , TA/EC×6方案中表柔比星 $80 \text{ mg/m}^2$ )的方案。其他合并化疗药物

使用剂量均参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》<sup>[8]</sup>。21天为一疗程。所有患者均按照标准化疗方案完成化疗。化疗前告知患者可能出现的不良反应及注意事项,化疗过程中密切观察患者不适反应。

所有患者完成化疗期间随访,即术后首次辅助化疗第一天至末次辅助化疗最后一天。通过医院电子病例系统获取患者手术时间、病理诊断、化疗情况及不良反应记录情况,以及化疗期间的检查结果评估有无复发转移。其中2015年5月—2017年2月结束辅助化疗的患者随访术后3年DFS及复发转移情况。通过住院及门诊电子系统结合电话随访获取患者术后治疗情况、不良事件、DFS及复发转移情况。随访截止时间为2020年2月29日。

#### 研究终点

**远期疗效评价** DFS:从手术日至疾病复发或任何原因导致的死亡之间的时间(以先发生的计算)。术后复发率、术后转移率:出现复发或转移的例数/各组总例数 $\times 100\%$ 。

**乳腺癌术后复发**分为局部复发及区域复发。乳腺癌术后同侧胸壁再次出现肿瘤定义为局部复发;患者患侧的淋巴引流区,包括锁骨上/下及内乳淋巴结及腋窝淋巴结区域再次出现肿瘤定义为区域复发。复发诊断主要依据临床检查及病理活检等。乳腺癌术后远处转移包括内脏转移(胸腔、腹腔及盆腔)、骨转移及中枢神经系统转移。乳腺癌远处转移诊断主要根据临床影像检查及病理活检等。

**不良反应评价** 包括白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐、脱发、心肌损害、肝功能损害、手足综合征、过敏反应。记录使用PLD/表柔比星期间出现的不良反应。如出现多次,记录最严重的一次。化疗前和使用PLD/表柔比星后随访心超、心电图了解心肌损害情况。毒性分级:根据WHO急性亚急性化疗药物毒性作用和不良反应评定标准进行评定,分为0级(无)、I级(轻度)、II级(中度)、III级(重度)和IV级(威胁生命)。

**统计学分析** 采用SPSS 22.0对数据进行统计学分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;定性资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或者Fisher精确检验。两组患者DFS差异的Kaplan-Meier曲线通过SPSS绘制,差异用对数秩检验计算 $P$ 值。构建多变量Cox风险比例模型校正影响DFS

的评价指标, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**基线临床资料比较** PLD组( $n=175$ )和表柔比星组( $n=193$ )比较,患者BMI、肿瘤最大径、临床分期、术后辅助化疗方案差异无统计学意义(表1)。远期疗效观察中,两组患者年龄、BMI、肿瘤最大径、肿瘤类型、分子分型、肿瘤分期、术后辅助化疗方案及术后复发风险差异无统计学意义(表2)。

**表1 两组HER-2阴性乳腺癌患者BMI、肿瘤最大径、肿瘤分期及治疗方案比较**

**Tab 1 Comparison of BMI, tumor maximum diameter, tumor stage and treatment plan between the two groups of HER-2 negative breast cancer patients**

Clinical feature	PLD ( $n=175$ )	Epirubicin ( $n=193$ )	$P^a$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$22.69 \pm 3.12$	$23.44 \pm 3.04$	0.051
Tumor diameter (cm)	2.87 (1.3–5.4)	2.54 (1.8–5.3)	0.653
Tumor stage [ $n(\%)$ ]			
I stage	58 (33.1)	59 (30.6)	0.203
II stage	71 (40.6)	85 (44.0)	0.096
III stage	46 (26.3)	49 (25.4)	0.354
Adjuvant therapy [ $n(\%)$ ]			
A/EC-T	114 (65.1)	124 (64.2)	0.328
TA/EC	32 (18.3)	36 (18.6)	0.631
FA/EC	29 (16.6)	33 (17.1)	0.558

<sup>a</sup> $t$  test.

**辅助化疗后DFS影响因素的多因素分析** 为排除混杂因素构建Cox风险比例模型,先分别对肿瘤分期、复发风险、肿瘤最大径、Ki67(+),脉管瘤栓、分子分型及年龄进行Log-rank单因素分析,再将 $P < 0.1$ 的变量(复发风险 $P=0.000$ ,分子分型 $P=0.000$ )以及常用的影响肿瘤预后的变量肿瘤分期、肿瘤最大径、Ki67(+)纳入多变量分析,乳腺癌辅助化疗后DFS与复发风险、分子分型、肿瘤分期、肿瘤最大径、Ki67(+)以及使用PLD/表柔比星无关(表3)。

