

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析

魏瑜, 张莉

引用本文:

魏瑜, 张莉. PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(05): 440-446.

WEI Yu, ZHANG Li. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitor Versus Chemotherapy in First-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(05): 440-446.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1190>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[PD-L1表达与结直肠癌预后及临床病理特征关系的Meta分析](#)

Prognostic and Clinicopathological Significance of PD-L1 Expression for Colorectal Cancer: A Meta-analysis  
肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1013-1021 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0363>

[肺腺癌组织中PD-L1表达与18F-FDG摄取的相关性](#)

Correlation Between PD-L1 Expression and 18F-FDG Uptake in Lung Adenocarcinoma  
肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 994-997 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0500>

[免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题](#)

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer  
肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

[选择性增加PTV单次剂量对食管癌患者预后的影响](#)

Effect of Selective Increase of Single Dose of PTV on Prognosis of Patients with Esophageal Cancer  
肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 463-469 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.2007>

[程序性死亡受体1和淋巴细胞激活基因3在食管胃交界部腺癌围手术期的表达及意义](#)

Expression of Programmed Cell Death 1 and Lymphocyte Activation Gene 3 in Perioperation of Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction and Related Significance  
肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 436-439 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1518>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1190

• 临床研究 •

# PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析

魏瑜, 张莉

**Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitor Versus Chemotherapy in First-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis**

WEI Yu, ZHANG Li

VIP Department of Internal Medicine, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding Author: ZHANG Li, E-mail: 18799131188@163.com

**Abstract: Objective** To review the effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor versus chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** Relevant literatures were searched through Web of Science database, ASCO meeting abstract, journals, etc. for meta-analysis. **Results** Totally 7 RCTs including 4101 patients were analyzed. The meta-analysis showed that compared with chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy significantly prolonged PFS ( $HR=0.59$ , 95% $CI$ : 0.59-0.70,  $P<0.00001$ ), OS ( $HR=0.65$ , 95% $CI$ : 0.65-0.92,  $P=0.02$ ) and ORR ( $RR=1.72$ , 95% $CI$ : 1.13-2.62,  $P=0.01$ ). Subgroup analysis showed PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy could significantly prolong PFS and OS, compared with chemotherapy. The higher PD-L1 expression was, the more significant the curative effect was. There was no statistical significance in prolonging PFS ( $HR=0.87$ , 95% $CI$ : 0.57-1.31,  $P=0.50$ ), OS ( $HR=0.82$ , 95% $CI$ : 0.65-1.03,  $P=0.09$ ) or increasing ORR ( $RR=1.12$ , 95% $CI$ : 0.55-2.28,  $P=0.76$ ) between single-agent PD-1/PD-L1 inhibitor and chemotherapy. Compared with chemotherapy, single-agent PD-1/PD-L1 inhibitor in the first-line treatment could significantly prolong the OS of advanced NSCLC patients with high PD-L1 expression. Grade 3-4 treatment-related adverse effect was not statistically significant different between PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy group and chemotherapy group ( $HR=1.09$ , 95% $CI$ : 0.99-1.20,  $P=0.09$ ), while that in single-agent PD-1/PD-L1 inhibitor group was lower ( $RR=0.43$ , 95% $CI$ : 0.36-0.52,  $P<0.00001$ ). **Conclusion** Compared with chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy in the first-line treatment on advanced NSCLC patients is more effective; single-agent PD-1/PD-L1 inhibitor should be used as the first-line treatment preferentially on advanced NSCLC patient with high PD-L1 expression.

**Key words:** PD-1/PD-L1 inhibitor; Chemotherapy; First-line treatment; Advanced non-small cell lung cancer; Meta analysis

**摘要: 目的** 系统评价PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性。**方法** 通过Web of science等国内外数据库, ASCO会议摘要及杂志筛选文献, 进行Meta分析。**结果** 纳入7项RCT研究, 4 101例患者, 荟萃分析显示抑制剂联合化疗对比化疗可显著延长患者的PFS ( $HR=0.59$ , 95% $CI$ : 0.50~0.70,  $P<0.00001$ )、OS ( $HR=0.65$ , 95% $CI$ : 0.46~0.92,  $P=0.02$ )及ORR ( $RR=1.72$ , 95% $CI$ : 1.13~2.62,  $P=0.01$ )。亚组分析显示, 抑制剂联合化疗可显著延长PFS及OS, 且PD-L1表达程度越高, 疗效获益越显著。而单药抑制剂对比化疗在延长晚期NSCLC患者的PFS ( $HR=0.87$ , 95% $CI$ : 0.57~1.31,  $P=0.50$ )、OS ( $HR=0.82$ , 95% $CI$ : 0.65~1.03,  $P=0.09$ )及提高ORR ( $RR=1.12$ , 95% $CI$ : 0.55~2.28,  $P=0.76$ )方面两组差异无统计学意义。与化疗相比, 单药抑制剂一线治疗PD-L1高表达的晚期NSCLC患者可显著延长OS, 但在延长PFS方面未见明显优势。与化疗组相比, 抑制剂联合化疗组3~4级不良反应发生率无明显改善 ( $HR=1.09$ , 95% $CI$ : 0.99~1.20,  $P=0.09$ ), 而单药PD-1/PD-L1抑制剂组3~4级不良反应发生率降低 ( $RR=0.43$ , 95% $CI$ : 0.36~0.52,  $P<0.00001$ )。**结论** PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗一线治疗晚期NSCLC患者疗效优于化疗方案; PD-L1高表达者单药PD-1/PD-L1抑制剂可作为一线治疗的优先选择, 且具有良好的安全性。

