

PD-1/PD-L1 抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗疗效和安全性的单组率 Meta 分析^Δ

易小琦*, 邓红彬#, 李龙浩, 张渝聆, 李文聪(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆 400016)

中图分类号 R979.1+9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)18-2256-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.15



摘要 目的 评价程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗的疗效和安全性,为临床治疗提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、American Society of Clinical Oncology Meeting Library、中国知网、维普网及万方数据等,收集PD-1/PD-L1抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗的随机对照试验(RCT)、非RCT、病例对照研究、队列研究等,检索时限为建库起至2023年1月31日。筛选文献,提取资料及质量评价后,采用RevMan 5.3软件进行单组率Meta分析,采用Stata12软件进行敏感性分析和发表偏倚分析。**结果** 共纳入25项研究,共计940例患者。Meta分析结果显示,患者的病理完全缓解(pCR)率为32%[OR=0.32, 95%CI(0.22, 0.45), $P=0.006$], 降期率为52%[OR=0.52, 95%CI(0.45, 0.60), $P=0.55$], 3级及以上免疫相关不良反应(Grade \geq 3 irAEs)发生率为16%[OR=0.16, 95%CI(0.11, 0.22), $P<0.000\ 01$]。亚组分析结果显示, pCR率和Grade \geq 3 irAEs发生率在单用PD-1/PD-L1抑制剂患者中分别为25%、9%,在联合免疫治疗患者中分别为29%、28%,在PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗患者中分别为43%、12%;PD-L1阳性患者的pCR率为44%,PD-L1阴性患者为25%。敏感性分析结果显示,本研究所得结果稳健。发表偏倚分析结果显示,本研究存在发表偏倚可能性较小。**结论** PD-1/PD-L1抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗的疗效和安全性均较好。

关键词 膀胱癌;程序性死亡受体1;程序性死亡配体1;新辅助治疗;单组率Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for neoadjuvant treatment of bladder cancer: meta-analysis of single-group rates

YI Xiaoqi, DENG Hongbin, LI Longhao, ZHANG Yuling, LI Wencong (Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for neoadjuvant treatment of bladder cancer, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase, American Society of Clinical Oncology Meeting Library, CNKI, VIP and Wanfang database, etc., the randomized controlled trials (RCTs), non-RCT, case-control studies, cohort studies, etc. about PD-1/PD-L1 inhibitors for neoadjuvant treatment of bladder cancer were collected from the inception to Jan 31st, 2023. After literature screening, data extraction and quality evaluation, RevMan 5.3 software was used to perform meta-analysis of single-group rates; sensitivity analysis and publication bias analysis were conducted using Stata12 software. **RESULTS** A total of 25 studies were included in this discussion, involving 940 patients. The results of meta-analysis showed that the pathologic complete response (pCR) rate was 32% [OR=0.32, 95%CI (0.22, 0.45), $P=0.006$], downstaging rate was 52% [OR=0.52, 95%CI (0.45, 0.60), $P=0.55$], and the incidence of \geq grade 3 immune-related adverse events (irAEs) was 16% [OR=0.16, 95%CI (0.11, 0.22), $P<0.000\ 01$]. Subgroup analysis showed that the patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors alone had a pCR rate of 25% and a incidence of Grade \geq 3 irAEs of 9%; the patients receiving combined immunotherapy had a pCR rate of 29% and a incidence of Grade \geq 3 irAEs of 28%; the patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy had a pCR rate of 43% and a incidence of Grade \geq 3 irAEs of 12%; PD-L1 positive patients had a pCR rate of 44%, and PD-L1 negative patients had a pCR rate of 25%. The results of the sensitivity analysis showed that the study was robust. The results of the publication bias analysis showed that there was no significant

publication bias. **CONCLUSIONS** PD-1/PD-L1 inhibitors are effective and safe for adjuvant treatment of bladder cancer.

KEYWORDS bladder cancer; programmed death receptor-1; programmed death-ligand 1; neoadjuvant treatment; meta-analysis of single-group rates; efficacy; safety

^Δ 基金项目 重庆市科卫联合医学科研项目(No.2021MSXM318)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:各种实体瘤放射治疗与内科综合治疗。E-mail: yixq@stu.cqmu.edu.cn

通信作者 副主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:各种实体瘤放射治疗与内科综合治疗。E-mail: denghb@hospital.cqmu.edu.cn

