

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200619.0959.004.html\(2020-06-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200619.0959.004.html(2020-06-19))

PD-1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌治疗的有效性和安全性的 meta 分析*

王丽亮, 金津, 杨洋, 姚璐, 李正翔, 袁恒杰[△]

(天津医科大学总医院药剂科 300052)

[摘要] **目的** 通过 meta 分析探讨 PD-1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗的有效性和安全性,为临床应用提供循证参考。**方法** 检索自建库起至 2019 年 7 月收录于 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库、CNKI 的文献,全面收集 PD-1 抑制剂(试验组)对比多西他赛(对照组)治疗晚期 NSCLC 的临床随机对照试验(RCT),对符合标准的文献进行资料提取,并采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 进行文献质量评价,采用 RevMan 5.3 软件对晚期 NSCLC 治疗的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、总体药物不良反应(ADR)发生率、3~5 级 ADR 发生率进行 meta 分析。**结果** 共纳入 4 个 RCT,包括 2 299 例晚期 NSCLC 患者。meta 分析结果显示:与对照组比较,试验组患者 OS[$HR=0.67, 95\%CI:0.61\sim0.74, P<0.01$]和 PFS[$HR=0.80, 95\%CI:0.73\sim0.88, P<0.01$]提高;试验组总体 ADR 发生率[$RR=0.77, 95\%CI:0.74\sim0.81, P<0.01$]和 3~5 级 ADR 发生率[$RR=0.25, 95\%CI(0.17, 0.39), P<0.01$]均明显低于对照组,差异有统计学意义。**结论** PD-1 抑制剂对晚期 NSCLC 患者治疗的有效性和安全性均优于多西他赛。

[关键词] 纳武单抗;帕博利珠单抗;多西他赛;肺肿瘤;随机对照试验

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3107-05

Efficacy and safety of PD-1 inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis*

WANG Liliang, JIN Jin, YANG Yang, YAO Lu, LI Zhengxiang, YUAN Hengjie[△]

(Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effectiveness and safety of PD-1 inhibitors in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide evidence-based references for clinical applications. **Methods** Retrieved the documents collected in the Cochrane Library, PubMed, Embase, Chinese Journal Full-text Database, VIP Database, Wanfang Database, CNKI from the establishment of the databases to July 2019. Randomized controlled trials (RCTs) about PD-1 inhibitors (the test group) compared with docetaxel (the control group) in treatment of advanced NSCLC were collected. Literatures that meet the criteria were extracted, extracted datas from the literatures that met the standard, and the Cochrane Systematic Review Manual 5.1.0 was used for quality evaluation of the literatures, the RevMan 5.3 software was used to perform meta-analysis on the overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall incidence adverse drug reaction (ADR), and incidence of grade 3 to 5 of ADR of the two groups. **Results** A total of 4 RCTs were included, including 2 299 patients with advanced NSCLC. Meta analysis results show that, compared with the control group, the overall survival [$HR=0.67, 95\%CI:0.61-0.74, P<0.01$] and PFS [$HR=0.80, 95\%CI:0.73-0.88, P<0.01$] in the test group were improve; the overall incidence of ADR [$HR=0.77, 95\%CI:0.74-0.81, P<0.01$] and grades 3 to 5 of ADR [$HR=0.25, 95\%CI:0.17-0.39, P<0.01$] in the test group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant. **Conclusion** PD-1 inhibitors are more effective and safer for patients with advanced NSCLC than docetaxel.

