

· 药事管理 ·

氨柔比星用于小细胞肺癌二线治疗的荟萃分析

靳海潮¹, 邢方凯¹, 陈涛¹, 吕文苓² (1. 烟台 71571 部队, 山东 烟台 265500; 2. 烟台毓璜顶医院妇产科, 山东 烟台 265000)

[摘要] **目的** 系统评价氨柔比星治疗小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 的疗效及安全性。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、CNKI 及 The Cochrane Library 等数据库, 收集有关氨柔比星治疗 SCLC 的研究; 主要结局指标包括总有效率 (overall response rate, ORR)、无进展生存率 (progression free survival, PFS)、总生存率 (overall survival, OS) 及不良事件。**结果** 共有 6 项研究纳入, 荟萃分析 (Meta 分析) 显示, 氨柔比星应用于 SCLC 二线治疗时的总有效率显著高于对照组 [RR 1.72, 95% CI (1.39, 2.14), $P=0.000$], 但总生存率 [HR 0.93, 95% CI (0.81, 1.07), $P=0.405$] 和无进展生存率 [HR 0.98, 95% CI (0.83, 1.17), $P=0.456$] 与对照组相比无明显差异。**结论** 氨柔比星治疗 SCLC 的总有效率高于对照组, 且 PFS 和 OS 与对照组相比无显著性差异 ($P=0.405$, $P=0.456$), 因此, 氨柔比星可作为 SCLC 的二线治疗药物。

[关键词] 氨柔比星; 小细胞肺癌; 化疗

[中图分类号] R95; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)01-0082-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.021

Amrubicin as second-line treatment for small-cell lung cancer: a Meta-analysis

JIN Haichao¹, XING Fangkai¹, CHEN Tao¹, LV Wenling² (1. The 71571 Unit of PLA, Yantai 265500, China; 2. The Gynecology & Obstetrics of Yuhuangding Hospital, Yantai 265000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of amrubicin for small-cell lung cancer (SCLC). **Methods** PubMed, Embase, the Cochrane Library and CNKI were searched to collect amrubicin data in the treatment of SCLC. A Meta-analysis was performed over the published clinical trials. The efficacy and safety of amrubicin were evaluated based on overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR) and toxicity. **Results** Our analysis for 6 clinical trials indicated that amrubicin had significantly higher ORR than control group [RR 1.72, 95% CI (1.39, 2.14), $P=0.000$], the OS, PFS and toxicity were no-inferior to the control group ($P=0.405$, $P=0.456$). **Conclusion** Amrubicin can be considered as a good second-line treatment for relapsed SCLC.

[Key words] amrubicin; small-cell lung cancer; chemotherapy

小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 是肺癌常见的病理类型, 约占所有原发性支气管肺癌的 13% 左右, 几乎所有的 SCLC 患者均与吸烟有关。小细胞肺癌具有分化差、增殖快、倍增时间短和血行转移早等特点, 且预后较差。化疗是治疗小细胞肺癌的基石, 目前以铂类 (如顺铂和卡铂) 为基础的一线化疗方案已获得较高的缓解率; 但对于多数的局限期患者和几乎所有的广泛期患者而言, 一线治疗 1 年后均会出现肿瘤复发和病情进展^[1]。鉴于 SCLC 极易耐药和复发, SCLC 的二线治疗一直是研究的热点与难点^[2]。

氨柔比星是一种新型蒽环类嵌入式拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II) 抑制剂, 可以通过抑

制 Topo II 的活性, 导致 DNA 的断裂而抑制肿瘤细胞增殖。目前氨柔比星作为 SCLC 二线治疗的重要药物在日本得到广泛应用; 然而其疗效和安全性一直存在争议, 单一病例研究存在许多不可控的偏倚, 本文检索已发表的氨柔比星作为 SCLC 二线治疗的相关研究, 根据流行病学观察性研究的荟萃分析 (Meta 分析) 规范报告即 MOOSE 声明 (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology, MOOSE)^[3], 做一 Meta 分析, 进一步探讨氨柔比星作为 SCLC 二线治疗药物的疗效及安全性。