膀胱癌是世界第10大常见恶性肿瘤,病死率位居恶性肿瘤第13位,每年约有55万例新发患者,且患者例数逐年增加^[1]。尿路上皮癌是膀胱癌最常见的病理类型,其中肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)占膀胱癌患者总数的25%~30%,患者确诊时常有远处侵犯转移;非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)占70%~75%^[2]。与MIBC患者的5年生存预后不佳相比,NMIBC患者经过有效治疗后,预后明显更好^[3]。尽管新辅助治疗和根治性膀胱切除术取得了显著进展,但仍约有50%的MIBC患者面临术后复发、转移、死亡的风险^[3],加之MIBC具有较强的侵袭性,因此及时诊断和治疗就显得至关重要。

含铂类药物的新辅助治疗被《NCCN膀胱癌临床实践指南》^[4]推荐为MIBC的标准治疗方案。有研究证实,接受含铂类药物新辅助治疗患者的总体生存获益显著^[5]。但有部分患者因不耐受含铂类药物化疗或对化疗药物不敏感而延误了手术,对化疗药物敏感的患者也有可能因严重不良反应而中断治疗。免疫检查点抑制剂是近年肿瘤领域的研究热点,其中程序性死亡受体1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂可通过阻止PD-1与PD/L1的结合,来阻断负向调控机制,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤的目的。PD-1/PD-L1抑制剂已在局部晚期、转移性膀胱癌二线辅助治疗及一线不耐受含铂类药物化疗患者的治疗中显示出有效性和安全性,开启了PD-1/PD-L1抑制剂在新辅助治疗中的应用,但这些研究的样本量较小,且缺乏大型随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)^[6]。单组率Meta分析是基于横断面研究的无对照二分类数据的一种Meta分析方法,临床上可用于分析缺乏大样本的临床研究^[7]。基于此,本研究采用单组率Meta分析的方法评价了PD-1/PD-L1抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗的疗效和安全性,旨在为临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型包括:RCT、非RCT、观察性研究(包括病例对照研究、队列研究)及其他能提供关键信息的会议摘要或论文;语种包括中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者均符合膀胱癌的诊断标准,患者年龄、性别、种族、地域均不限。

1.1.3 干预措施

所有患者均在接受根治术前给予PD-1/PD-L1抑制剂或联用化疗药物或联合免疫治疗,包括阿维鲁单抗、

度伐利尤单抗、替西木单抗、伊匹单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、特瑞普利单抗、利瑞鲁单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:(1)病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率;(2)降期(downstaging, DS)率;(3)3级及以上免疫相关不良反应(grade \geq 3 immune-related adverse events, Grade \geq 3 irAEs)发生率。pCR被定义为:术后病理分期为ypT0N0M0。DS被定义为:术后病理分期 \leq pT1^[8]。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)严重合并症或并发症患者;(2)合并其他肿瘤或转移性膀胱癌患者;(3)接受保留膀胱手术患者;(4)重复发表的文献;(5)回顾性研究、综述、个案报道。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、American Society of Clinical Oncology Meeting Library、中国知网、维普网、万方数据,同时检索Google、百度学术,人工检索纳入文献的参考文献,会议论文、学位论文及其他灰色文献。首先通过查询MESH确定主题词和自由词,采用布尔逻辑运算符排列组合进行检索。英文检索词为“urinary bladder cancer”“immune checkpoint inhibitors”“PD-1/PD-L1 inhibitors”“programmed death receptor-1”“programmed death-ligand 1”;中文检索词为“膀胱癌”“免疫检查点抑制剂”“PD-1/PD-L1抑制剂”“程序性死亡受体1”“程序性死亡配体1”。检索时限均为各数据库建库起至2023年1月31日。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立完成并交叉核对,如遇分歧,则由第三名研究者进行判定。提取资料包括:第一作者及发表年份、研究类型、患者例数、疾病分期及病理类型、干预措施、结局指标。

1.4 纳入文献质量评价

采用非RCT方法学评价指标(methodological index for non-randomized studies, MINORS)质量评价工具对非RCT、观察性研究及其他文献进行质量评价,具体包括:研究目的是否明确,纳入患者的连贯性,是否收集预期数据,终点指标能否恰当地反映研究目的,终点指标评价的客观性,是否充分随访,研究失访率是否小于5%,是否估算了样本量;每项评分0~2分,0分表示未报告,1分表示报告但不充分,2分表示报告且充分,理想分数为16分^[9]。采用Jadad量表评价RCT的质量,具体包括:随机序列、随机化的隐蔽性、盲法及撤出与退出;1~3分为低质量文献,4~7分为高质量文献^[10]。