[Key words] nivolumab; pembrolizumab; docetaxel; lung neoplasms; randomized controlled trial

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第 1 位^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的 80%,其中约 75%的患者发现时已处于中晚期,5 年生存率很低。NSCLC 包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌、大细胞癌,与小细胞肺癌相比其癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚^[2]。现有的治疗方法,包括抗肿瘤药物、放疗和根据肿瘤分期进行的外科手术、组织病理学的变异和治疗等,提高了患者的生存率。然而,在相当大比例的病例中,尽管进行了积极的治疗,肺癌仍在进展,并迅速导致死亡^[3]。因此,在这种情况下,更加需要针对其致病途径的新治疗方法,以彻底治疗晚期 NSCLC,降低病死率。

近年,免疫治疗药物陆续上市,为晚期 NSCLC 的治疗提供了新的选择。肿瘤微环境会诱导浸润的 T 细胞高表达程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1),PD-1 可以抑制 T 细胞的激活。肿瘤细胞高表达 PD-1 的配体 PD-L1 和 PD-L2,导致肿瘤微环境中 PD-1 通路持续激活,T 细胞功能被抑制,无法杀伤肿瘤细胞。PD-1 抗体可以阻断这一通路,部分恢复 T 细胞的功能,使这些细胞能够继续杀伤肿瘤细胞^[4]。美国 NCCN 肺癌指南中多次推荐 PD-1 抑制剂作为治疗晚期 NSCLC 的一线药物。但是,由于 PD-1 抑制剂纳武单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)在国内 2018 年才被批准上市,在临床上应用的有效性和安全性的数据非常匮乏。迄今为止,在国内外的文献中尚无以 PD-1 抑制剂单独作为试验组,比较治疗晚期 NSCLC 的疗效与安全性的 meta 分析。本 meta 分析选择临床上以多西他赛治疗晚期 NSCLC 的病例作为对照组,对 PD-1 抑制剂(纳武单抗、帕博利珠单抗)及多西他赛在治疗晚期 NSCLC 的有效性与安全性进行比较。

1 资料与方法

1.1 检索策略

通过计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库和 CNKI,检索时间为各数据库建库至 2019 年 7 月。中文检索词包括纳武单抗、帕博利珠单抗、多西他赛、肺癌、随机和对照等;英文检索词包括 nivolumab、pembrolizumab、docetaxel、lung cancer、randomized、controlled 等。语言限制中文、英文,发展状态无限制。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准,(1)研究类型:临床随机对照试验(randomize controlled trial, RCT)。(2)研究对象:经病理或细胞学检查确诊为晚期 NSCLC 的患者,患者性别和年龄不限。(3)干预措施:试验组采用纳武单抗或

帕博利珠单抗静脉注射治疗;对照组采用多西他赛静脉注射治疗。(4)结局指标:①总生存期(overall survival, OS);②无进展生存期(progression-free survival, PFS);③总体药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率;④3~5 级 ADR 发生率。排除标准,(1)先后采用 PD-1 抑制剂和多西他赛进行治疗;(2)文献研究对象为动物;(3)文献基本资料不完全,且与作者联系又未获得回复;(4)非 RCT;(5)重复发表的文献。

1.3 文献筛选、数据提取

由两位研究者分别阅读所获文献全文,确定是否符合纳入标准,若有分歧,可通过与第三位研究者讨论决定是否纳入。两位研究者使用统一的提取表,独立提取数据,交叉核对纳入试验结果,依据提取表获得以下内容:一般资料,如文章题目、作者姓名、发表年份及文献来源等;方法特征,如研究对象的基本情况、基线资料是否可比、干预措施、随机方法、分配隐藏及盲法等;测量指标及结局等。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 偏倚风险评价工具进行评价,共包括 6 个方面:(1)随机方法;(2)分配隐藏;(3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;(4)结果数据完整性,包括干预前基线资料测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况及是否对失访原因加以说明;(5)选择性报告研究结果,即对于安全性问题、阴性结果是否进行报道;(6)其他偏倚来源,包括试验早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述 6 项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧根据第三方意见达成一致。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.3 软件进行 meta 分析。OS 及 PFS 采用风险比(hazard ratio, HR)及 95%可信区间(95%CI)为效应分析统计量,二分类变量结果采用相对危险度(risk ratio, RR)表示效应分析统计量,区间估计均采用 95%CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验对纳入研究结果进行异质性检验,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,认为各合并研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 meta 分析;否则采用随机效应模型进行 meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索共得到 82 篇相关文献,利用 Endnote 软件剔除重复文献,剩余 51 篇文献;阅读文献题目和摘要,排除动物实验、个案报道和非 RCT 等研究,初筛