**关键词:** PD-1/PD-L1抑制剂; 化疗; 一线治疗; 晚期非小细胞肺癌; Meta分析

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2018-09-29; 修回日期: 2018-12-20

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院内科VIP

通信作者: 张莉, E-mail: 18799131188@163.com

作者简介: 魏瑜(1988-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事恶性肿瘤的个体化治疗工作

## 0 引言

肺癌是目前世界范围内最常见的恶性肿瘤,其中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占80%~85%<sup>[1]</sup>。其中有30%~40%的晚期NSCLC患者有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)驱动基因突变,可通过小分子靶向药物治疗获益,但仍有60%~70%晚期NSCLC无EGFR/ALK驱动基因突变,只能通过化疗来控制疾病进展<sup>[2-3]</sup>。然而化疗带来的生存获益有限,有Ⅲ期临床试验表明,晚期NSCLC接受以铂类为基础的一线化疗其中位无进展生存期为4~6月,平均总生存期为10~13月<sup>[4]</sup>。因此,我们需要探索新的且有效的一线治疗方案来改善晚期NSCLC患者的生存与预后。

近年来,晚期NSCLC患者的免疫治疗成为继分子靶向治疗之后的新热点,其中以程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)为靶点的免疫治疗药物如:派姆单抗(Pembrolizumab),纳武单抗(nivolumab)及阿特朱单抗(atezolizumab)已自2015年起经FDA批准用于晚期NSCLC的二线治疗,及PD-1/PD-L1表达阳性(TPS≥50%)且无EGFR、ALK等驱动基因突变的晚期NSCLC的一线治疗,并获得了良好的治疗效果<sup>[5]</sup>。但是PD-1/PD-L1抑制剂是否优于化疗一线治疗晚期NSCLC,目前国内外未见相关系统评价。本研究旨在系统评价PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期NSCLC的有效性及其安全性,以期为临床决策提供最佳循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索

联机检索Web of science、PubMed、The Cochrane Library、EMbase、CNKI和万方数据库,以及ASCO会议摘要内容、The New England Oncology、The Lancet Oncology、Journal of Clinical Oncology等杂志,从建库至2018年6月,以“Non-small cell lung cancer、Anti-PD-1、Anti-PD-L1、immunotherapy、Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、PD-1/PD-L1抑制剂、非小细胞肺癌、免疫治疗”为检索词,以不同组合进行文献检索及手工检索,并追踪纳入文献的参考文献,收集国内外发表的关于PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期NSCLC的临床随机对照试

验(randomized controlled trials, RCTs)。语种不限,当多篇报道相同时,只评估最新文献。

### 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 研究对象 (1)病理诊断为非小细胞肺癌;(2)TNM分期为ⅢB~Ⅳ期;(3)既往未接受过治疗的非小细胞肺癌患者。

1.2.2 研究类型 Ⅱ~Ⅲ期随机对照试验,无论是否采用盲法。

1.2.3 干预方法 (1)试验组采用PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗,对照组为化疗;(2)试验组采用单药PD-1/PD-L1抑制剂,对照组为化疗。要求对给药的途径、剂量、周期予详细描述。

1.2.4 结局指标 (1)无进展生存期(progression-free survival, PFS);(2)总生存期(overall survival, OS);(3)高客观有效率(overall response rate, ORR);(4)3~4级不良反应:按照1988年WHO抗癌药物毒副作用标准或常见不良反应事件评价标准CTCEA4.0版。

1.2.5 排除标准 (1)非临床试验及RCT研究;(2)原始文献未给出Kaplan-Meier生存曲线或数据不全,无法获得风险比(hazard ratio, HR)数据的文献;(3)研究对象及干预措施不符合纳入标准;(4)结局指标不明确的研究。

### 1.3 文献筛选和资料提取

2人独立筛选文献资料及结局指标包括:研究名称、发表年份、样本量、干预措施、PFS、OS及其HR与95%CI、ORR、3~4级不良反应发生例数。如有三臂研究,只提取符合纳入标准与本研究相关指标。