1 研究方法

1.1 检索策略 通过在 PubMed、EMBASE、CNKI 及 The Cochrane Library 等期刊数据库中检索发表的氨柔比星作为 SCLC 二线治疗的疗效及安全性研究。检索词: “second-line”, “small-cell lung

cancer”,“SCLC”,上述检索词用“or”连接,然后与“amrubicin”用“and”连接。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①截止到2015年5月发表的氨柔比星作为SCLC二线治疗的相关研究;②研究类型为队列研究;③经病理学或细胞学确诊为SCLC的患者,东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 分,血常规、肝肾功能及心电图等均未见明显异常;④结局指标为总有效率(overall response rate, ORR)、无进展生存率(progression free survival, PFS)、总生存率(overall survival, OS)及不良事件(adverse events, AE);⑤文献必须有样本的大小、95%可信区间;⑥数据的收集和分析方法必须符合统计学标准。

1.2.2 排除标准 ①动物实验或研究目的明显与上述标准不符的;②没有提供病例来源和对照组,与作者联系也无法得到原始数据的;③数据重复的文献,排除样本量较小或发表时间更早的研究。

1.3 质量评价及数据提取 研究检索、资料提取、质量评价由2人独立完成,质量评价根据研究类型选择不同的评价量表,其中RCT研究采用Co-

chrane 协作网偏倚风险评价表进行评价,若存在争议则通过讨论或邀请另一名仲裁者达成一致。资料提取的内容包括主要作者、发表年份、地区、对照组和病例组的病例数、检测方法等,并进一步分析各研究的偏倚等情况,排除偏倚较大的文献。

1.4 统计分析 Meta分析采用STATA 12.0软件,计算相对危险度(relative risk, RR)、危害比(hazard ratio, HR)及其95%CI。采用 I^2 检验判断各研究间的异质性, $I^2 > 50\%$ 认为差异有统计学意义。研究间具有统计学同质性时,采用固定效应模型合并分析;若存在统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析,并对纳入文献作敏感性分析及偏倚分析,寻找异质性来源。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到文献49篇,阅读题目及摘要,排除会议报告、综述、个案报告、指南、非队列研究、无原始数据、与研究无关、数据重复的文献,有31篇文献可能相关,阅读全文后有8项研究符合纳入标准。其中O'Brien等^[5]和Satouchi等^[6]研究为SCLC的一线治疗,剔除后共纳入6项研究,见表1。

表1 纳入研究的基本特征

文献作者	发表年份	临床分期	病例数(人)	治疗方案		国家	患者平均年龄(岁)
				氨柔比星组	对照组		
Sekine I ^[7]	2014	III	62	氨柔比星	卡铂+依托泊苷	日本	76
Wakuda K ^[8]	2015	II	40	顺铂+氨柔比星	顺铂+依托泊苷/伊立替康	日本	65.5
Inoue A ^[9]	2008	II	59	氨柔比星	托泊替康	日本	70
Inoue A ^[10]	2015	II	57	氨柔比星	顺铂+依托泊苷托	日本	64
Jotte R ^[11]	2011	II	76	氨柔比星	托泊替康	美国	63
von Pawel J ^[12]	2014	III	637	氨柔比星	托泊替康	德国、加拿大、美国	62

	Wakuda K 2015	von Pawel J 2014	Sekine I 2014	Jotte R 2011	Inoue A 2015	Inoue A 2008
随机序列生成(选择偏倚)	+	+	+	+	+	+
隐匿分组(选择偏倚)	+	+	+	+	+	+
研究对象与实施者是否盲法(实施偏倚)	+	+	+	+	+	+
结果测量者是否盲法(测量偏倚)	+	+	+	+	+	+
未完成结果数据(失访偏倚)	+	+	+	+	+	+
选择性报告(报告偏倚)	+	+	+	+	+	+
其他偏倚	+	+	+	+	+	+

图1 Cochrane 协作网偏倚风险评价表

2.2 总有效率 被纳入的6个研究存在低度统计

学异质性($I^2 = 29.3\%$),采用固定效应模型进行合并分析。研究共纳入氨柔比星组患者583例,对照组患者384例,氨柔比星组和对照组的ORR分别为36.9%(215/583)和23.6%(82/384),氨柔比星组ORR显著高于对照组[RR 1.72, 95% CI(1.39, 2.14), $P = 0.000$],见图2。

2.3 总生存率 被纳入的6个研究存在低度统计学异质性($I^2 = 1.8\%$),采用固定效应模型进行合并分析。结果表明,氨柔比星组OS与对照组相比无显著性差异[HR 0.93, 95% CI(0.81, 1.07), $P = 0.405$],见图3。