1.5 统计学方法

因单臂试验缺乏对照组,故需对无对照的二分类数据进行转换,转换公式为: $p=\ln(\text{odds})=\ln[X/(n-X)]$, $SE(p)=SE[\ln(\text{odds})]=\sqrt{1/X+1/(n-X)}$,式中, n 为纳入患者总例数, X 为事件发生例数, p 为发生率, $SE(p)$ 为标准误;然后计算比值比(odd ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI),再通过效应指标转换得到实际发生率(p_r)及其95%CI, $p_r=OR/(1+OR)$,并按转换公式得到95%CI下限(LL)= $LL_{OR}/(1+LL_{OR})$,95%CI上限(UL)= $UL_{OR}/(1+UL_{OR})$ ^[7]。当事件发生例数为0时,采用1/2校正法对事件发生例数为0的研究作加0.5的连续性校正^[11]。

采用RevMan 5.3软件进行单组率Meta分析。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析,若 $P<0.1$, $I^2\geq 50\%$,表示各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析;反之,则采用固定效应模型进行合并分析。采用Stata12软件进行敏感性分析及发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献1450篇,经阅读文题、摘要及全文后,最终纳入文献25篇^[12-36],共计940例患者。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

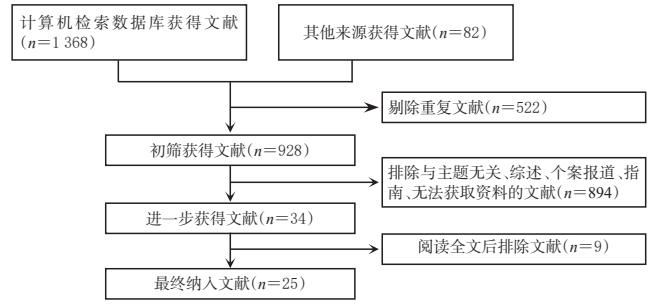


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的质量评价结果

21篇单臂研究及2项非RCT研究的MINORS评分为14~16分,2项RCT的Jadad量表评分均为6分。结果见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 pCR率

25项研究均报道了pCR率^[12-36]。各研究间有统计学异质性($P<0.00001$, $I^2=93\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,患者的pCR率差异有统计学意义[OR=0.48,95%CI(0.29,0.81), $P=0.006$],经转换后的pCR率为32%[OR=0.32,95%CI(0.22,0.45), $P=0.006$]。结果见图2。

表1 纳入研究基本特征

第一作者及发表年份	研究类型	患者例数	疾病分期	病理类型	干预措施	结局指标	文献质量评分
Martinez 2021 ^[12]	RCT	28	cT2-4aN0-2M0	MIBC	A组:高剂量密集MVAC方案+阿维鲁单抗 B组:吉西他滨+顺铂+阿维鲁单抗	①	6
Rodriguez-moreno 2020 ^[13]	单臂	29	cT2-T4a	MIBC	度伐利尤单抗+奥拉帕尼	①	14
Gao 2020 ^[14]	单臂	28	cT2-T4a	MIBC	度伐利尤单抗+替西木单抗	①②③	14
Van dijk 2020 ^[15]	单臂	24	Ⅲ期	尿路上皮癌	伊匹单抗+纳武利尤单抗	①②③	14
Necchi 2020 ^[16]	单臂	114	≤T3bN0	尿路上皮癌	帕博利珠单抗	①②③	15
Powles 2019 ^[17]	单臂	95	cT2-T4aN<1	MIBC	阿替利珠单抗	①③	16
Gupta 2022 ^[18]	单臂	41	cT2-T4a	MIBC	纳武利尤单抗+吉西他滨+顺铂	①②③	14
Cathomas 2020 ^[19]	单臂	34	cT2-T4aN0-1	MIBC	度伐利尤单抗+吉西他滨+顺铂	①②③	15
Galsky 2021 ^[20]	单臂	47	cT2-4a	尿路上皮癌	帕博利珠单抗+吉西他滨+顺铂	①②③	15
Rose 2021 ^[21]	单臂	39	cT2-4a	MIBC	帕博利珠单抗+吉西他滨+顺铂	①②	15
Funt 2022 ^[22]	单臂	39	cT2-T4aN0M0	尿路上皮癌	阿替利珠单抗+吉西他滨+顺铂	①②③	14
Zhang 2022 ^[23]	单臂	18	≥T2	MIBC	特瑞普利单抗	①③	14
Natesan 2021 ^[24]	单臂	20	cT2-4aN0-1M0	MIBC	阿替利珠单抗	①②③	14
Wei 2020 ^[25]	单臂	10	cT2-T4aN0M0	MIBC	度伐利尤单抗	①②③	16
Goubet 2022 ^[26]	单臂	39	T2-T4aN0M0	膀胱癌	帕博利珠单抗	①	15
Guercio 2022 ^[27]	非RCT	15	T2-T4aN0M0	MIBC	A组:纳武利尤单抗 B组:纳武利尤单抗+伊匹单抗	①②③	15
Grivas 2021 ^[28]	非RCT	13	T2-4aN0-1M0	MIBC	A组:纳武利尤单抗 B组:纳武利尤单抗+利瑞鲁单抗	①②③	14
Kim 2022 ^[29]	单臂	49	T2-T4aN0	MIBC	纳武利尤单抗+吉西他滨+顺铂	①	14
Xing 2021 ^[30]	单臂	19	T2-T4aN0-1M0	MIBC	卡瑞利珠单抗+吉西他滨+顺铂	①②③	14
Grande 2020 ^[31]	RCT	23	cT2-T4aN≤1M0	MIBC	A组:度伐利尤单抗+替西木单抗 B组:吉西他滨+顺铂/高剂量密集MVAC方案	①③	6
Thibault 2020 ^[32]	单臂	12	≥T2	MIBC	高剂量密集MVAC方案+度伐利尤单抗±替西木单抗	①②③	16
Lin 2022 ^[33]	单臂	18	T2-T4aN0M0	MIBC	替雷利珠单抗+吉西他滨+顺铂	①②	14
Van dorp 2021 ^[34]	单臂	28	T1-4aN1-3M0	膀胱癌	纳武利尤单抗+伊匹单抗	①②	15
Necchi 2022 ^[35]	单臂	10	Ⅱ期	上尿路上皮癌	帕博利珠单抗	①②③	14
Kaimakiotis 2020 ^[36]	单臂	37	cT2-4aN0M0	尿路上皮癌	帕博利珠单抗+吉西他滨+顺铂	①②③	15