### 1.4 文献质量评价标准

采用Cochrane系统评价手册5.3对纳入研究进行质量评估,从随机对照研究、分配隐藏、参与者和研究人员的盲法、结局评价的盲法、不全性结局指标、选择性报告及其他偏倚7个方面进行评价。依据评价结果,将纳入文献分为“高风险”、“低风险”和“情况不明”<sup>[6]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。PFS及OS采用HR及其95%可信区间(confidence interval, CI)为效应分析统计量,二分类变量如ORR及不良反应发生率采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI为效应分析统计量。文献无HR及95%CI者,按Prmar等研究者<sup>[7]</sup>推荐,K-M生存曲线或Log rank检验P值计算HR,用方差倒数法估计及合并HR及95%CI<sup>[8]</sup>。每个分析均进行异质性检验,如 $I^2 \leq 50\%$ 或 $P \geq 0.05$ ,各研究间具有较



好同质性，采用固定效应模型进行合并及分析；如 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ ，各研究间存在异质性，采用随机效应模型分析，并对可能导致异质性的因素进行敏感度分析。定义双侧界值 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对纳入文献的偏倚风险评价应用Stata12作Begg's test或Egger's test分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和筛选结果

初检索356篇，剔除重复文献后余268篇，阅读题目摘要排除非随机对照试验、个案报道及综述等选出20篇，通过阅读全文，最终余7篇<sup>[9-15]</sup>，见图1。

### 2.2 数据提取和质量评价

本研究共纳入7项RCT，7篇英文。共有晚期非小细胞肺癌4 101例，实验组，即免疫治疗组为接受PD-1/PD-L1抑制剂+化疗或单药PD-1/PD-L1抑制剂方案治疗，共2 153例；对照组，即为接受化疗或安慰剂+化疗治疗方案，共1 948例。其中4篇文献报道PD-1/PD-L1抑制剂+化疗 vs. 化疗<sup>[10,12-13,15]</sup>，3篇文献报道PD-1/PD-L1抑制剂 vs. 化疗<sup>[9,11,14]</sup>。纳入文献基本特征见表1，质量评价见图2。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 无进展生存期（PFS） 7项RCT的PFS之间存在一定异质性（ $P < 0.00001$ ， $I^2 = 92\%$ ），故采用随机效应模型进行荟萃分析并绘制森林图。结果显示PD-1/PD-L1抑制剂+化疗对比化疗可显著延长晚期NSCLC患者的PFS（ $HR = 0.59$ ，95%CI: 0.50~0.70， $P < 0.00001$ ）；而单药PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗在延长PFS方面无明显优势，两组差异无统计学意义（ $HR = 0.87$ ，95%CI: 0.57~1.31， $P = 0.50$ ），见图3。亚组分析显示，与化疗相比，无论PD-L1表达程度如何，PD-1/PD-L1抑制剂+化疗一线治疗晚期NSCLC患者均可显著延长PFS，见表2。且PD-L1表

表1 文献基本特征

Table1 Basic characteristics of included studies

References /Phase	Year	N(T/C)	Treatments		Endpoints HR(95%CI)		ORR(%)	
			T	C	PFS	OS	T	C
CheckMate-026 <sup>[9]</sup> /Ⅲ	2017	541(271/270)	Nivolumab	Chemotherapy	1.15(0.91-1.45)	1.02(0.80-1.30)	26	33
KEYNOTE-407 <sup>[10]</sup> /Ⅲ	2018	559(278/281)	Pembrolizumab +Chemotherapy	Placebo +Chemotherapy	0.56(0.45-0.70)	0.64(0.49-0.85)	57.9	38.4
KEYNOTE-024 <sup>[11]</sup> /Ⅲ	2016	305(154/151)	Pembrolizumab	Chemotherapy	0.50(0.37-0.68)	0.60(0.41-0.89)	69	42
KEYNOTE-021 <sup>[12]</sup> /Ⅱ	2018	123(60/63)	Pembrolizumab +Chemotherapy	Chemotherapy	0.53(0.33-0.86)	0.56(0.32-0.95)	33	18
KEYNOTE-189 <sup>[13]</sup> /Ⅲ	2018	616(410/206)	Pembrolizumab +Chemotherapy	Placebo +Chemotherapy	0.52(0.43-0.64)	0.49(0.38-0.64)	47.6	18.9
KEYNOTE-042 <sup>[14]</sup> /Ⅲ	2018	1274(637/637)	Pembrolizumab	Chemotherapy	1.07(0.94-1.21)	0.81(0.71-0.93)	-	-
IMpower131 <sup>[15]</sup> /Ⅲ	2018	683(343/340)	Atezolizumab +Chemotherapy	Chemotherapy	0.71(0.60-0.85)	0.96(0.78-1.18)	59.4	51.3

Notes: T: treatment group; C: control group; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; -: no data

