

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.014

抗程序性死亡因子及其配体单抗治疗晚期 非小细胞肺癌 Meta 分析

周俊翔, 蒋 刚[△], 蔡 红

(四川省肿瘤医院临床药学部·四川省癌症防治中心·电子科技大学医学院附属肿瘤医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 评价抗程序性死亡因子及其配体(PD-1/PD-L1)单抗对比化学治疗(简称化疗)晚期非小细胞肺癌的安全性和有效性。方法 计算机检索 Cochrane Library, PubMed, Embase 数据库, 对符合纳入标准的随机对照试验进行方法学质量评价, 采用 RevMan 5.3.5 版软件进行 Meta 分析。结果 纳入 6 个随机对照试验, 共 2 556 例患者。Meta 分析显示, 抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌所致肺炎[RR=4.34, 95% CI(2.09, 9.02), $P<0.0001$]、甲状腺功能减退[RR=15.83, 95% CI(5.77, 43.41), $P<0.0001$]、瘙痒[RR=5.74, 95% CI(2.14, 15.38), $P=0.0005$]等不良反应发生率高于化学治疗, 二线治疗中位总生存期[HR=0.68, 95% CI(0.61, 0.75), $P<0.0001$]、客观有效率[RR=1.81, 95% CI(1.40, 2.33), $P<0.0001$]均优于多西他赛单药。结论 抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌较化疗更安全, 且二线治疗疗效优于多西他赛, 一线单药治疗疗效尚待进一步研究。

关键词:程序性死亡因子; 抗程序性死亡因子配体; 化学治疗; 非小细胞肺癌; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)19-0045-05

Effect of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis

Zhou Junxiang, Jiang Gang, Cai Hong

(Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Cancer Hospital Affiliated to School of Medicine,
University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To evaluate the safety and effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 antibodies and chemotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC). **Methods** The Cochrane Library, PubMed and Embase databases were searched by the computer. The quality assessment of included studies were conducted according to the methods of Cochrane Collaboration. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3.5 software. **Results** Totally 6 RCTs involving 2 556 participants were included. The results of Meta-analysis showed that the incidence rate of pneumonia[RR=4.34, 95% CI(2.09, 9.02), $P<0.0001$], hypothyroidism[RR=15.83, 95% CI(5.77, 43.41), $P<0.0001$], pruritus[RR=5.74, 95% CI(2.14, 15.38), $P=0.0005$] and other adverse reactions in patients with advanced NSCLC treated with anti-PD-1/PD-L1 antibodies were higher than those treated with chemotherapy. The median overall survival time[HR=0.68, 95% CI(0.61, 0.75), $P<0.0001$] and objective response rate[RR=1.81, 95% CI(1.40, 2.33), $P<0.0001$] of anti-PD-1/PD-L1 antibodies were better than those of docetaxel. **Conclusion** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies were more safety than chemotherapy in the treatment of patients with advanced NSCLC, and the effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 antibodies is superior to that of docetaxel for second-line therapy, but the efficacy of first-line monotherapy remains to be further studied.

Key words: programmed death-1; anti-programmed death-ligand 1; chemotherapy; non-small-cell lung cancer; Meta-analysis

近年来,免疫治疗作为继手术、化学治疗(简称化疗)、放射治疗(简称放疗)及靶向治疗之后又一新的抗肿瘤治疗方法在国外进行了大量研究^[1],特别是在治疗非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)领域,细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡因子(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)是当前免疫治疗研究的热点^[2]。PD-1 在生理条件下通过 T 细胞受体 TCR 识别抗原,调节外周组织中 T 细胞的功能,调控机体对外来或自

身抗原的免疫应答反应,防止免疫相关疾病的发生,是一种重要的免疫抑制受体^[3]。PD-L1 在肿瘤组织中的表达高于正常组织,且在多数肿瘤细胞表面表达,当 PD-1 与 PD-L1 结合后,能抑制 T 细胞的增殖活化,促进肿瘤细胞生长^[4]。抗 PD-1/PD-L1 单抗药物 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂方案用于一线 NSCLC 的治疗客观有效率达 55%,显著高于传统第 3 代含铂双药化疗方案的有效率(25%~35%),已被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐用于肺腺癌的一线治疗^[5-6]。目前,已有许多关于抗 PD-1/PD-L1 单抗单