2.4 无进展生存率 被纳入的6个研究无统计学异质性($I^2 = 0.0\%$),采用固定效应模型进行合并分析。结果表明,氨柔比星组PFS与对照组相比无显

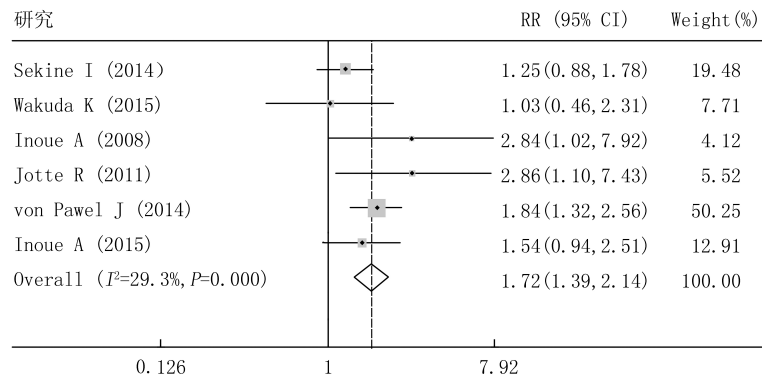


图2 氨柔比星组与对照组间总有效率比较

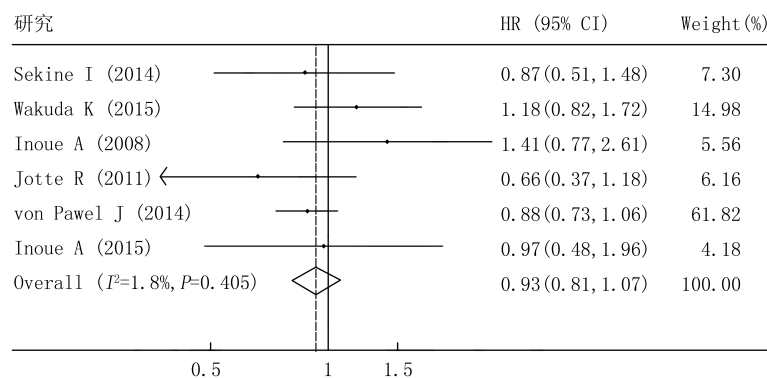


图3 氨柔比星组与对照组间总生存率的比较

著性差异 [HR 0.98, 95% CI (0.83, 1.17), $P=0.456$], 见图 4。

2.5 不良事件 被纳入的 6 项研究中有 5 项涉及治疗中出现不良事件, 其中以 3 级以上血液学毒性最为显著。5 项研究存在统计学异质性 ($I^2=76.0\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。结果表明, 氨柔比星组 3 级以上血液学毒性与对照组之间无显著性差异 [RR 0.92, 95% CI (0.82, 1.02), $P=0.064$], 见图 5。

2.6 发表偏倚分析 对 Meta 分析纳入的研究进行发表偏倚分析 (图 6), Begg 秩相关检验 (Begg's

Rank Method) 结果为 $P=0.596 > 0.05$, Egger's 检验结果为 $P=0.129 > 0.05$, 漏斗图显示研究分布对称, 纳入文献不存在明显发表偏倚, 分析结果较为可靠。

3 讨论

氨柔比星作为一种新型蒽环类药物, 对肿瘤组织的选择性更强, 这就使得其在肿瘤原发病灶的集中治疗、损伤其他脏器的副作用方面较传统蒽环类药物存在明显优势^[14]。以上 Meta 分析显示, 氨柔比星应用于 SCLC 二线治疗时的总有效率显著高于