①:pCR率;②:DS率;③:Grade≥3 irAEs发生率;MVAC:甲氨蝶呤+长春花碱+多柔比星+顺铂;单臂:单试验组设计。

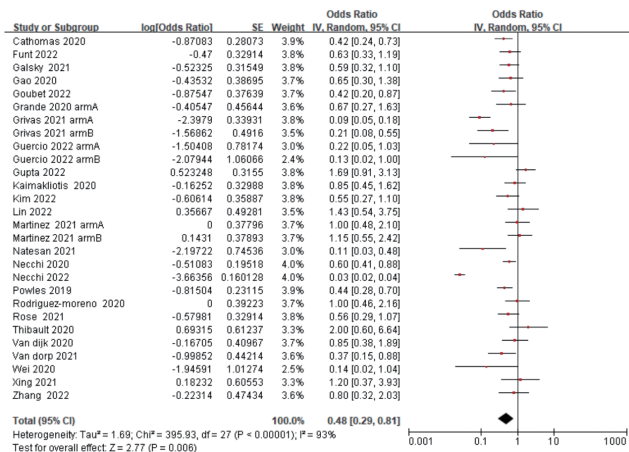


图2 pCR率的Meta分析森林图

按不同PD-L1表达及治疗方式进行亚组分析。结果显示,经转换后,PD-L1阳性患者的pCR率为44%,PD-L1阴性患者的pCR率为25%;联合免疫治疗患者的pCR率为29%,单用PD-1/PD-L1抑制剂患者的pCR率为25%,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗患者的pCR率为43%。结果见表2(联合免疫治疗指2种PD-1/PD-L1抑制剂联用,下同)。

2.3.2 DS率

18项研究报道了DS率^[14-16,18-22,24-25,27-28,30,32-36]。各研究间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 64%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,患者的DS率差异无统计学意义[OR=1.10, 95%CI(0.81, 1.50), $P = 0.55$];经转换后的DS率为52%[OR=0.52, 95%CI(0.45, 0.60), $P = 0.55$]。结果见图3。

2.3.3 Grade≥3 irAEs发生率

18项研究报道了Grade≥3 irAEs发生率^[14-20,22-25,27-28,30-32,35-36]。各研究间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 64%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,患者的Grade≥3 irAEs发生率差异有统计学意义[OR=0.19, 95%CI(0.12, 0.29), $P < 0.0001$];转换后的Grade≥3 irAEs发生率为16%[OR=0.16, 95%CI(0.11, 0.22), $P < 0.0001$]。结果见图4。