**疗效比较** 两组患者均无死亡。3年随访中PLD组45例患者中6例(13.3%)复发转移(表4);表柔比星治疗组56例患者中10例(17.8%)复发转移。PLD治疗组3年DFS与表柔比星组相当,差异无统计学意义( $P=0.09$ ,图1)。

**化疗期间不良反应比较** 从表5可以看出,

表2 远期疗效观察中两组HER-2阴性乳腺癌患者  
一般资料的比较

Tab 2 Comparison of general data between the two groups of  
HER-2 negative breast cancer patients in the  
long-term efficacy study [ $\bar{x} \pm s$  or  $n(\%)$ ]

Clinical feature	PLD ( $n=45$ )	Epirubicin ( $n=56$ )	$P^a$
Age (y)	48.32 $\pm$ 11.25	50.49 $\pm$ 9.88	0.322
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.89 $\pm$ 7.12	23.54 $\pm$ 6.02	0.218
Tumor diameter (cm)	1.9 $\pm$ 0.94	2.3 $\pm$ 1.01	0.054
Ki67 expression	27.5 (25)	25.3 (20)	0.378
TNM			
I	12 (26.7)	15 (26.8)	0.965
II	19 (42.2)	22 (39.3)	0.356
III	14 (31.1)	19 (33.9)	0.464
Adjuvant therapy			
A/EC-T	24 (53.3)	33 (58.9)	0.067
TA/EC	12 (26.7)	12 (21.4)	0.059
FA/EC	9 (20)	11 (19.6)	0.935
Molecular subtype			
Luminal A	18 (40)	17 (30.4)	0.053
Luminal B	13 (28.9)	19 (33.9)	0.344
Triple negative	14 (31.1)	20 (35.7)	0.287
Postoperative risk of relapse			
Low risk	16 (35.5)	19 (33.9)	0.672
Medium risk	12 (26.7)	16 (28.6)	0.583
High risk	17 (37.8)	21 (37.5)	0.874
Postoperative adjuvant radiotherapy	28 (62.2)	39 (69.6)	0.062

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test.

表3 HER-2阴性乳腺癌患者DFS影响因素的  
多因素Cox回归分析

Tab 3 Multivariate Cox regression analysis on influencing  
factors of DFS in HER-2 negative breast cancer patients

Influencing factors	HR	95%CI	$P$
Risk of relapse	2.076	0.709–6.087	0.079
Molecular typing	2.653	0.836–8.423	0.068
pTNM	1.461	0.568–3.758	0.432
Tumor diameter	1.165	0.715–1.899	0.540
Ki67 expression	0.986	0.962–1.101	0.237
Adjuvant therapy (PLD/Epirubicin)	1.045	0.43–2.788	0.849

PLD组在脱发、恶心呕吐和心肌损害等方面优于表柔比星组,但PLD组的手足综合征发生率明显高于表柔比星组( $P<0.05$ )。另外,比较了两组化疗结束后LEV%下降的例数,PLD组为12例,表柔比星组为28例,差异有统计学意义( $P=0.007$ )。在贫血、粒细胞缺乏、血小板减少、发热、肝功能损害方面,

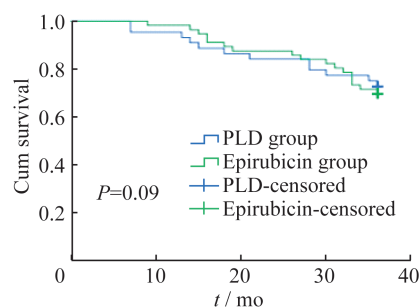


图1 两组HER-2阴性乳腺癌患者的DFS生存曲线

Fig 1 DFS survival curve of the two groups of HER-2  
negative breast cancer patients

表4 两组HER-2阴性乳腺癌患者复发及转移率比较

Tab 4 Comparison of recurrence and metastasis rates  
between the two groups of HER-2 negative breast

Index	PLD ( $n=45$ )	Epirubicin ( $n=56$ )	$P^a$
Local relapse	5 (11.1)	6 (10.7)	0.492
Distant metastasis	5 (11.1)	8 (14.3)	0.276
Relapse and metastasis	6 (13.3)	10 (17.8)	0.091

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test.