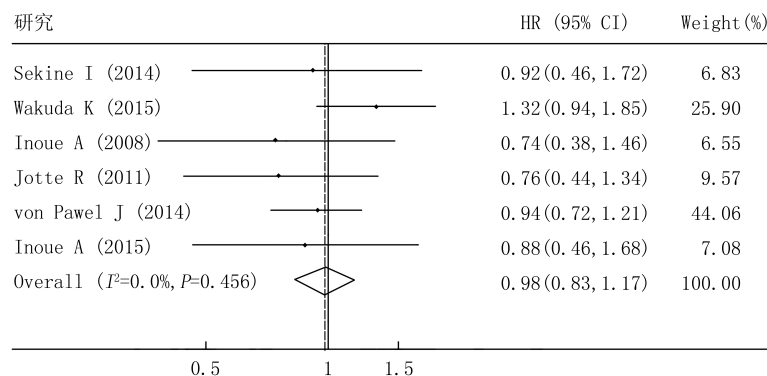


图4 氨柔比星组与对照组间无进展生存率的比较

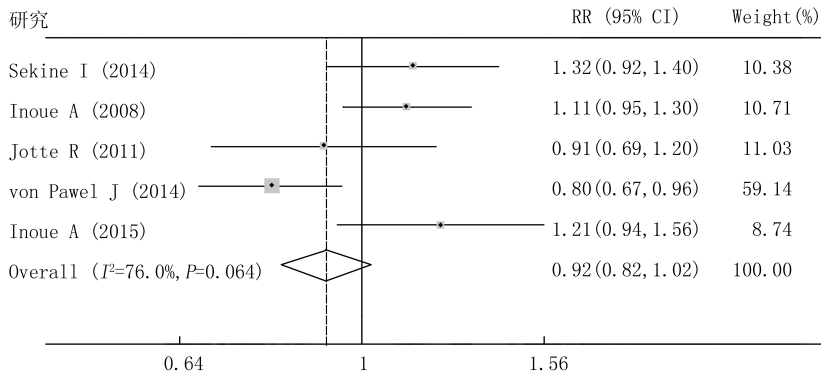


图5 氨柔比星组与对照组间血液学毒性(3级以上)的比较

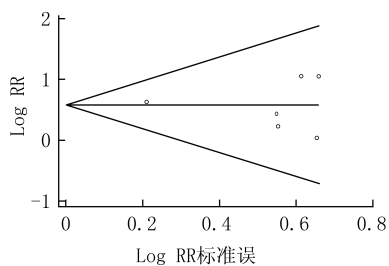


图6 氨柔比星用于SCLC二线治疗的Begg漏斗图

对照组(36.9% vs 23.6%),其在总生存率和无进展生存率方面与现有治疗方案无明显统计学差异。对患者进行亚组分析,SCLC一线治疗敏感的复发患者ORR和PFS获益显著,但OS显著获益不明显;化疗难治性患者的OS和ORR存在统计学边缘差异,而PFS无显著差异。出现上述现象的原因有:①一线治疗后复发的SCLC患者一般情况较差,尽管氨柔比星作为二线药物,其化疗敏感性较高,患者对应用氨柔比星时出现的副作用存在一定程度不耐受;②部分研究中化疗难治性患者^[9]对整体异质性和结果的影响较大,剔除化疗难治性患者后,OS和PFS均有明显改善。

此外,在不良反应(特别是血液学毒性)方面,氨柔比星与对照组没有统计学差异,但研究间存在统计学异质性。分析异质性来源,Jotte^[11]和 von Pawel^[12]的两项研究对异质性影响最大。上述两项研究病例均为白种人,其余研究的病例为日本人,人种间的差异可能是导致不良反应异质性的根源。这也可解释在日本人群中氨柔比星的疗效优于拓扑替康,并已经被日本厚生劳动省医药食品局批准为SCLC的二线药物。基因多态性是预测疗效的有效前瞻性生物标志,对氨柔比星代谢酶NQO1基因多态性的研究显示^[13],该基因表型与氨柔比星的疗效和耐受性之间没有相关性,这提示人种间不良反应

差异的来源可能非常广泛。发表偏倚分析显示,纳入研究间不存在明显的偏倚,分析结果较为可靠,故结论的准确性和可靠性较好。

综上所述,氨柔比星治疗SCLC的ORR较高,且PFS和OS与对照组间无明显统计学差异,特别是对于难治性患者的疗效较为肯定。氨柔比星作为SCLC的二线治疗药物,优于现有治疗方案,具有积极意义及良好的安全性,其在SCLC中的应用还需进一步验证。

【参考文献】

- [1] Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, et al. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(4):348-354.
- [2] Kim YH, Mishima M. Second-line chemotherapy for small-cell lung cancer (SCLC)[J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(2): 143-150.
- [3] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group[J]. JAMA, 2000, 283(15):2008-2012.
- [4] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.
- [5] O'Brien ME, Konopa K, Lorigan P, et al. Randomised phase II study of amrubicin as single agent or in combination with cisplatin versus cisplatin etoposide as first-line treatment in patients with extensive stage small cell lung cancer - EORTC 08062[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(15):2322-2330.
- [6] Satouchi M, Kotani Y, Shibata T, et al. Phase III study comparing amrubicin plus cisplatin with irinotecan plus cisplatin in the treatment of extensive-disease small-cell lung cancer: JCOG 0509[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(12):1262-1268.
- [7] Sekine I, Okamoto H, Horai T, et al. A randomized phase III study of single-agent amrubicin vs. carboplatin/etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(2):96-102.
- [8] Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, et al. Efficacy of rechal-

- lenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(1):28-32.
- [9] Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, *et al.* Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33):5401-5406.
- [10] Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, *et al.* Randomized phase II trial comparing amrubicin with re-challenge of platinum doublet in patients with sensitive-relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group trial 0702[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(1):61-65.
- [11] Jotte R, Conkling P, Reynolds C, *et al.* Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3):287-293.
- [12] von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, *et al.* Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35):4012-4019.
- [13] Tani N, Yabuki M, Komuro S, *et al.* Characterization of the enzymes involved in the *in vitro* metabolism of amrubicin hydrochloride[J]. *Xenobiotica*, 2005, 35(12):1121-1133.
- [收稿日期] 2016-03-07 [修回日期] 2016-07-18
[本文编辑] 顾文华

(上接第21页)

- [4] Maebashi K, Kudoh M, Nishiyama Y, *et al.* A novel mechanism of fluconazole resistance associated with fluconazole sequestration in *Candida albicans* isolates from a myelofibrosis patient[J]. *Microbiol Immunol*, 2002, 46(5): 317-326.
- [5] Jia XM, Wang Y, Jia Y, *et al.* RTA2 is involved in calcineurin-mediated azole resistance and sphingoid long-chain base release in *Candida albicans* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(1): 122-34.
- [6] Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Cantón E, *et al.* Emerging resistance to azoles and echinocandins: clinical relevance and laboratory detection[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2010, 4(3): 186-195.
- [7] Xia Lk, Idhayadhulla A, Lee YR, *et al.* Microwave-assisted synthesis of diverse pyrrolo [3,4-c]quinoline-1,3-diones and their antibacterial activities [J]. *ACS Comb Sci*, 2014, 16(7): 333-341.
- [8] Musiol R, Serda M, Hensel-Bielowka S, *et al.* Quinoline-based antifungals[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(18): 1960-1973.
- [9] Chen M, Chen H, Ma JW, *et al.* Synthesis and anticancer activity of novel quinoline-docetaxel analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(13): 2867-2870.
- [10] Musiol R. Quinoline-based HIV integrase inhibitors[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(10): 1835-1849.
- [11] Zuo R, Garrison AT, Basak A, *et al.* *In vitro* antifungal and antibiofilm activities of halogenated quinolone analogues against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(2): 208-211.
- [12] Vandekerckhove S, Herreweghe SV, Willems J, *et al.* Synthesis of functionalized 3-, 5-, 6-and 8-aminoquinolines via intermediate (3-pyrrolin-1-yl)- and (2-oxopyrrolidin-1-yl) quinolones and evaluation of their antiplasmodial and antifungal activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 92(6): 91-102.
- [13] Kouznetsov VV, Gómez CMM, Derita MG, *et al.* Synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinyl-vinyl substituted quinolines[J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(21): 6506-6512.
- [14] Vandekerckhove S, Tran HG, Desmet T, *et al.* Evaluation of (4-aminobutyloxy)quinolines as a novel class of antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(16): 4641-4643.
- [15] Mohammad AIC, Satyendra D, Apurba T, *et al.* Synthesis and antimicrobial screening of some novel substituted thiophenes[J]. *Hygeia*, 2012, 4(1): 112-118.
- [16] Scotti L, Scotti MT, Lima EO, *et al.* Experimental Methodologies and evaluations of computer-aided drug design methodologies applied to a series of 2-aminothiophene derivatives with antifungal activities[J]. *Molecules*, 2012, 17(3): 2298-2315.
- [17] Mabkhot YN, Kaal NA, Alterary S, *et al.* Synthesis, *In vitro* antibacterial, antifungal, and molecular modeling of potent anti-microbial agents with a combined pyrazole and thiophene pharmacophore[J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8712-8729.
- [18] Ajdacic V, Senerovic L, Vranic M, *et al.* Synthesis and evaluation of thiophene-based guanyldiazones (iminoguanidines) efficient against panel of voriconazole-resistant fungal isolates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(6): 1277-1291.
- [19] Guimarães GP, Reis MYFA, Silva DTC, *et al.* Antifungal activity of topical microemulsion containing a thiophene derivative[J]. *Braz J Microbiol*, 2014, 45(2): 545-550.
- [收稿日期] 2016-10-08 [修回日期] 2016-11-29
[本文编辑] 顾文华