表2 pCR率的亚组Meta分析结果

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	转换前		转换后	
		P	I ² /%		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
PD-L1 阳性	2 ^[16-17]	0.07	69	随机效应模型	0.77(0.33, 1.80)	0.55	0.44(0.25, 0.64)	0.55
PD-L1 阴性	2 ^[16-17]	0.78	0	固定效应模型	0.34(0.20, 0.60)	0.0002	0.25(0.17, 0.38)	0.0002
联合免疫治疗	6 ^[14-15,27-28,31,34]	0.22	30	固定效应模型	0.41(0.25, 0.69)	0.0008	0.29(0.20, 0.41)	0.0008
单用PD-1/PD-L1抑制剂	9 ^[16-17,23-28,35]	0.01	59	随机效应模型	0.33(0.20, 0.54)	<0.0001	0.25(0.17, 0.35)	<0.0001
PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗	12 ^[12-13,18-22,29-30,32-33,36]	0.38	6	固定效应模型	0.74(0.60, 0.91)	0.05	0.43(0.38, 0.48)	0.005

表3 Grade≥3 irAEs发生率的亚组Meta分析结果

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	转换前		转换后	
		P	I ² /%		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
联合免疫治疗	5 ^[14-15,27-28,31]	0.15	40	固定效应模型	0.38(0.21, 0.68)	0.03	0.28(0.17, 0.40)	0.03
单用PD-1/PD-L1抑制剂	8 ^[16-17,23-25,27-28,35]	1.00	0	固定效应模型	0.10(0.07, 0.15)	<0.0001	0.09(0.06, 0.13)	<0.0001
PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗	7 ^[18-20,22,30,32,36]	0.0001	83	随机效应模型	0.13(0.04, 0.41)	0.008	0.12(0.04, 0.29)	0.008

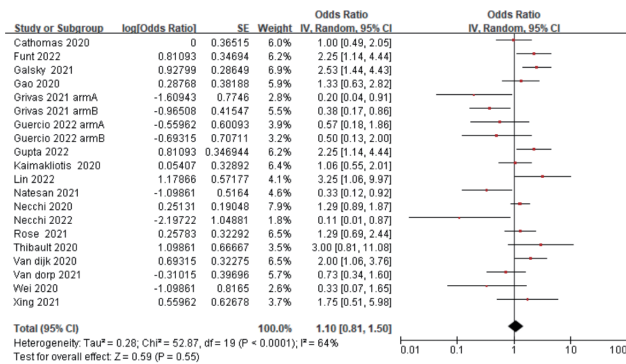


图3 DS率的Meta分析森林图

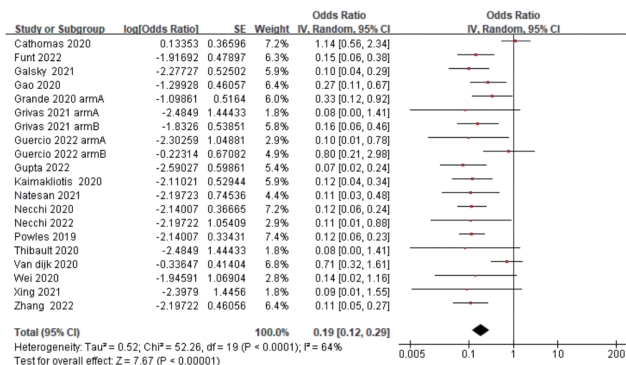


图4 Grade≥3 irAEs发生率的Meta分析森林图

常见的Grade≥3 irAEs主要包括药物性肝炎、胰腺炎、免疫介导的腹泻和结肠炎。Xing等^[30]、Thibault等^[32]的研究均未观察到Grade≥3 irAEs。按不同治疗方式进行亚组分析。结果显示,经转换后,联合免疫治疗患者的Grade≥3 irAEs发生率为28%,单用PD-1/PD-L1抑制剂患者的Grade≥3 irAEs发生率为9%,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗患者的Grade≥3 irAEs发生率为12%。结果见表3。