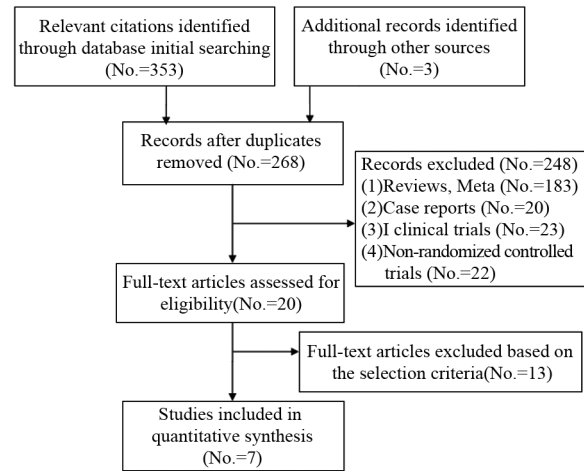
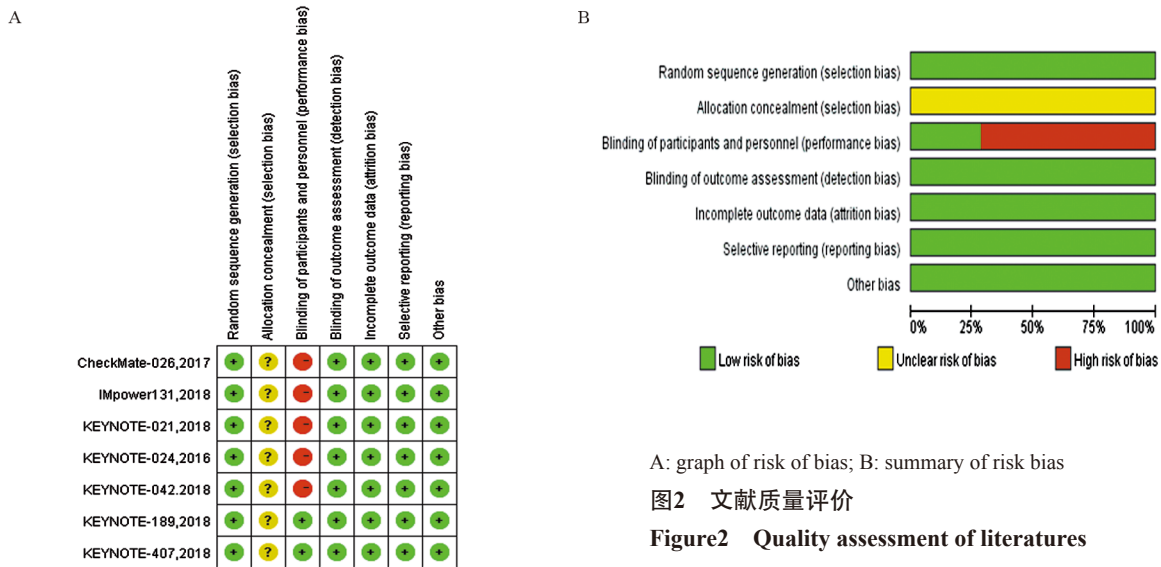


图1 文献检索及筛选流程图

Figure1 Flow diagram of literature retrieval and screening

达程度越高，疗效获益更显著。单药PD-1/PD-L1抑制剂一线治疗PD-L1高表达（ $TPS \geq 50\%$ ）的晚期NSCLC对延长PFS未见明显优势（ $HR = 0.77$ ，95%CI: 0.52~1.12， $P = 0.17$ ）。

2.3.2 总生存期（OS） 7项RCT OS之间存在一定异质性（ $P = 0.0002$ ， $I^2 = 77\%$ ），故采用随机效应模型进行荟萃分析并绘制森林图。结果显示PD-1/PD-L1抑制剂+化疗对比化疗可显著延长晚期NSCLC患者的OS（ $HR = 0.65$ ，95%CI: 0.46~0.92， $P = 0.02$ ）；单药PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗在延长OS方面无明显优势，两组差异无统计学意义（ $HR = 0.82$ ，95%CI: 0.65~1.03， $P = 0.09$ ），见图4。亚组分析显示与化疗相比，无论PD-L1表达程度如何，PD-1/PD-L1抑制剂+化疗一线治疗晚期NSCLC患者均可显著延长OS，且PD-L1表达程度越高，疗效获益更显著，见表3。单药PD-1/PD-L1抑制剂一线治疗PD-L1高表达的（ $TPS \geq 50\%$ ）晚期NSCLC可显著延长OS（ $HR = 0.71$ ，95%CI: 0.60~0.84， $P < 0.0001$ ），差异有统计学意义，见表3。