两组差异无统计学意义。在I级过敏反应发生方面,两组差异有统计学意义( $P=0.037$ ),说明PLD组过敏反应发生率较表柔比星组较高。

## 讨 论

传统蒽环类药物可抑制RNA和DNA的合成,抗癌谱比较广,细胞毒性作用较强。在临床使用过程中,传统蒽环类药物骨髓抑制、消化道反应、脱发、口腔炎、心脏损害等不良反应较大。且其剂量与疗效和不良反应呈正比。有研究发现使用低剂量蒽环类药物就可能引起心脏损害<sup>[9]</sup>。当多柔比星累积剂量达到50 mg/m<sup>2</sup>时,心脏出现左心室功能障碍。首次使用蒽环类药物就有可能出现,逐渐加重,且损害不可逆转。

PLD为聚乙二醇脂质体包裹阿霉素,加载脂质体后,与传统剂型相比,具有许多独特的优点,例如可提高药物缓释作用、靶向更集中及生物利用度较高,且能减轻心脏损害和减少骨髓抑制等不良反应的发生<sup>[10]</sup>。前期研究主要针对PLD在三阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌以及新辅助化疗、晚期乳腺癌方面的应用。Meta分析表明<sup>[2]</sup>:与传统阿霉素治疗相比,基于脂质体阿霉素化疗的患者无进展生存



表5 两组HER-2阴性乳腺癌患者不良反应发生率比较

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups of HER-2 negative breast cancer patients

Adverse reactions	0	$P^a$	I - II	$P^a$	III - IV	$P^a$
Hair loss ( $n$ )		<b>0.000</b>		<b>0.033</b>		<b>0.004</b>
PLD	121		50		4	
Epirubicin	77		99		17	
Nausea and vomiting ( $n$ )		<b>0.001</b>		<b>0.028</b>		<b>0.047</b>
PLD	103		50		22	
Epirubicin	50		86		57	
Agranulocytosis ( $n$ )		0.066		0.122		0.872
PLD	43		94		38	
Epirubicin	29		110		54	
Anemia ( $n$ )		0.078		0.832		0.058
PLD	123		42		10	
Epirubicin	118		58		17	
Low platelets ( $n$ )		0.447		0.759		—
PLD	162		13		0	
Epirubicin	179		14		0	
Fever ( $n$ )		0.644		0.725		—
PLD	161		14		0	
Epirubicin	176		17		0	
Allergy ( $n$ )		0.079		<b>0.037</b>		0.063
PLD	160		14		1	
Epirubicin	192		1		0	
Liver damage ( $n$ )		0.687		0.891		—
PLD	157		18		0	
Epirubicin	161		32		0	
Hand-foot syndrome ( $n$ )		<b>0.000</b>		<b>0.000</b>		<b>0.001</b>
PLD	94		78		3	
Epirubicin	186		7		0	
Arrhythmia ( $n$ )						
PLD	142	0.387	24	<b>0.039</b>	9	0.255
Epirubicin	133		45		15	

<sup>a</sup> $\chi^2$  test.

期有所改善,但差异无统计学意义( $P=0.12$ ),而总生存期的差异也无统计学意义( $P=0.93$ )。另一项Meta分析基于11项临床前研究,比较了PLD和阿霉素在带瘤小鼠中的功效<sup>[11]</sup>。动物研究显示,与传统阿霉素比较,经PLD治疗的小鼠存活率显著提高( $HR=0.39$ ;95%CI:0.27~0.56),但临床结果分析显示PLD无任何疗效优势。为什么载体介导的化学疗法的药理学优势不能转化为增强的临床功效,载体介导的药物全部临床潜力仍有待实现。

本研究分为PLD组和表柔比星组,比较两组在HER-2阴性乳腺癌患者术后辅助化疗中的疗效和

不良反应。两组一般资料上差异无统计学意义,具有很好的可比性。本研究表明,PLD组在术后DFS、复发及转移率方面疗效与表柔比星组相当。同时本研究表明,PLD组在脱发、恶心呕吐和心肌损害等不良反应方面优于表柔比星组。这与前期研究结果类似<sup>[12-13]</sup>。研究表明经脂质体包裹后,粒径大小约为80~100 nm,无法进入正常的组织(血管内皮细胞间隙 $\leq 40$  nm),如心脏和胃肠道<sup>[14]</sup>。传统蒽环类药物化疗可表现为左心室射血分数下降、充血性心力衰竭、心肌病及心律失常,是发生心脏疾病的最高危险因素,心脏毒性呈进行性加重,且不可逆,目前尚无有效救治手段。初期可能无明显症状,但通常在治疗结束5~10年后显现<sup>[15]</sup>。一项Meta分析纳入1979—2011年的18项研究49 017例癌症报告中,22 815例接受过传统蒽环类药物治疗的患者,随访的中位时间为9年,接受传统蒽环类药物导致的心脏事件发生率为35.2%<sup>[16]</sup>。此外,无症状的心脏疾病更为普遍,在接受基于传统蒽环类药物治疗方案的乳腺癌患者中,约50%的患者发生心脏超声异常<sup>[17]</sup>。与传统多柔比星相比,PLD在心脏中的浓度降低了24%<sup>[18]</sup>。欧洲心脏病学会年会)指出<sup>[19]</sup>:PLD高累积剂量时心脏毒性发生率依然较低,仅为2%。