2.4 敏感性分析

以pCR率、Grade≥3 irAEs发生率为指标进行敏感性分析。在逐一剔除文献后,所得结果未受到明显影响,提示本研究结果稳健。结果见图5。

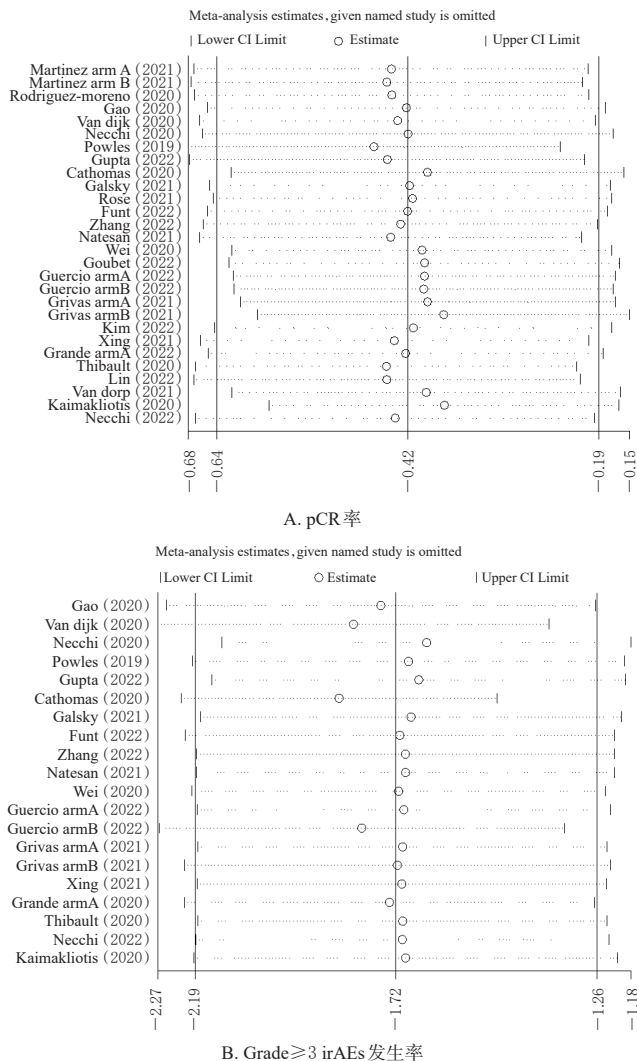


图5 pCR率及Grade≥3 irAEs发生率的敏感性分析图

2.5 发表偏倚分析

以pCR率、Grade≥3 irAEs发生率为指标进行发表偏倚分析,结果显示,所得倒漏斗图不对称,提示本研究存在异质性。进一步 Egger 检验结果显示,pCR率、Grade≥3 irAEs发生率的P值分别为0.075、0.385,均大于0.05,提示本研究存在发表偏倚可能性较小。结果见图6。

3 讨论

新辅助治疗能缩小肿瘤、消除微转移灶、降低肿瘤分期,提高总生存率,减少术后复发和转移风险^[37]。为了使更多患者从新辅助治疗中获益,临床需要探索更加安全有效的新辅助治疗方案。有研究尝试了使用PD-1/PD-L1抑制剂用于膀胱癌新辅助治疗,结果显示,单用帕博利珠单抗或阿替利珠单抗可以获得理想的pCR率^[16-17]。但由于缺乏高质量RCT及循证医学证据,PD-1/PD-L1抑制剂暂未被《NCCN膀胱癌临床实践指南》纳入新辅助治疗。目前,PD-1/PD-L1抑制剂用于膀胱癌患者的有效性及安全性不仅缺乏循证医学证据,而且还面临着其联合化疗或联合其他免疫检查点抑制剂或靶向药

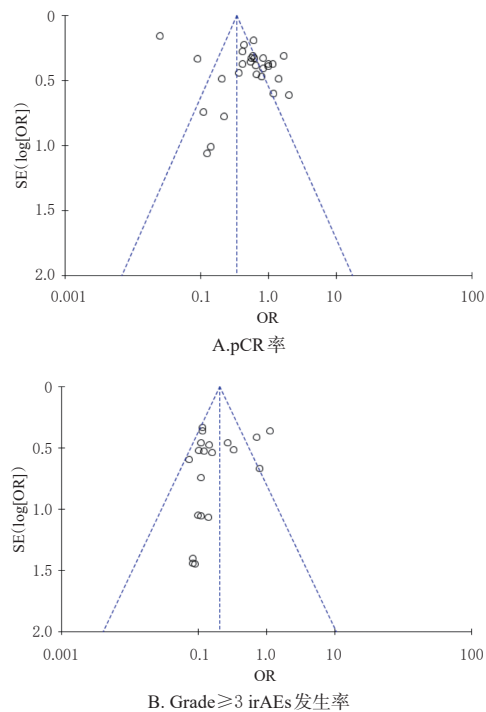


图6 pCR率及Grade≥3 irAEs发生率的倒漏斗图

物后的毒副作用是否可耐受,能否增加pCR率及更好的生存获益等临床挑战。

本研究结果显示,患者的pCR率为32%;其亚组分析结果显示,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗患者的pCR率为43%,优于单用PD-1/PD-L1抑制剂患者(25%)。其原因可能为PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗能增强PD-1/PD-L1抑制剂的抗肿瘤免疫作用。联合免疫治疗患者也显示出了较高的pCR率(29%),提示PD-1/PD-L1抑制剂联用可从不同水平、不同方式进行免疫反应调节,这种联合治疗方式可能更有利于灭活肿瘤细胞。有研究证实,PD-L1表达与抗PD-1/PD-L1抗体治疗的应答率之间存在显著相关性,是免疫检查点抑制剂是否有效的主要预测指标^[38]。本研究的亚组分析结果显示,PD-L1阳性患者(44%)与PD-L1阴性患者(25%)相比,疗效获益更明显。此外,本研究结果还显示,患者的DS率为52%。

PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗或联合免疫治疗在完全缓解方面有一定的改善作用,严重不良反应发生风险较低^[39]。本研究结果显示,Grade≥3 irAEs发生率为16%,其亚组分析结果显示,联合免疫治疗患者的Grade≥3 irAEs发生率为28%,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗患者的Grade≥3 irAEs发生率为12%,均高于单用PD-1/PD-L1抑制剂患者(9%)。由于不同免疫检查点抑制剂可作用于不同的淋巴细胞亚型和不同部位,其不同的作用机制导致了更高的不良反应发生率和更广泛的不良事件^[40]。因此,联合免疫治疗或PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗时,需充分考虑药物的毒副作用,根据患者的情况谨慎选择治疗方案。

综上所述,PD-1/PD-L1 抑制剂用于膀胱癌辅助治疗的疗效和安全性均较好。本研究的局限性为:(1)异质性是单组率 Meta 分析中有待解决及思考的问题,由于纳入研究的样本量相差较大,因此,较多研究未根据 PD-L1 表达情况进行分组,联合治疗方案也不一致;(2)单组率 Meta 分析结果为描述性结果,不是差异性比较结果,敏感性分析和发表偏倚分析的意义有限;(3)纳入研究的样本量有限,证据质量相对不足,缺乏长期临床数据,故未对无复发生存期和长期生存期进行评估。因此,本研究所得结论尚需更多高质量、大样本的临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] BILIM V, KUROKI H, SHIRONO Y, et al. Advanced bladder cancer: changing the treatment landscape[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(10):1745.
- [2] YIN P N, KC K, WEI S S, et al. Histopathological distinction of non-invasive and invasive bladder cancers using machine learning approaches[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020, 20(1):162.
- [3] PATIL G, BASU A. Emerging perioperative therapeutic approaches in muscle invasive bladder cancer[J]. *Ther Adv Urol*, 2022, 14: 17562872221134389.
- [4] FLAIG T W, SPIESS P E, ABERN M, et al. NCCN guidelines® insights: bladder cancer, version 2.2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8):866-878.
- [5] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1):50-61.
- [6] WITJES J A, BRUINS H M, CATHOMAS R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1):82-104.
- [7] 陈月红,杜亮,耿兴远,等. 无对照二分类数据的 Meta 分析在 RevMan 软件中的实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(7):889-896.
- [8] PEYROTTE A, OUZAID I, CALIFANO G, et al. Neoadjuvant immunotherapy for muscle-invasive bladder cancer [J]. *Medicina(Kaunas)*, 2021, 57(8):769.
- [9] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors) : development and validation of a new instrument[J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9):712-716.
- [10] BAÑARES R, ALBILLOS A, RINCÓN D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3):609-615.
- [11] 刘曼,陈文松,刘玉秀,等. 单组率研究含零事件的 Meta 分析方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(10):1226-1233.
- [12] MARTINEZ CHANZA N, SOUKANE L, BARTHELEMY P, et al. Avelumab as neoadjuvant therapy in patients with urothelial non-metastatic muscle invasive bladder cancer: a multicenter, randomized, non-comparative, phase II study (Oncodistinct 004 - AURA trial)[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1292.
- [13] RODRIGUEZ-MORENO J F, DE VELASCO G, ALVAREZ-FERNANDEZ C, et al. 761P Impact of the combination of durvalumab (MEDI4736) plus olaparib (AZD2281) administered prior to surgery in the molecular profile of resectable urothelial bladder cancer. NEODURVARIB trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 :S589.
- [14] GAO J J, NAVAI N, ALHALABI O, et al. Neoadjuvant PD-L1 plus CTLA-4 blockade in patients with cisplatin-ineligible operable high-risk urothelial carcinoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12):1845-1851.
- [15] VAN DIJK N, GIL-JIMENEZ A, SILINA K, et al. Pre-operative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12):1839-1844.
- [16] NECCHI A, RAGGI D, GALLINA A, et al. Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(4):439-446.
- [17] POWLES T, KOCKX M, RODRIGUEZ-VIDA A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial[J]. *Nat Med*, 2019, 25(11):1706-1714.
- [18] GUPTA S, GIBB E, SONPAVDE G P, et al. Biomarker analysis and updated clinical follow-up from BLASST-1 (bladder cancer signal seeking trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl):528.
- [19] CATHOMAS R, PETRAUSCH U, HAYOZ S, et al. Perioperative chemoimmunotherapy with durvalumab (Durva) in combination with cisplatin/gemcitabine (Cis/Gem) for operable muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) : preplanned interim analysis of a single-arm phase II trial (SAKK 06/17) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6_suppl):499.
- [20] GALSKEY M D, DANESHMAND S, CHAN K G, et al. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus nivolumab with selective bladder sparing in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) : HCRN GU 16-257[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4503.
- [21] ROSE T L, HARRISON M R, DEAL A M, et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy

- in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28):3140-3148.
- [22] FUNT S A, LATTANZI M, WHITING K, et al. Neoadjuvant atezolizumab with gemcitabine and cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer: a multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12):1312-1322.
- [23] ZHANG R Y, ZANG J Y, XIE F, et al. Longitudinal personalized urinary tumor DNA analysis in muscle-invasive bladder cancer from the neoadjuvant immunotherapy trial RJBLC-I2N₀₀₃[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl):552.
- [24] NATESAN D V, ZHANG L, OH D Y, et al. Updated results of phase II trial using escalating doses of neoadjuvant atezolizumab for cisplatin-ineligible patients with nonmetastatic urothelial cancer(NCT02451423)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):e16510.
- [25] WEI X X, ALEXANDER MCGREGOR B, LEE R J, et al. Durvalumab as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: preliminary results from the Bladder Cancer Signal Seeking Trial (BLASST)-2[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6_suppl):507.
- [26] GOUBET A G, ALVES COSTA SILVA C, LORDELLO DE MELO L, et al. Bacteria-specific CXCL13-producing follicular helper T cells are putative prognostic markers to neoadjuvant PD-1 blockade in muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl):535.
- [27] GUERCIO B J, PIETZAK E J, BROWN S, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) +/- ipilimumab (I) in cisplatin-ineligible patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl):498.
- [28] GRIVAS P, YIN J, KOSHKIN V S, et al. PR0807: A phase I b feasibility trial of neoadjuvant nivolumab (N) without or with lirilumab (L) in cisplatin-ineligible patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4518.
- [29] KIM H, KIM R, HONG J, et al. A prospective phase II trial of neoadjuvant nivolumab plus gemcitabine/cisplatin chemotherapy in muscle-invasive urothelial carcinoma of bladder[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl):494.
- [30] XING N, HAN S, JIANG J, et al. 703P Camrelizumab in combination with gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S714.
- [31] GRANDE E, GUERRERO F, PUENTE J, et al. Dutreneo trial: a randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab versus chemotherapy as a neoadjuvant approach to muscle-invasive urothelial bladder cancer (MIBC) patients (pts) prospectively selected by an interferon (INF)-gamma immune signature[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):5012.
- [32] THIBAUT C, ELAIDI R, VANO Y A, et al. Open-label phase II to evaluate the efficacy of neoadjuvant dose-dense MVAC in combination with durvalumab and tremelimumab in muscle-invasive urothelial carcinoma: NEMIO [J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(5S):eS8-eS15.
- [33] LIN T X, LI K W, FAN J H, et al. Interim results from a multicenter clinical study of tislelizumab combined with gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant therapy for patients with cT2-T4aN0M0 MIBC[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl):4580.
- [34] VAN DORP J, SUELMANN B B M, MEHRA N, et al. LBA31 High- vs low-dose pre-operative ipilimumab and nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer (NABUCCO cohort 2) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S1305-S1306.
- [35] NECCHI A, MARTINI A, RAGGI D, et al. A feasibility study of preoperative pembrolizumab before radical nephroureterectomy in patients with high-risk, upper tract urothelial carcinoma: pure-02[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(1):10.e1-10.e6.
- [36] KAIMAKLIOTIS H Z, ADRA N, KELLY W K, et al. Phase II neoadjuvant (N-) gemcitabine (G) and pembrolizumab (P) for locally advanced urothelial cancer (LAUC): interim results from the cisplatin (C)-ineligible cohort of GU14-188[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):5019.
- [37] LOWE M C, KUDCHADKAR R R. Neoadjuvant therapy for melanoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2020, 29(3):445-53.
- [38] YIN Z, YU M, MA T T, et al. Mechanisms underlying low-clinical responses to PD-1/PD-L1 blocking antibodies in immunotherapy of cancer: a key role of exosomal PD-L1[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1):e001698.
- [39] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):28.
- [40] BOUTROS C, TARHINI A, ROUTIER E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8):473-486.

(收稿日期:2023-02-08 修回日期:2023-08-06)
(编辑:陈宏)