第一作者:周俊翔,男,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学、循证药学和药物经济学,(电子信箱)zhoujunxiang87@126.com。

[△]通信作者:蒋刚,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学和药事管理学,(电子信箱)jiang379@139.com。

药治疗 NSCLC 的临床研究。本研究中拟采用 Cochrane 系统评价方法就抗 PD-1/PD-L1 单抗对比化疗治疗晚期 NSCLC 的安全性和有效性进行评价,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

文献类型:随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文;无论是否采用盲法。

研究对象:Ⅲb期或Ⅳ期 NSCLC 患者;体力活动状态(PS)评分 ≤ 2 分;无论既往是否接受过化疗;无自身免疫系统疾病。

干预措施:采用抗 PD-1/PD-L1 单抗作为治疗组(T组),采用常规化疗作为对照组(C组),组间除干预措施不同外,其他治疗措施均应相同。

结局指标:主要结局指标为中位总生存期(mOS),次要结局指标为客观有效率(ORR)、不良反应(ADR)。

1.1.2 排除标准

综述;干预措施不符;非随机对照试验;非临床试验等。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane Library, PubMed, Embase, 检索时间均从建库至 2017 年 6 月。检索词:“PD-1”“PD-L1”“Nivolumab”“Pembrolizumab”“Atezolizumab”“Carcinoma, Non-Small-Cell Lung”“randomized controlled trial”及其同名异形词。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

由 2 名研究人员独立进行文献筛选和数据提取,并进行交叉核对,若遇分歧则通过求助第三方讨论解决。数据提取的内容包括受试人群的基线特征、干预措施、结局指标、方法学质量信息、研究结果。文献质量评价根据 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版^[7]进行,评价项目包括随机化、分配隐藏、研究者和受试者设盲、结果测量人员设盲、不完整资料说明、选择性报道结果、其他偏倚。

1.4 统计学处理

Meta 分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3.5 版软件完成。生存资料采用风险比(HR)和 95% 置信区间(CI)表示效应量大小,离散型变量采用相对危险度(RR)和 95% CI 表示效应量的大小。采用 χ^2 检验分析合并研究之间是否存在统计学异质性,检验水准定位 $\alpha = 0.10$ ^[8]。当 $P > 0.10$, $I^2 < 50\%$ 时,各研究间同质性较好,采用固定效应模型分析;当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ 时,各研究间异质性较大,分析异质性来源,如临床异质性或方法学异质性等,去除后异质性仍存在则采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 纳入研究特征及质量评价

共检出文献 476 篇,初筛出 21 篇,通过阅读全文后,最终纳入 6 篇^[9-14],均为英文文献,共 2 556 例患者。其中,4 个研究^[9-12]为晚期 NSCLC 二线治疗,2 个研究^[13-14]为一线治疗。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险见图 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	病例数(例)		干预措施		疗程 (周)	结局指标
	T 组	C 组	T 组	C 组		
Brahmer 等 ^[9]	135	137	Nivolumab 3 mg/kg, 每 2 周 1 次	多西他赛 75mg/m ² , 每 3 周 1 次	直到进展	①②③
Borghaei 等 ^[10]	292	290	Nivolumab 3 mg/kg, 每 2 周 1 次	多西他赛 75mg/m ² , 每 3 周 1 次	直到进展	①②③
Herbst 等 ^[11]	344	343	Pembrolizumab 2 mg/kg, 每 3 周 1 次	多西他赛 75mg/m ² , 每 3 周 1 次	104	①②③
Fehrenbacher 等 ^[12]	144	143	Atezolizumab 1 200 mg, 每 3 周 1 次	多西他赛 75mg/m ²	直到进展	①②③
Cabone 等 ^[13]	211	212	Nivolumab 3 mg/kg, 每 2 周 1 次	含铂双药化疗, 每 3 周 1 次	直到进展	①②③
Reck 等 ^[14]	154	151	Pembrolizumab 200 mg, 每 3 周 1 次	含铂双药化疗, 每 3 周 1 次	105	②③