后纳入 10 篇文献；进一步阅读全文，依据文献的纳入和排除标准进行筛选，最终 4 篇文献^[5-8]纳入 meta 分析。具体的筛选流程见图 1。

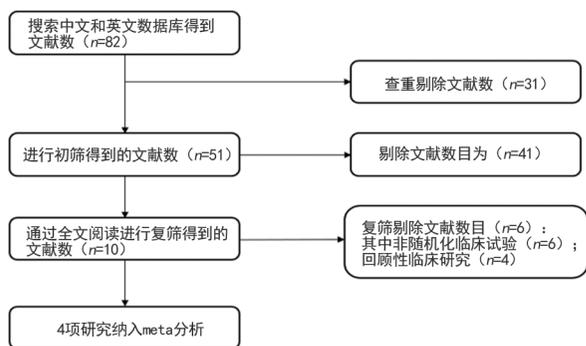


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征及方法学评价

4 项^[5-8]临床研究共纳入了 2 299 例晚期 NSCLC 患者，其中试验组 1 437 例、对照组 862 例。4 项研究，试验组采用纳武单抗或帕博利珠单抗静脉注射治疗，对照组多西他赛采用静脉注射治疗。4 项研究均为 RCT，其中 1 项^[8]研究按照地域进行随机分组、2 项^[5-6]研究按照计算机交互语音应答系统进行随机分

组，1 项^[7]研究未说明分组方法，具体的文献质量情况如图 2 所示。所有试验均报道了两组基线资料，具有可比性，详细的基本特征见表 1。

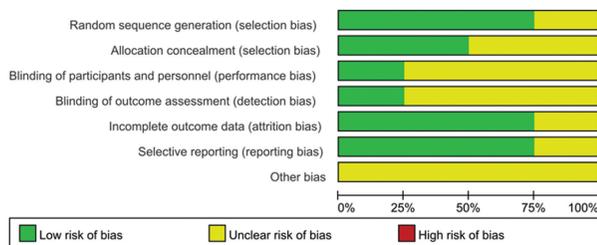


图 2 纳入研究偏倚风险图

2.3 meta 分析

2.3.1 OS

纳入的 4 项^[5-8]研究均报道了 OS 情况。HERBST 等^[7]的研究涉及 2 mg、10 mg 两个亚组，故分别计算。各研究结果间异质性差异无统计学意义 ($I^2=0, P=0.65$)，故采用固定效应模型进行统计学分析。meta 分析结果显示，试验组在提高 NSCLC 患者 OS 上明显优于对照组，差异有统计学意义 [$HR=0.67, 95\%CI: 0.61\sim0.74, P<0.01$]，见图 3。

表 1 纳入研究的基本信息

文献及发表年献	T/C(n)	治疗方法		疗程 (月)	结局 指标	基线 是否可比
		试验组	对照组			
BORGHAEI 等 ^[5] 2015	292/290	纳武单抗静脉注射每 2 周 1 次, 3 mg/kg	多西他赛静脉输注每 3 周 1 次, 75 mg/m ²	13	①③④	可比
WU 等 ^[6] 2019	338/166	纳武单抗静脉注射每 2 周 1 次, 3 mg/kg	多西他赛静脉输注每 3 周 1 次, 75 mg/m ²	11	①②③④	可比
HERBST 等 ^[7] 2016	346/172	帕博利珠单抗静脉注射每 3 周 1 次, 10 mg/kg	多西他赛静脉输注每 3 周 1 次, 75 mg/m ²	19	①②③④	可比
HERBST 等 ^[7] 2016	344/171	帕博利珠单抗静脉注射每 3 周 1 次, 2 mg/kg	多西他赛静脉输注每 3 周 1 次, 75 mg/m ²	19	①②③④	可比
BRAHMER 等 ^[8] 2015	135/137	纳武单抗静脉注射每 2 周 1 次, 3 mg/kg	多西他赛静脉输注每 3 周 1 次, 75 mg/m ²	14	①②③④	可比

T: 试验组; C: 对照组; ①: OS; ②: PFS; ③: 总体 ADR 发生率; ④: 3~5 级 ADR 发生率。

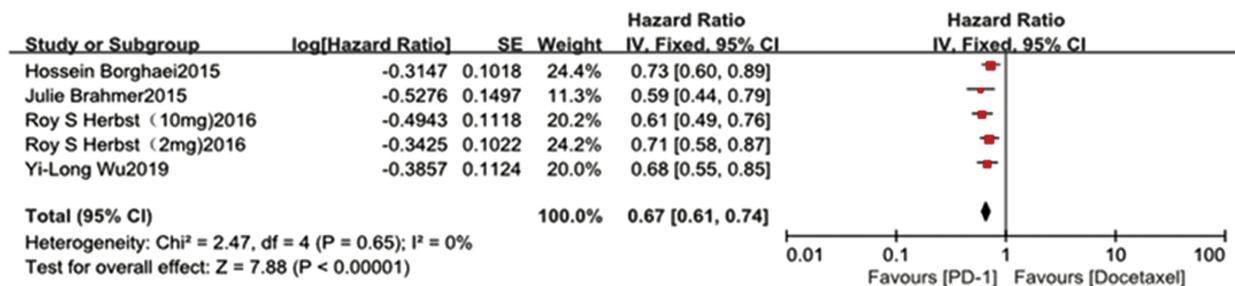


图 3 试验组与对照组 OS 的 meta 分析

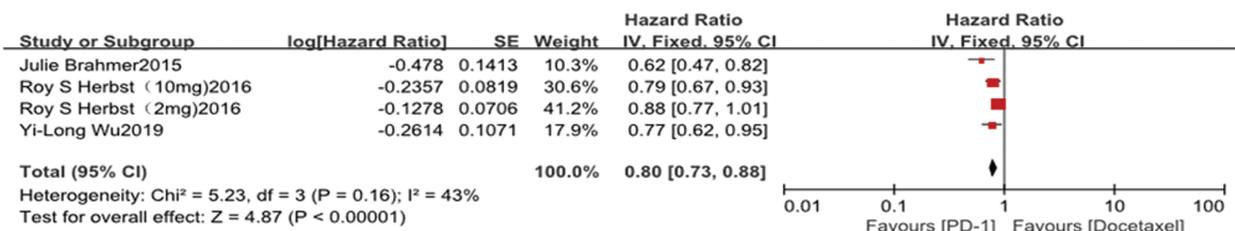


图 4 试验组与对照组 PFS 的 meta 分析

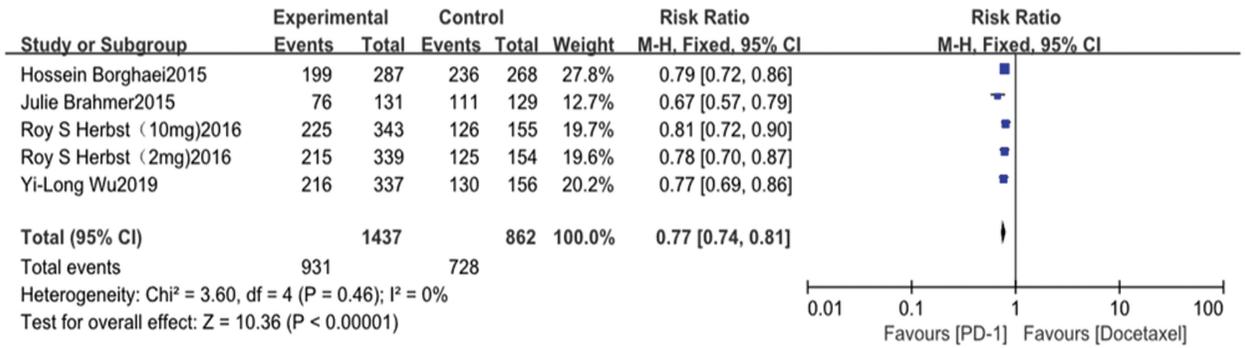


图5 试验组与对照组总体 ADR 发生率的 meta 分析

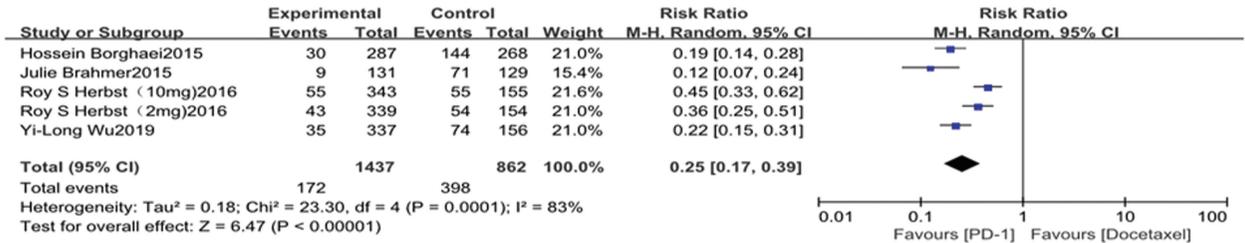


图6 试验组与对照组 3~5 级 ADR 发生率的 meta 分析

2.3.2 PFS

纳入的 3 项^[5-7] 研究报道了 PFS 情况。HERBST 等^[7] 的研究涉及 2 mg、10 mg 两个亚组,故分别计算。各研究结果间异质性差异无统计学意义 ($I^2 = 43\%$, $P = 0.16$),故采用固定效应模型进行统计学分析。meta 分析结果显示,试验组在提高 PFS 上明显优于对照组,差异有统计学意义 [$HR = 0.80$, $95\% CI: 0.73 \sim 0.88$, $P < 0.01$],见图 4。

2.3.3 总体 ADR 发生率

纳入的 4 项^[5-8] 研究均报道了总体 ADR 发生率。HERBST 等^[7] 的研究涉及 2 mg、10 mg 两个亚组,故分别计算。各研究结果间异质性差异无统计学意义 ($I^2 = 0$, $P = 0.46$),故采用固定效应模型进行统计学分析。meta 分析结果显示,试验组总体 ADR 发生率明显低于对照组,差异有统计学意义 [$RR = 0.77$, $95\% CI: 0.74 \sim 0.81$, $P < 0.01$],见图 5。

2.3.4 3~5 级 ADR 发生率

纳入的 4 项^[5-8] 研究报道了 3~5 级 ADR 发生率。HERBST 等^[7] 的研究涉及 2 mg、10 mg 两个亚组,故分别计算。各研究结果间异质性差异有统计学意义 ($I^2 = 83\%$, $P = 0.00$),故采用随机效应模型进行统计学分析。meta 分析结果显示,试验组 3~5 级 ADR 发生率明显低于对照组,差异有统计学意义 [$RR = 0.25$, $95\% CI: 0.17 \sim 0.39$, $P < 0.01$],见图 6。

2.3.6 敏感性分析

对各指标的合并结果进行敏感性分析,逐一剔除文献后,总结果变化不大,故认为结果较稳健。

3 讨论

时至今日,肺癌仍然是全世界癌症相关死亡的主

要原因。大约 25%~30% 的患者被诊断为局部晚期 NSCLC^[9-10]。在传统的治疗方案下,只有 15%~20% 的晚期 NSCLC 患者能够活过 5 年^[11-12]。在过去的 20~30 年中,人们尝试了各种改善晚期 NSCLC 患者生存期的方法,包括增加辐射剂量、研发新的细胞毒性药物或研制改善局部的靶向制剂等,但是这些方法对于延长患者生存期效果并不理想^[13]。直到免疫疗法 PD-1 抑制剂的出现,为治疗晚期癌症开辟了新的道路^[14]。本文将最能评价抗癌药物治疗效果的 OS 和 PFS 选为结局指标,以期用最直观的方式评价 PD-1 抑制剂的有效性。

本研究以来自 4 个 RCT 的 2 299 例晚期 NSCLC 患者为基础,对 PD-1 抑制剂和多西他赛治疗晚期 NSCLC 的有效性和安全性进行比较。本研究结果表明,试验组在提高 OS、PFS 上明显优于对照组。OS 指从随机化开始至(因任何原因)死亡的时间,提高 OS 是医生和患者治疗的共同目标,也是临床上评定抗肿瘤药物疗效的金标准。而 PFS 指从随机化开始到肿瘤发生(任何方面)进展或(因任何原因)死亡之间的时间,在一定程度上反映了患者患病后的生存质量,也是当今社会医生和患者越来越看重的。可见试验组比对照组对治疗晚期 NSCLC 更有效。

本研究对两组药物治疗后总体 ADR 发生率进行了比较,主要包括疲劳、腹泻、瘙痒、皮疹、恶心等,结果显示,试验组总体 ADR 发生率明显低于对照组。对两组药物治疗后 3~5 级 ADR 发生率进行了比较,试验组 3~5 级 ADR 发生率明显低于对照组。3~5 级 ADR 危害极大,甚至可能导致患者死亡,如果出现这类不良反应,在临床上就会暂时停药或永久性停

药。可见试验组比对照组对治疗晚期 NSCLC 上更安全。

PD-1 抑制剂较多西他赛治疗晚期 NSCLC 更有效、更安全。本研究也有一定的局限性:(1)部分纳入分析的研究未描述随机方法;(2)部分纳入分析的研究未阐述分配隐藏方法,存在选择偏倚可能;(3)部分纳入分析的研究未描述盲法,存在实施偏倚可能;(4)纳入分析的研究项目较少、样本量较小。综上所述,本研究结论尚需严格设计的 RCT 进一步增加样本量,延长随访时间加以验证。

参考文献

- [1] 屈若祎,周宝森. 2004-2010 年中国肺癌死亡分布及趋势分析[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(6): 932-935.
- [2] 宋勇,杨雯. 2014 年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 10-15.
- [3] ULMEANU R, ANTOHE I, ANISIE E, et al. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer: an evaluation of a phase III study[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(2): 165-167.
- [4] 周辛波. 抗肿瘤药物—PD-1 抑制剂[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 92.
- [5] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.
- [6] WU Y L, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5): 867-875.
- [7] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(127): 1540-1550.
- [8] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [9] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [10] CHEN V W, RUIZ B, HSIEH M C, et al. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from seer registries: Ajcc staging and collaborative stage data collection system [J]. Cancer, 2014, 120 Suppl 23(0 0): 3781-3792.
- [11] AUPÉRIN A, LE PÉCHOUX C, ROLLAND E, et al. meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2181-2190.
- [12] PARK K, AHN Y C, AHN J S, et al. A multinational phase III randomized trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small cell lung cancer (CCheIN) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15, S): 2660-2666.
- [13] JAIN N A, OTTERSON G A. Immunotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer: a review [J]. Drugs Context, 2019, 8: 212578.
- [14] HIDA T. Nivolumab for the treatment of Japanese patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer: a review of clinical trial evidence for efficacy and safety [J]. Ther Adv Respir Dis, 2018, 12: 1753466618801167.

(收稿日期: 2020-03-20 修回日期: 2020-05-11)