A: graph of risk of bias; B: summary of risk bias

图2 文献质量评价

Figure2 Quality assessment of literatures

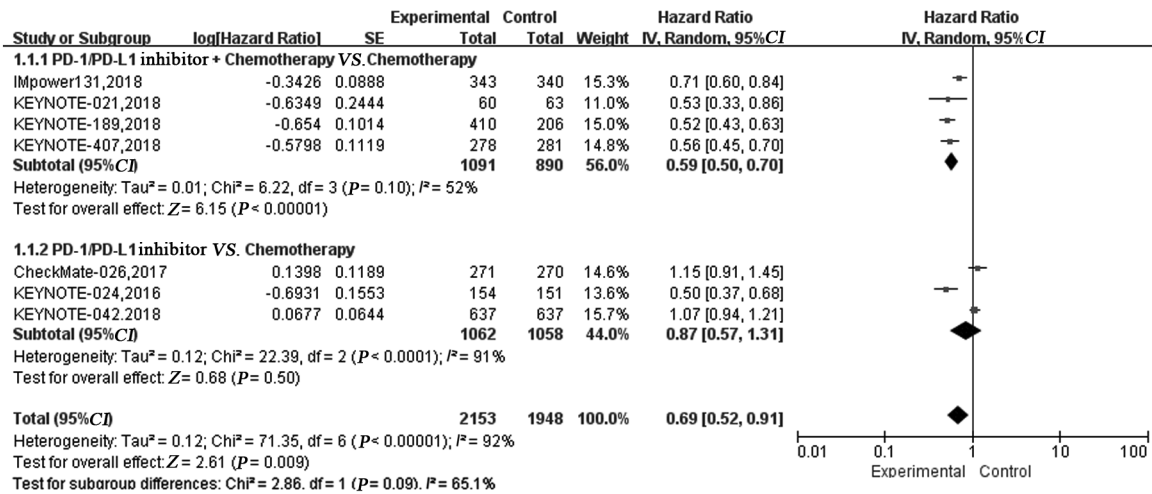


图3 试验组与对照组相比对无进展生存期(PFS)的Meta分析

Figure3 Meta-analysis results of PFS between experimental and control group

2.3.3 客观有效率 (ORR) 本项研究纳入分析的7项RCT有6项研究<sup>[9-13,15]</sup>报道了ORR, 各研究间存在一定异质性 ( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 88\%$ ), 故采用随机效应模型进行荟萃分析并绘制森林图。结果显示PD-1/PD-L1抑制剂+化疗ORR是化疗的1.72倍, 两组差异有统计学意义 ( $RR = 1.72$ ,  $95\%CI: 1.13 \sim 2.62$ ,  $P = 0.01$ ); 单药PD-1/PD-L1抑制剂ORR是化疗的1.12倍, 两组差异无统计学意义 ( $RR = 1.12$ ,  $95\%CI: 0.55 \sim 2.28$ ,  $P = 0.76$ ), 见图5。

2.3.4 3~4级不良反应 本文纳入的7项RCT, 其中有6项报道了3~4级的不良反应事件, 各研究间存在一定异质性 ( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 97\%$ ), 故采用随机效应模型分析。结果显示PD-1/PD-L1抑制剂+化疗3~4级不良反应发生率是化疗的1.09倍, 两组差异无统计学意义 ( $HR = 1.09$ ,  $95\%CI: 0.99 \sim 1.20$ ,  $P = 0.09$ ); 单药PD-1/PD-L1抑制剂3~4级不良反应发生率是化疗的0.43倍, 两组差异有统计学意义

表2 PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗组和单药PD-1/PD-L1抑制剂组在不同PD-L1表达程度PFS的亚组分析

Table2 Subgroup analysis of PFS of advanced NSCLC patients with different PD-L1 expression in PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy group and single-agent PD-1/PD-L1 inhibitor group

Treatment arm	TPS < 1%	TPS ≥ 1%	1% ≤ TPS ≤ 49%	TPS ≥ 50%
PD-1/PD-L1 inhibitor + Chemotherapy				
HR(95%CI)	0.76 (0.64-0.91)	0.52 (0.38-0.72)	0.62 (0.51-0.75)	0.38 (0.30-0.49)
P	0.002	<0.0001	<0.00001	<0.00001
PD-1/PD-L1 inhibitor				
HR(95%CI)	-	-	-	0.77 (0.52-1.12)
P	-	-	-	0.17

Notes: -: no data; TPS: tissue polypeptide-specific antigen

( $RR = 0.43$ ,  $95\%CI: 0.36 \sim 0.52$ ,  $P < 0.00001$ ), 见图6。

#### 2.4 发表偏倚风险评估

本文采用Egger回归法和Begg秩相关法评价,

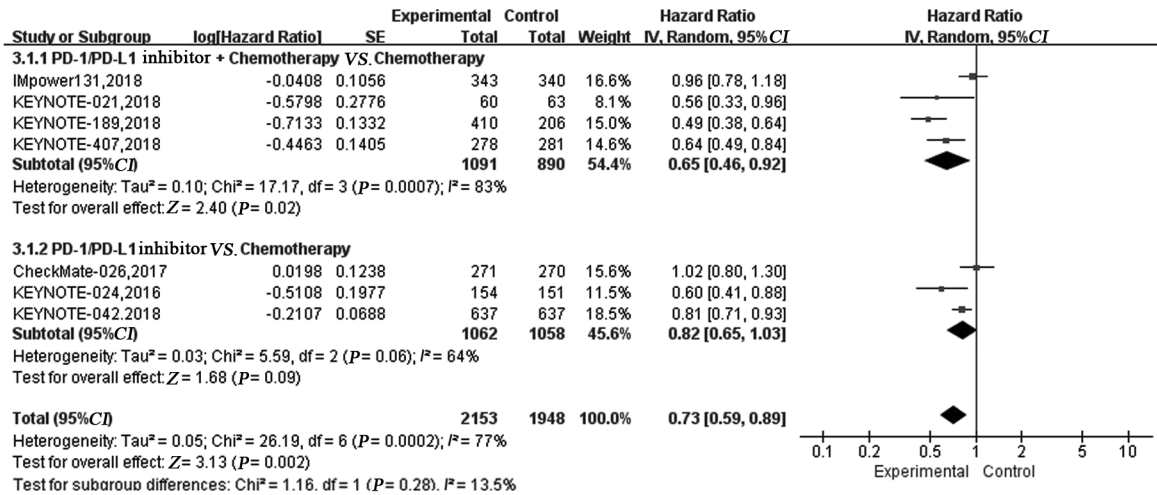


图4 试验组与对照组相比对总生存期(OS)的Meta分析

Figure4 Meta-analysis results of OS between experimental and control groups

表3 PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗组和单药PD-1/PD-L1抑制剂组在不同PD-L1表达程度总生存期(OS)的亚组分析  
Table3 Subgroup analysis of OS of advanced NSCLC patients with different PD-L1 expression in PD-1/PD-L1 inhibitor combined chemotherapy group and single-agent PD-1/PD-L1 inhibitor group

Treatment arm	TPS<1%	TPS ≥1%	1% ≤ TPS ≤ 49%	TPS ≥ 50%
PD-1/PD-L1 inhibitor + Chemotherapy				
HR(95%CI)	0.73 (0.59-0.91)	-	0.64 (0.51-0.82)	0.52 (0.38-0.71)
P	0.005	-	0.0003	<0.0001
PD-1/PD-L1 inhibitor				
HR(95%CI)	-	-	-	0.71(0.60-0.84)
P	-	-	-	<0.0001

Note: -: no data

结果显示无明显发表偏倚 (Begg's test: P=0.764; Egger's test: P=0.292), 见图7。

### 3 讨论

目前晚期NSCLC一线治疗仍以化疗为主, 对于EGFR敏感基因18-21位点突变的NSCLC, 可以选择如表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等靶向药物; 对于ALK融合基因阳性的NSCLC可以选择克唑替尼等。近年来, 随着对信号转导通路及基因的进一步研究, 免疫检查点特异性阻滞剂在晚期NSCLC的一线治疗中展现出了巨大的潜力, NSCLC的免疫治疗进入了一个新阶段<sup>[16]</sup>。PD-1和PD-L1是