注:T组为治疗组,C组为对照组;①为 mOS,②为 ORR,③为 ADR。

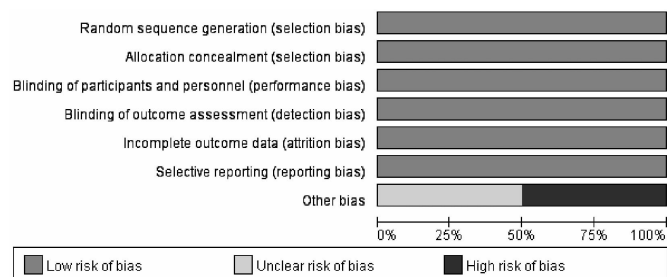


图 1 偏倚风险图

2.2 Meta 分析结果

中位总生存期:5 个研究^[9-13]共 2 251 例患者报道了 mOS,4 个研究^[9-12]比较了 PD-1/PD-L1 与多西他赛单药化疗,各研究之间无统计学异质性($P = 0.59$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,结果显示,抗 PD-1/PD-L1 单抗优于多西他赛单药化疗[$HR = 0.68$, 95% $CI(0.61, 0.75)$, $P < 0.000 01$],详见图 2。1 个研究^[13]报道 Nivolumab 和含铂双药化疗的 mOS,分别为 14.4 个

月和13.2个月,差异无统计学意义($P > 0.05$);1个研究^[14]因两组mOS均未达到,未报道结果。

客观有效率:5个研究^[9-11,13,14]共2269例患者报道了ORR,3个研究^[9-11]比较了抗PD-1/PD-L1单抗与多西他赛单药化疗,各研究间无统计学异质性($P = 0.53$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析,结果显示,抗PD-1/PD-L1单抗优于多西他赛单药化疗[$RR = 1.81$, 95% $CI(1.40, 2.33)$, $P < 0.00001$],详见图3。另外2个研究^[13-14]报道抗PD-1/PD-L1单抗和含铂双药化疗的ORR,但由于2个研究纳入的受试者PD-L1表达水平有差异,导致存在较大临床异质性($P = 0.0009$, $I^2 = 91\%$),Carbone等^[13]报道Nivolumab和含铂双药化疗的ORR分别为26%和33%($P > 0.05$),Reck等^[14]报道Pembrolizumab和含铂双药化疗的ORR分别为44.8%和27.8%。

不良反应:6个研究^[9-14]共2574例患者报道了ADR发生率,所有研究均报道了3级以上ADR,各研究间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 81\%$),采用随机效应模型分析,结果显示,抗PD-1/PD-L1单抗所致

3级以上ADR发生率低于化疗[$RR = 0.29$, 95% $CI(0.21, 0.41)$, $P < 0.00001$],详见图4。在所有ADR上抗PD-1/PD-L1单抗与化疗,其所致肺炎(4.28%比0.93%, $NNH = 30$),甲状腺功能减退(7.24%比0.35%, $NNH = 15$),瘙痒(6.46%比1.01%, $NNH = 19$)发生率高于化疗,而在疲劳、食欲下降、乏力、恶心、腹泻、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、脱发、黏膜炎、粒细胞缺乏伴发热的发生率低于化疗,两种方案所致发热、皮疹发生率相似。抗PD-1/PD-L1单抗与化疗的各类型ADR发生率见表2。

3 讨论

PD-1于1992年由Ishida等^[15]在程序性凋亡的T细胞杂交瘤中发现,是一种I型跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族B7-CD28中的一员,主要表达于活化的T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、单核细胞和间充质干细胞,参与自身免疫、肿瘤免疫的调节过程。1999年Dong等^[16]发现了人类B7共刺激分子(B7-H1)的T细胞调节功能,B7-H1与其受体PD-1的结合可在体外抑制T细胞的增殖和某些细胞因子的分泌,参与肿瘤免疫逃