本研究表明,PLD组的手足综合征发生率要高于表柔比星组。PLD组的过敏反应发生率也较表柔比星组有轻度增高。在既往PLD使用报道里有类似情况<sup>[20-21]</sup>。有研究发现,因PLD为缓释剂型,清除半衰期长,因此药物释放到肿瘤或其他组织速率减慢,且存留时间长<sup>[9]</sup>。手掌、足底以及反复摩擦部位或有外伤的区域富含毛细血管网,其真皮增厚,血流量增加,导致PLD易于集中在以上部位真皮层引发手足综合征。其临床主要症状为趾端麻木、疼痛,皮肤肿胀或红斑,严重者发展至脱屑、溃疡和疼痛。PLD引起的手足综合征一般在治疗6周或更长时间出现,其与使用剂量和使用方法有关。本研究中PLD组出现Ⅲ度以上手足综合征3例(1.7%),平均累计剂量为61.7 mg/m<sup>2</sup>,平均缓解时间为12天,1例患者因此而改变化疗方案。使用PLD引发的手足综合征是可以通过早期预防、调整使用剂量、及时药物治疗得到很好的控制,极少数严重的患者可能需要暂停PLD。

综上所述,PLD在HER-2阴性乳腺癌患者术后

辅助化疗上疗效与传统表柔比星相当,而在脱发、恶心呕吐和心脏毒性等不良反应上优于表柔比星,安全性较好,临床应用须注意手足综合征的发生。进一步研究需要更多前瞻性大样本数据。

**作者贡献声明** 周竹超 论文构思和撰写,数据采集。曹玉雪 患者随访,数据整理,统计分析。邬剑华 研究设计和修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] BATIST G, HARRIS L, AZARNIA N, *et al.* Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of non-pegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin: results of a retrospective analysis [J]. *Anticancer Drugs*, 2006(17):587-595.
- [2] XING M, YAN F, YU S, *et al.* Efficacy and cardiotoxicity of liposomal doxorubicin-based chemotherapy in advanced breast cancer: a meta-analysis of ten randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133569.
- [3] BARBOSA JA, KOWAL A, ONAL B, *et al.* Comparative evaluation of the resolution of hydronephrosis in children who underwent open and robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty [J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9(2):199-205.
- [4] 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.
- [5] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(1):1134-1150.
- [6] 刘裔莎, 魏兵, 杨雯娟, 等. 美国癌症联合会乳腺癌分期(第七版)简介 [J]. *中华病理学杂志*, 2010, 39(11):787-790.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8):609-680.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9):692-754.
- [9] 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3):110-112.
- [10] 谢雨礼, 苏红. 抗肿瘤药物多柔比星脂质体 [J]. *药学与临床*, 2010, 18(2):107-111.
- [11] PETERSEN GH, ALZGHARI SK, CHEE W, *et al.* Meta-analysis of clinical and preclinical studies comparing the anticancer efficacy of liposomal versus conventional non-liposomal doxorubicin. [J]. *J Control Release*, 2016, 232:255-264.
- [12] LU YC, OU-YANG FU, HSIEH CM, *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy for stage I-III operable breast cancer [J]. *In Vivo*, 2016, 30(2):159-163.
- [13] LIEN MY, LIU LC, WANG HC. Safety and efficacy of pegylated liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in patients with stage I-III triple-negative breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12):7319-7326.
- [14] GREEN AE, ROSE PG. Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer [J]. *Int J Nanomed*, 2006, 1(3):229-239.
- [15] 马军, 朱军, 石远凯, 等. 脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤的中国专家共识(2019年) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(5):445-453.
- [16] LOTRIONTE M, BIONDI ZG, ABBATE A, *et al.* Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardio toxicity [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12):1980-1984.
- [17] ANDEERS CK, ZAGAR TM, CAREY LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(4):737-749.
- [18] VAIL DM, AMANTEA MA, COLBERN GT, *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin: proof of principle using preclinical animal models and pharmacokinetic studies [J]. *Semin Oncol*, 2004, 31(6 Suppl 13):16-35.
- [19] ZAMORANO JL, LANCELOTTI P, RODRIGUEZ MD, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36):2768-2801.
- [20] FANG QF, QIU YH, YANG GN. Clinical observation of pegylated liposomal doxorubicin in combined chemotherapy of advanced cancers [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2011, 28(6):575-578.
- [21] INGEN-HOUSZ-ORO S, PHAM-LEDARD A, BRICE P, *et al.* Immediate hypersensitivity reaction to pegylated liposomal doxorubicin: management and outcome in four patients [J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(3):271-274.

(收稿日期:2020-05-12; 编辑:段佳)