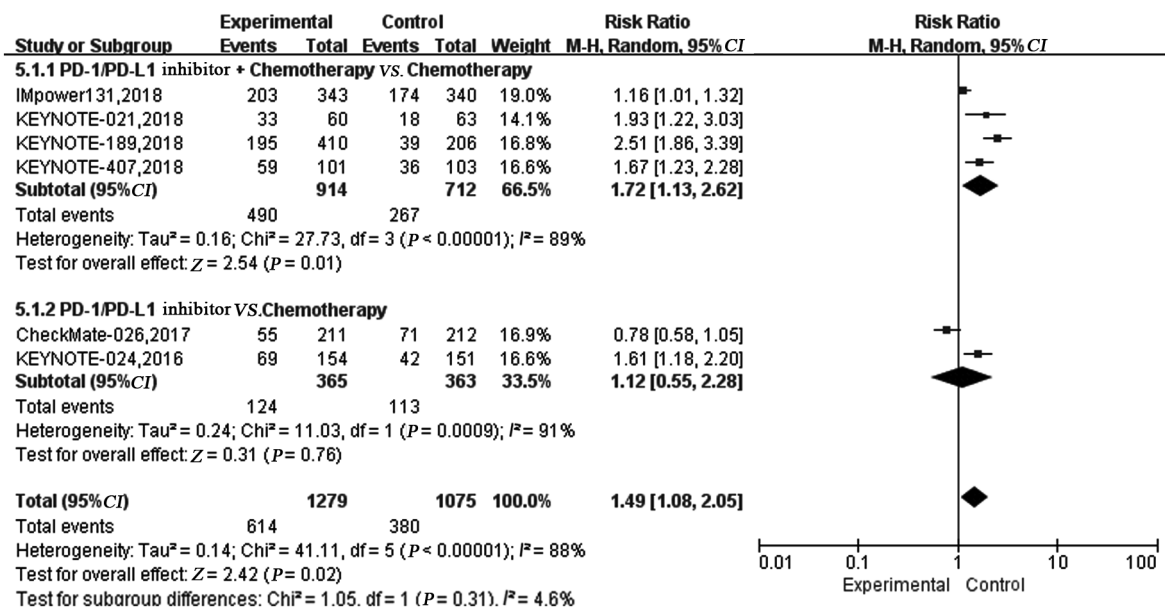


图5 试验组与对照组相比对客观有效率(ORR)的Meta分析

Figure5 Meta-analysis results of ORR between experimental and control groups



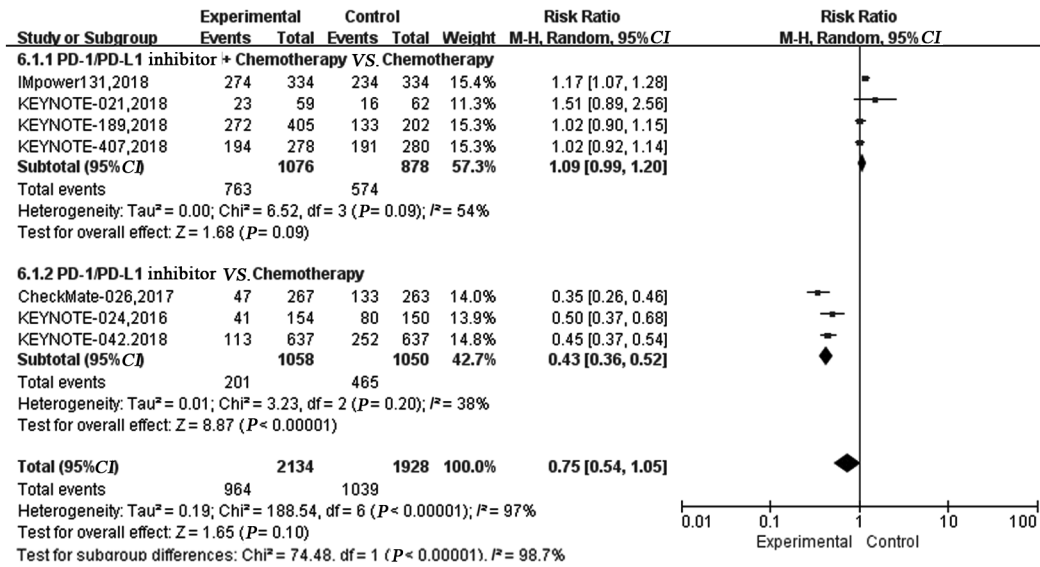


图6 试验组与对照组相比对3~4级不良反应的Meta分析

Figure6 Meta-analysis results of grade 3-4 toxicities between experimental and control groups

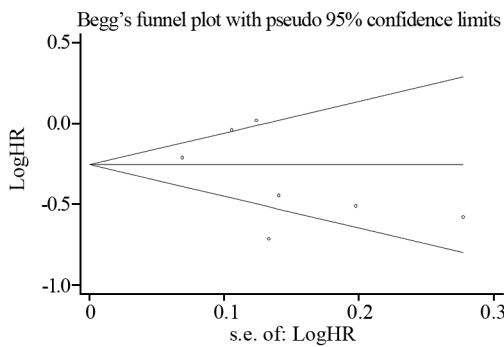


图7 试验组对比对照组总生存期的漏斗图

Figure7 Begg's funnel plot of OS between experimental and control groups

一对免疫抑制性因子，PD-L1是PD-1的主要配体，在很多恶性肿瘤细胞中过表达，其中包括NSCLC。PD-1和PD-L1为抑制性共刺激分子，可抑制CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖和活化，负性调控机体免疫应答过程，从而促进肿瘤的逃逸、生长及转移。因此，阻断PD-L1与PD-1的相互作用，提高免疫系统的活性，为肿瘤患者的抗癌治疗提供了一项突破性措施<sup>[17-18]</sup>。Pembrolizumab和Nivolumab是针对PD-1的完全人源化免疫球蛋白G (IgG4) 拮抗剂单克隆抗体。多项研究<sup>[10-11,13-14]</sup>表明Pembrolizumab单药或联合化疗一线治疗晚期NSCLC可以改善患者的OS和ORR，FDA于2015年批准其用于治疗NSCLC。Nivolumab对比多西他赛二线治疗晚期NSCLC，展现出较高的中位生存期<sup>[19-20]</sup>，而CheckMate-026<sup>[9]</sup>研究显示Nivolumab单药对比化疗一线治疗晚期NSCLC在PFS、OS方面未显示出明显优势。Atezolizumab是一种人源化抗PD-L1的免疫球蛋白G1单克隆抗体，

IMpower131<sup>[15]</sup>研究结果表明Atezolizumab联合化疗对比化疗一线治疗晚期NSCLC展现出更长的PFS。为了进一步验证PD-1/PD-L1抑制剂在晚期NSCLC患者一线治疗中的作用和安全性，本研究进行了系统的荟萃分析。

本项研究共纳入7项RCT研究进行荟萃分析，与化疗相比，PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗相对单药PD-1/PD-L1抑制剂一线治疗晚期NSCLC在延长PFS (P<0.00001)、OS (P=0.02) 及提高ORR (P=0.02) 方面更有优势。亚组分析显示无论PD-L1表达如何，PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗一线治疗晚期NSCLC均可临床获益，PD-L1表达程度越高，疗效获益越显著。且为PD-L1低表达、鳞状NSCLC的患者一线治疗带来更多选择。这与KEYNOTE-407<sup>[10]</sup>、IMpower131<sup>[15]</sup>及KEYNOTE-189<sup>[13]</sup>等临床研究相一致。单药PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗PD-L1高表达 (TPS≥50%) 的晚期NSCLC可显著延长患者OS，但对延长PFS未见明显优势。这与KEYNOTE-042<sup>[14]</sup>临床研究结果相一致。由于单药PD-1/PD-L1抑制剂一线治疗晚期NSCLC研究尚少，其中仅有KEYNOTE-042一项研究针对PD-L1的不同表达程度 (TPS≥1%、TPS≥50%、1%≤TPS≤49%) 进行亚组分析，故而未能进行数据合并。且该研究结果显示单药PD-1/PD-L1抑制剂 (Pembrolizumab) 治疗可显著延长PD-L1 TPS≥1%晚期NSCLC患者OS，潜在扩大了单药PD-1/PD-L1抑制剂 (Pembrolizumab) 在PD-L1表达阳性晚期NSCLC患者的一线治疗地位。但由于目前样本量少，是否在大样本

中仍具有生存优势,暂时还不得而知,仍需要进一步研究。

安全性方面,本研究对PD-1/PD-L1抑制剂和化疗在晚期NSCLC患者中的不良反应进行了比较。文献中提到的治疗相关不良反应主要包括皮疹、脱发、腹泻、贫血、恶心、肌痛、食欲下降、肺炎、中性粒细胞减少症。与化疗相比,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗对比化疗无新发不良反应,未显著增加3~4级不良反应。单药PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗在晚期NSCLC患者的一线治疗中,就安全性方面存在优势。然而,本项研究纳入的各研究间存在一定异质性,考虑原因有以下几点:(1)肿瘤是多因素疾病,影响预后的因素较多,需长期随访,增加了临床试验的难度,影响数据的真实性。(2)各研究提供的样本含量大小不一,所得数据本身有偏差,经过荟萃分析后偏差积累更大。

综上所述,本研究肯定了PD-1/PD-L1抑制剂在一线治疗晚期NSCLC治疗中的临床获益。相对化疗,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗为PD-L1低表达、鳞状NSCLC患者带来的总体生存意义更大。PD-L1表达阳性的患者,不愿意接受化疗或不适合化疗及靶向治疗,可以优先选择单纯PD-1/PD-L1抑制剂作为一线治疗,且PD-L1表达越高,疗效受益越大。与化疗相比,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗及单纯PD-1/PD-L1抑制剂均具有良好的安全性。当然目前PD-1/PD-L1抑制剂的研究尚少,对于其有效性、安全性及适用人群,仍有待于在更长时间临床实践中继续观察监测。

#### 参考文献:

- [1] Ricciuti B, Leonardi GC, Metro G, *et al.* Targeting the KRAS variant for treatment of non-small cell lung cancer: potential therapeutic applications[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(1): 53-68.
- [2] Jackman D, Pao W, Riely GJ, *et al.* Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 357-60.
- [3] Blakely CM, Watkins TBK, Wu W, *et al.* Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(12): 1693-704.
- [4] 魏瑜, 杨媚, 张建清, 等. 含铂双药对比非铂单药二线治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(4): 239-99. [Wei Y, Yang M, Zhang JQ, *et al.* Systematic Review: Comparison of Platinum-based doublet versus non-Platinum single-agent as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2015, 22(4): 239-99.]
- [5] Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, *et al.* FAD Approval Summary: Nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after Platinum-Based chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 634-42.
- [6] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0(updatedmarch2011)[M]. *Cochrane Colloboration*, 2011: 79-87.
- [7] Parmar MK, Torri V, Stewart L, *et al.* Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints[J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815-34.
- [8] Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates[J]. *BMJ*, 2003, 326(7382): 219.
- [9] Carbone DP, Reck M, PazaAres L, *et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-26.
- [10] Luis G, Paz-Ares, Alexander Luft, *et al.* Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl):105.
- [11] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-33.
- [12] Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, *et al.* 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 124-29.
- [13] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-92.
- [14] Lopes G, Wu YL, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq 1\%$ : Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18.suppl): abstr LBA4.
- [15] Socinski MA, Rittmeyer A, Shapovalov D, *et al.* IMpower131: Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) analysis of a randomised phase III study of atezolizumab+carboplatin+paclitaxel or nab-paclitaxel vs. carboplatin+nab-paclitaxel in 1L advanced squamous NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl.8): abstr LBA65.
- [16] Merelli B, Massi D, Cattaneo L, *et al.* Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: Biological rationale, clinical challenges and opportunities[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 140-65.
- [17] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-34.
- [18] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-54.
- [19] Borghaei H, PazAres L, Hom L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced non squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-39.
- [20] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-35.

[编辑: 安凤; 校对: 邱颖慧]

#### 作者贡献:

魏瑜: 文献筛选、数据分析、论文撰写  
张莉: 文献筛选、论文指控及审核