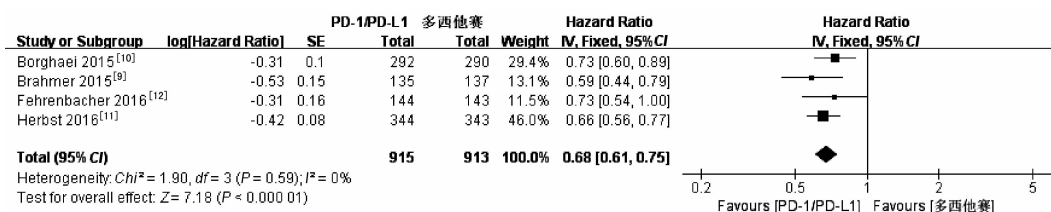


图2 中位总生存期的Meta分析

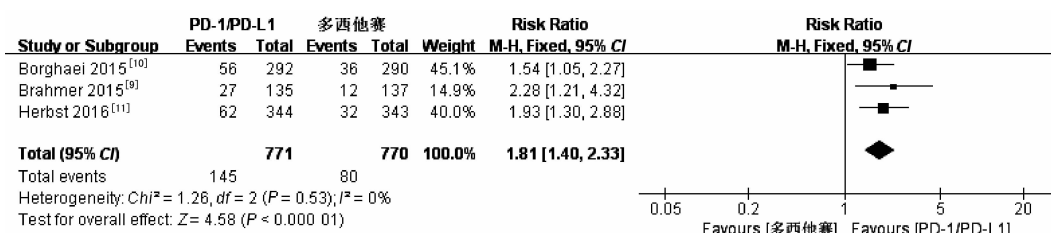


图3 客观有效率的Meta分析

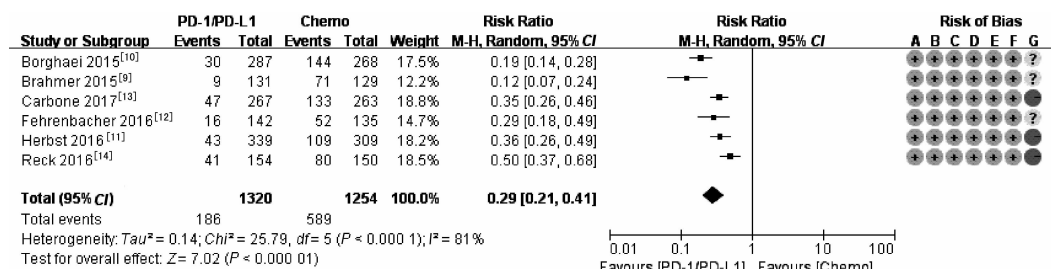


图4 不良反应的Meta分析

表2 抗PD-1/PD-L1单抗与化疗不良反应发生率比较

ADR 类型	研究数 (个)	发生率(%)		RR [95% CI]	P 值	ADR 类型	研究数 (个)	发生率(%)		RR [95% CI]	P 值
		T 组	C 组					T 组	C 组		
疲劳	6	16.21	30.22	0.54[0.47,0.63]	<0.000 01	发热	2	7.72	6.45	1.11[0.34,3.56]	0.86
食欲下降	6	12.20	19.86	0.62[0.44,0.87]	0.005	肺炎	4	4.28	0.93	4.34[2.09,9.02]	<0.000 1
乏力	5	6.78	13.22	0.52[0.40,0.68]	<0.000 01	皮疹	2	7.23	5.02	1.18[0.40,3.50]	0.76
恶心	6	11.06	29.82	0.38[0.26,0.57]	<0.000 01	脱发	3	0.53	27.9	0.02[0.01,0.06]	<0.000 01
腹泻	6	9.47	18.18	0.52[0.32,0.84]	0.008	黏膜炎	3	3.21	12.41	0.26[0.16,0.42]	<0.000 01
贫血	5	2.84	26.81	0.11[0.08,0.16]	<0.000 01	粒细胞缺乏伴发热	2	0	10.33	0.02[0.00,0.17]	0.000 2
血小板减少	2	0.48	13.32	0.04[0.01,0.16]	<0.000 01	甲状腺功能减退	4	7.24	0.35	15.83[5.77,43.41]	<0.000 01
中性粒细胞减少	5	0.34	22.43	0.02[0.01,0.05]	<0.000 01	瘙痒	2	6.46	1.01	5.74[2.14,15.38]	0.000 5

逸并在多种人类肿瘤组织中特异性表达。2000年 Freeman 等^[17]进一步证实 B7-H1 与 PD-1 相互作用,并将其命名为 PD-L1。在小鼠肿瘤模型 P815 发现,阻断 PD-1/PD-L1 通路,可显著减少活化的肿瘤反应性 T 细胞的凋亡,并抑制高度免疫原性的 B7-H1(+) 肿瘤生长^[18]。T 细胞表面受体 PD-1 与配体 PD-L1 结合后,招募蛋白酪氨酸磷酸酶 1(SHP1)和蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2),生成阻滞信号抑制下游效应 PI3K/Akt 通路的磷酸化及 mTOR 和 ERK2 的活化,使 T 细胞和 B 细胞的信号途径激活受到抑制,最终抑制淋巴细胞增殖及细胞因子的产生,并诱导淋巴细胞凋亡,从而抵抗淋巴细胞的杀伤作用,导致肿瘤发生免疫逃逸^[19]。

含铂双药化疗一直是晚期 NSCLC 的标准一线治疗,特别是针对非驱动基因的患者,虽然第 3 代含铂双药化疗方案的有效率低且毒副作用明显,但治疗方案一直未有突破。本 Meta 分析结果显示,在安全性方面,抗 PD-1/PD-L1 单抗所致疲劳、食欲下降、乏力、恶心、腹泻、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、脱发、黏膜炎、粒细胞缺乏伴发热的发生率低于化疗,免疫相关的肺炎、甲状腺功能减退、瘙痒发生率更高。有效性方面,PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 的患者使用 Nivolumab 3 mg/kg 对比含铂双药化疗一线治疗,mOS 和 ORR 两组均相似;PD-L1 表达水平 $\geq 50\%$ 的患者采用 Pembrolizumab 200 mg 对比含铂双药化疗一线治疗的 mOS 未达到,Reck 等^[14]报道 Pembrolizumab 显著延长患者无病进展生存期,次要终点 6 个月存活率 Pembrolizumab 高于含铂双药化疗;在二线化疗上,抗 PD-1/PD-L1 单抗在 mOS 和 ORR 上优于多西他赛单药化疗。

本研究共纳入 6 篇文献^[9-14],质量较高,均是国际多中心临床研究,虽均未描述是否对受试者和研究者设盲,但结果测量均采用第三方独立机构或中心实验室评估,存在选择性偏倚、实施偏倚风险较低;均对数据缺失情况进行了说明,损耗偏倚风险较低;均按计划书预设指标进行报道,报告偏倚风险较低;均由制药公司资助开展,其中 3 个研究^[11,13,14]对纳入人群 PD-L1 表达水

平进行了筛选,可能存在利益冲突等偏倚风险。

综上所述,抗 PD-1/PD-L1 单抗相对于传统化疗治疗晚期 NSCLC,可明显减少血液系统、消化系统等,但与免疫相关的肺炎、甲状腺功能减退、皮肤瘙痒则更多见;晚期 NSCLC 二线治疗抗 PD-1/PD-L1 单抗疗效优于多西他赛,一线单药治疗效果尚待更多高质量、多中心临床研究予以证实。

参考文献:

- [1] 秦虹,曾川,范卫东,等. 2016 年 ASCO 会议非小细胞肺癌免疫治疗的相关进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016,9(4): 464-466.
- [2] Hamanishi J, Mandai M, Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer[J]. Int Immunol, 2016,28(7): 339-348.
- [3] Berger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients[J]. Oncotarget, 2016,7(17): 24269-24283.
- [4] Wolchok JD, Chan TA. Cancer: Antitumour immunity gets a boost[J]. Nature, 2014,515 (7528): 496-498.
- [5] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. Lancet Oncol, 2016,17(11): 1497-1508.
- [6] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer Version 8. 2017[M/OL]. (2017-10-01) [2018-12-08]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [7] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0. The cochrane collaboration[DB/OL]. (2011-03-02) [2018-12-08]. <https://www.cochrane-handbook.org>.
- [8] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.0.0. The cochrane collaboration[DB/OL]. (2011-02-05) [2018-12-08]. <https://www.cochrane-handbook.org>.
- [9] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung