

# 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗三阴性乳腺癌患者有效性及安全性的Meta分析及系统评价



牛钊峰<sup>1</sup>, 翟杨海<sup>1</sup>, 耿睿<sup>2</sup>

1. 山西省运城市妇幼保健院乳腺保健科 (山西运城 044000)

2. 山西省运城市中心医院乳腺科 (山西运城 044000)

**【摘要】目的** 系统评价卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗三阴性乳腺癌的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库, 搜集卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼 (联合组) 或其与单用卡瑞利珠单抗 (单一组) 对比治疗三阴性乳腺癌的临床研究, 检索时限均从建库至 2024 年 6 月 10 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4.1 及 STATA 15 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 项研究, 其中 1 项随机对照试验, 2 项队列研究, 3 项单臂试验, 包括 366 例患者。Meta 分析结果显示, 联合组患者的客观缓解率 (ORR) [OR=2.77, 95%CI (1.60, 4.81),  $P < 0.001$ ] 及疾病控制率 (DCR) [OR=2.27, 95%CI (1.34, 3.85),  $P=0.002$ ] 均显著高于单一组; 单臂试验的结果显示, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后患者的总体 ORR、DCR 和无疾病进展期分别为 28% [95%CI (0.04, 0.52)]、65% [95%CI (0.37, 0.92)]、5.66 个月 [95%CI (3.78, 8.48)]; 联合组与单一组患者的白细胞减少发生率 [OR=1.45, 95%CI (0.50, 4.17),  $P=0.49$ ]、皮疹发生率 [OR=1.11, 95%CI (0.35, 3.49),  $P=0.86$ ]; 恶心呕吐发生率 [OR=1.28, 95%CI (0.36, 4.61),  $P=0.70$ ] 差异均无统计学意义。**结论** 现有证据表明, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗三阴性乳腺癌具有协同效能, 能改善细胞免疫功能, 安全性可控。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

**【关键词】** 卡瑞利珠单抗; 阿帕替尼; 三阴性乳腺癌; Meta 分析; 系统评价

Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in the treatment of triple-negative breast cancer: a Meta-analysis and systematic review

NIU Zhaofeng<sup>1</sup>, ZHAI Yanghai<sup>1</sup>, GENG Rui<sup>2</sup>

1. Department of Breast Health, Yuncheng Maternal and Child Health Hospital in Shanxi Province, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China

2. Department of Breast, Yuncheng Central Hospital in Shanxi Province, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China

Corresponding author: GENG Rui, Email: 18935087181@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically review the efficacy and safety of

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407031

基金项目: 2023 年吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目 (320.6750.2023-18-30)

通信作者: 耿睿, 硕士, 主治医师, Email: 18935087181@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

camrelizumab and apatinib in the treatment of triple-negative breast cancer. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CNKI, and WanFang Data databases were electronically searched to collect clinical studies of carelizumab combined with apatinib (combination group) or it vs. carelizumab alone (single group) in the treatment of triple-negative breast cancer from inception to June 14, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias in the included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4.1 and STATA 15 softwares. **Results** A total of 6 studies were included, 1 randomized controlled trial, 2 cohort studies, and 3 single-arm trials, involving 366 patients. The results of the Meta-analysis indicated that the objective response rate (ORR) (OR=2.77, 95%CI 1.60 to 4.81,  $P<0.001$ ), and disease control rate (DCR) (OR=2.27, 95%CI 1.34 to 3.85,  $P=0.002$ ) in the combination group were significantly higher than those of the single group. The results of the single-arm trial showed that after the treatment of camrelizumab combined with apatinib, the ORR and DCR of the patients were 28% (95%CI 0.04 to 0.52) and 65% (95%CI 0.37 to 0.92), respectively. The overall progression-free survival of the patients after the combined treatment was 5.66 months (95%CI 3.78 to 8.48). The incidences of leukopenia (OR=1.45, 95%CI 0.50 to 4.17,  $P=0.49$ ), rash (OR=1.11, 95%CI 0.35 to 3.49,  $P=0.86$ ), nausea and vomiting (OR=1.28, 95%CI 0.36 to 4.61,  $P=0.70$ ) were not statistically significantly between the combination group and the single group. **Conclusion** Current evidence shows that carilizumab combined with apatinib has synergistic efficacy in treating triple-negative breast cancer, improves cellular immune function, and has a controllable safety profile. Due to the limitations of the number and quality of studies included, the above conclusion still needs to be verified by more high-quality studies.

**【Keywords】** Camrelizumab; Apatinib; Triple-negative breast cancer; Meta-analysis; Systematic review

乳腺癌发病率居世界女性恶性肿瘤之首，2020 年全球新发癌症病例中乳腺癌约占 11.7%，约有 230 万新发病例<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）是指肿瘤组织中雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 均为阴性的乳腺癌，约占所有乳腺癌的 15%，也是乳腺癌中较难治疗的病理分型之一，具有较高的侵袭性、复发率和转移率，5 年生存率低于 15%<sup>[2-3]</sup>。既往 TNBC 的治疗主要是基于紫杉烷和蒽环类药物的化疗，其能有效抑制肿瘤细胞的生长和扩散，但仍有 20% 患者出现多种不良反应<sup>[4]</sup>，故治疗方案的优化是目前临床研究的重点。

现阶段，免疫治疗已逐渐成为肿瘤治疗的新疗法，程序性死亡受体-1（programmed death receptor 1, PD-1）相关的免疫治疗在近来的研究和临床应用中呈上升趋势，其中卡瑞利珠单抗是一种强效的免疫抑制疗法，主要是通过阻断活化 T 细胞上的 PD-1 和肿瘤细胞上的细胞

程序性死亡-配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1）的结合，以激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫<sup>[5]</sup>，其已被广泛用于肝癌、胃癌等各种肿瘤的治疗<sup>[6]</sup>。此外，肿瘤细胞生长离不开异常血管的生成，阿帕替尼作为一种新型靶向治疗策略，可以有效抑制肿瘤血管的生成，增强药物的疗效<sup>[7]</sup>。目前，已有多项临床研究报道卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 TNBC 的相关数据，但尚无此类临床数据的系统评价。因此，本研究采用 Meta 分析方法系统评价卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 TNBC 的疗效和安全性，以期临床用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

国内外公开发表的临床试验、横断面研究或队列研究。

### 1.1.2 研究对象

组织病理学诊断为 TNBC 的患者。

### 1.1.3 干预措施或暴露因素

联合组患者采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗；单一组采用卡瑞利珠单抗治疗。单臂试验中，患者均采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗。

### 1.1.4 结局指标

主要结局指标：客观缓解率（objective response rate, ORR）、疾病控制率（disease control rate, DCR）、免疫指标（CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 水平）、无疾病进展期（progression-free survival, PFS）、总生存期（overall survival, OS）。次要结局指标为药品不良反应（白细胞减少、恶心及呕吐、皮疹等）发生率。

### 1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①资料不完整，缺少相关数据的文献；②重复发表或资料雷同的文献；③无法提取结局指标相关数据的文献；④非中文、英文的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库，搜集卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（联合组）或其与单用卡瑞利珠单抗（单一组）对比治疗 TNBC 的临床研究，检索时间均从建库至 2024 年 6 月 10 日。采用主题词和自由词组合的方式检索。中文检索词包括：恶性肿瘤、乳腺癌、三阴性乳腺癌、卡瑞利珠单抗、艾瑞卡、阿帕替尼、艾坦；英文检索词包括：Triple Negative Breast Neoplasms/Triple Negative Breast Cancer/ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Cancer/ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Neoplasms/Breast Cancers, Triple-Negative/ Breast Neoplasm, Triple-Negative, Carrelizumab/SHR 1210/SHR-1210, Apatinib/YN968D1/YN-968D1/Apatinib mesylate/Rivoceranib/Rivoceranib mesylate。以 PubMed 为例，其具体检索策略见框 1。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，通过与第 3 名研究者讨论解决。文献筛选时首先阅读标题和摘要，再排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。提取的资料主要包括：①一般资料，

```
#1 Triple Negative Breast Neoplasms[mesh]
#2 Triple Negative Breast Cancer
#3 ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Cancer
#4 ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Neoplasms
#5 Breast Cancers, Triple-Negative
#6 Breast Neoplasm, Triple-Negative
#7 camrelizumab [mesh]
#8 SHR 1210
#9 SHR-1210
#10 Apatinib [mesh]
#11 YN968D1
#12 YN-968D1
#13 Apatinib mesylate
#14 Rivoceranib
#15 Rivoceranib mesylate
#16 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8 OR #9) AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)
```

框 1 PubMed 检索策略

Box 1. PubMed search strategy

如题目、发表时间和文献来源；②研究特征，如研究类型（随机对照试验或回顾性研究）、受体状态、样本数、联合组和单一组干预措施；③结局指标等。

## 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险，并交叉核对。如遇分歧，与第 3 名研究者讨论解决。采用 Cochrane 协作网推荐的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）偏倚风险评价工具<sup>[8]</sup>对 RCT 进行偏倚风险评价，评估包括 6 个方面，7 个条目：随机序列产生（选择偏倚）、分配隐藏（选择偏倚）、对研究者和受试者施盲（实施偏倚）、研究结局的盲法评价（测量偏倚）、结局数据的完整性（随访偏倚）、选择性报告研究结果（报告偏倚）以及其他来源（其他偏倚）；每个方面的评价结果均分为低风险、高风险和不清楚。采用非随机对照试验方法学评价指标（methodological index for non-randomized studies, MINORS）<sup>[9]</sup>评估单臂试验的偏倚风险，包括 12 个条目，每一条分为 0~2 分，最高分为 24 分，前 8 条为无对照组的研究评估标准，后 4 条与前 8 条一并评估有对照组的研究；0 分为未见报道，1 分为报道了但不充分，2 分为报道了

且提供了充分的信息。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对非随机对照研究进行偏倚风险评价<sup>[10]</sup>, 评估包括 8 个方面, 9 个条目; 根据得分分为低、中和高质量 3 个等级 (< 5 分, 5~8 分, 8~9 分)。

### 1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4.1 及 STATA 15 软件进行 Meta 分析。当结局指标的测量方法或单位不同时, 采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 为效应分析统计量<sup>[11]</sup>, 时间事件变量采用风险比 (hazard ratio, HR) 为效应分析统计量<sup>[12]</sup>, 二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 为效应分析统计量<sup>[13]</sup>, 各效应量均提供其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用  $Q$  检验进行分析, 同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ , 可认为各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; 若  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$ , 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析<sup>[14]</sup>。当异质性仍然存在, 只做定性分析。通过逐一排除法进行敏感性分析。Meta 分析的检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 69 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入文献 6 篇<sup>[15-20]</sup>, 包括 1 项随机对照试验<sup>[18]</sup>, 2 项队列研究<sup>[19-20]</sup>, 3 项单臂试验<sup>[15-17]</sup>, 文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

6 项研究包括 366 例患者, 其中联合组 251 例, 对照组 115 例。纳入研究基本特征见表 1。

纳入的 1 项随机对照研究<sup>[18]</sup>采用随机数字表法进行随机分组, 对应的选择性偏倚评为“低风险”; 分配隐藏对应的选择偏倚评为不清楚; 未提及是否对研究者、受试者和结局测量者施盲, 实施偏倚及测量偏倚均评为不清楚; 研究的结局数据完整, 未选择性报告结果, 随访偏倚及报告偏倚均评为低风险; 不清楚是否存在其他偏倚来源, 其他偏倚评为不清楚。3 项单臂试验<sup>[15-17]</sup>的偏倚风险评价结果见表 2, 其中 1 项单臂试验<sup>[15]</sup>随访时间不足, 3 项研究均未提

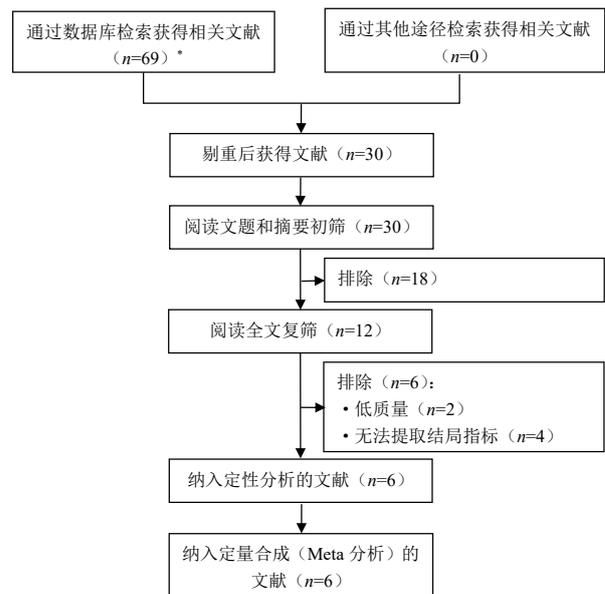


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

注: \*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ( $n=4$ )、Web of Science ( $n=15$ )、Embase ( $n=11$ )、Cochrane Library ( $n=10$ )、CNKI ( $n=13$ )、WanFang ( $n=16$ )。

及是否估算了样本量。1 项队列研究<sup>[19]</sup>的偏倚风险评分为 9 分, 另一项队列研究<sup>[20]</sup>未报告随访人群依从性, 因此无法获知随访是否完整, 故评分为 8 分, 见表 3。

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 ORR

共纳入 6 项研究<sup>[15-20]</sup>。3 项单臂试验<sup>[15-17]</sup>结果间有统计学异质性 ( $I^2=89.8\%$ ,  $P < 0.001$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后患者的总体 ORR 为 28% [95%CI (0.04, 0.52)], 见图 2。3 项研究<sup>[18-20]</sup>结果间无统计学异质性 ( $I^2=0$ ,  $P=0.96$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 与单一组相比, 联合组患者 ORR 显著提升 [OR=2.77, 95%CI (1.60, 4.81),  $P < 0.001$ ], 见图 3。

#### 2.3.2 DCR

共纳入 6 项研究<sup>[15-20]</sup>。3 项单臂试验<sup>[15-17]</sup>结果间有统计学异质性 ( $I^2=90.2\%$ ,  $P < 0.001$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后患者的总体 DCR 为 65% [95%CI (0.37, 0.92)], 见图 4。3 项研究<sup>[18-20]</sup>结果间无统计学异质性 ( $I^2=0$ ,  $P=0.68$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 与单一组相比, 联合组患者的 DCR 显著提升 [OR=2.27, 95%CI (1.34, 3.85),  $P=0.002$ ], 见图 5。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	研究类型	中位年龄 (C/S, 岁)	例数 (C/S)	干预措施		中位治 疗时间 (d)	结局 指标
				C	S		
吴星星 2024 <sup>[18]</sup>	随机对照 试验	57/57	41/41	卡瑞利珠单抗 (3 mg · kg <sup>-1</sup> , 每3周1次)+阿帕替尼 (250 mg, qd)	卡瑞利珠单抗 (3 mg · kg <sup>-1</sup> , 每3周1次)	42	①②④ ⑤⑥
殷雨来 2024 <sup>[19]</sup>	队列研究	49/51	41/41	卡瑞利珠单抗 (200 mg, 每3周1次)+阿帕替尼 (250 mg, qd)	卡瑞利珠单抗 (200 mg, 每3周1次)	84	①②③ ④⑤⑥
郝凯峰 2022 <sup>[20]</sup>	队列研究	56/56	54/36	卡瑞利珠单抗 (3 mg · kg <sup>-1</sup> , 每2周1次)+阿帕替尼 (250 mg, qd)	卡瑞利珠单抗 (3 mg · kg <sup>-1</sup> , 每2周1次)	28	①②③ ④⑤⑥
Liu 2020 <sup>[15]</sup>	单臂试验	46	40	卡瑞利珠单抗 (200 mg, 每2周1次)+阿帕替尼 (250 mg)	-	90	①②⑤
Liu 2022 <sup>[16]</sup>	单臂试验	47	46	卡瑞利珠单抗 (200 mg)+阿帕替尼 (250 mg, qd)	-	21	①②④ ⑤⑥
Zhang 2022 <sup>[17]</sup>	单臂试验	54	29	卡瑞利珠单抗 (200 mg, 每2周1次)+阿帕替尼 (500 mg, 每周1次)	-	90	①②⑤ ⑥

注: C. 联合组; S. 单一组; ①客观缓解率; ②疾病控制率; ③肿瘤标志物; ④免疫功能; ⑤药品不良反应 (白细胞减少, 恶心及呕吐, 皮疹等) 发生率; ⑥生存情况。

表2 纳入单臂试验的偏倚风险评价结果

Table 2. Evaluation results of risk of bias in the included single-arm trials

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	得分
Liu 2020 <sup>[15]</sup>	2	2	2	2	2	0	2	0	-	-	-	-	12
Liu 2022 <sup>[16]</sup>	2	2	2	2	2	2	2	0	-	-	-	-	14
Zhang 2022 <sup>[17]</sup>	2	2	2	2	2	2	2	0	-	-	-	-	14

注: ①研究目的是否明确; ②纳入患者连贯性; ③预期数据的收集; ④终点指标能恰当的反映研究目的; ⑤终点指标评价的客观性; ⑥随访时间是否充足; ⑦失访率是否低于5%; ⑧是否估算了样本量; ⑨对照组选择是否恰当; ⑩对照组是否同步; ⑪组间基线是否可比; ⑫统计分析是否恰当; 0分为未见报道, 1分为报道了但是不充分, 2分为报道了且提供了充分的信息。

表3 纳入队列研究的偏倚风险评价结果

Table 3. Evaluation results of risk of bias in the included cohort studies

纳入研究	研究对象的选择				组间可比性		结果/暴露因素测量		
	①	②	③	④	⑤A	⑤B	⑥	⑦	⑧
殷雨来 2024 <sup>[19]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1
郝凯峰 2022 <sup>[20]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	0

注: ①暴露组的代表性; ②非暴露组的选择; ③暴露因素的确定; ④研究起始时没有研究对象发生结局事件; ⑤A. 研究控制了最重要的混杂因素; ⑤B. 研究控制了其他重要的混杂因素; ⑥结局事件的评估; ⑦随访是否充分; ⑧随访的完整性; 1. 是; 0. 否。

### 2.3.3 生存指标

3 项单臂试验<sup>[15-17]</sup>报道了联合治疗后患者的 PFS, 各研究结果间有统计学异质性 ( $I^2=58.5%$ ,  $P=0.09$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后患者总体 PFS 为 5.66 个月 [95%CI (3.78, 8.48)], 见图 6。

仅 2 项队列研究<sup>[19-20]</sup>报道了 2 组患者的

PFS, 故采用描述性分析。研究均提示, 联合组患者 PFS 优于单一组, 差异有统计学意义 (联合组分别为 6.80, 5.37 个月; 单一组分别为 4.70, 4.43 个月)。仅 1 项随机对照试验<sup>[18]</sup>对比了两组的 OS, 结果显示, 联合组 OS 为 (8.45 ± 1.07) 个月, 与单一组的 (8.32 ± 1.15) 个月, 两者差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

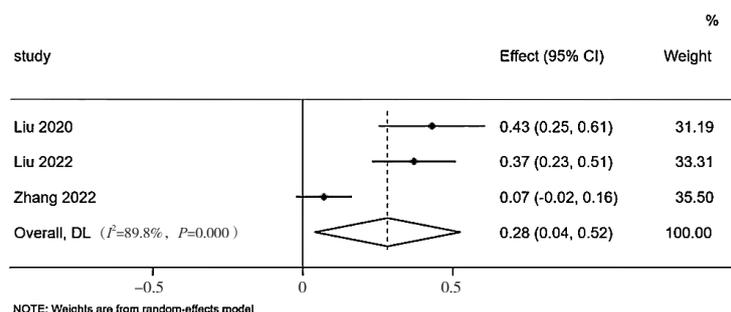


图2 单臂试验中患者ORR的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of ORR in the single-arm studies

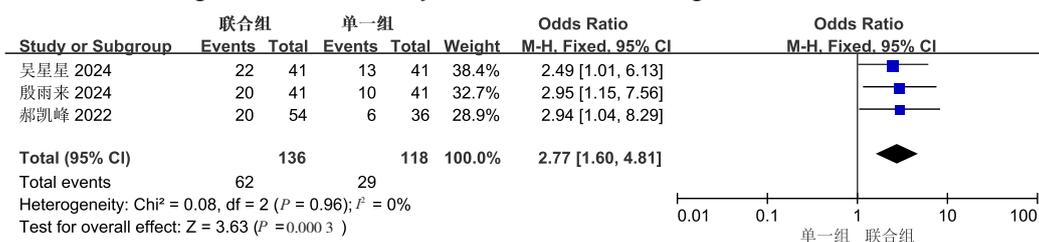


图3 联合组与单一组ORR比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of ORR between combination group and single group

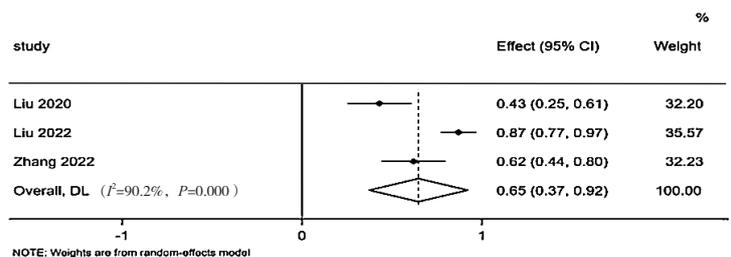


图4 单臂试验中患者DCR的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of DCR in the single-arm study

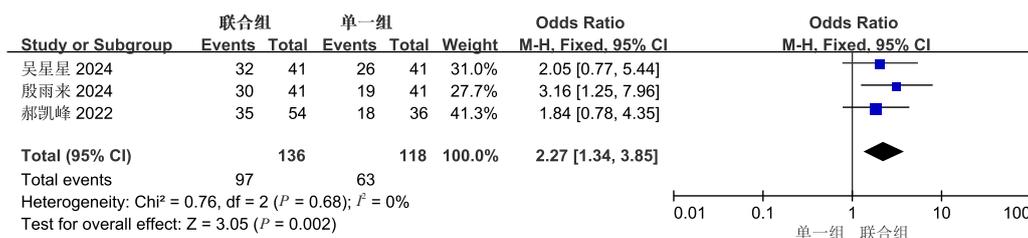


图5 联合组与单一组DCR比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of DCR between combination group and single group

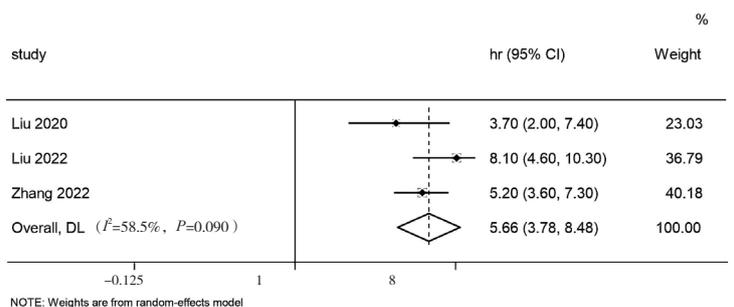


图6 联合治疗后患者PFS的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of PFS in patients after combination therapy

### 2.3.4 药品不良反应发生率

3 项研究<sup>[18-20]</sup>报道了两组患者的白细胞减少发生率、皮疹发生率及恶心呕吐的发生率。各研究间均无统计学异质性（白细胞减少率： $I^2=0, P=0.77$ ；皮疹： $I^2=0, P=0.69$ ；恶心呕吐： $I^2=0, P=0.59$ ）。采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，联合组与单一组患者的白细胞减少发生率 [OR=1.45, 95%CI (0.50, 4.17),  $P=0.49$ ]、皮疹发生率 [OR=1.11, 95%CI (0.35, 3.49),  $P=0.86$ ]；恶心呕吐发生率 [OR=1.28, 95%CI (0.36, 4.61),  $P=0.70$ ] 差异均无统计学意义，见图 7-9。

### 2.4 免疫指标的描述性分析结果

1 项研究<sup>[18]</sup>报道了 2 组患者 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 水平。结果显示，2 组 CD4<sup>+</sup> 水平高于治疗前，CD8<sup>+</sup>

低于治疗前，且联合组优于单一组 ( $P < 0.05$ )。此外，殷雨来等<sup>[19]</sup>报道了 2 组患者 T 细胞水平，结果显示，2 组患者治疗后的 T 细胞水平均升高，且联合组的 T 细胞水平高于单一组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.5 敏感性分析

3 项单臂试验<sup>[15-17]</sup>报道的 ORR、DCR 及 PFS 结果间有统计学异质性。由于纳入研究较少，均无法采用亚组方式查找异质性来源，故采用逐一排除法进行敏感性分析，结果显示，Zhang 等<sup>[17]</sup>的研究是 ORR 合并的异质性来源之一；Liu 等<sup>[16]</sup>的研究是 DCR 及 PFS 合并的异质性来源之一，见表 4。除 ORR 外，其他指标合并效应量后未发生明显变化，结果较稳健。

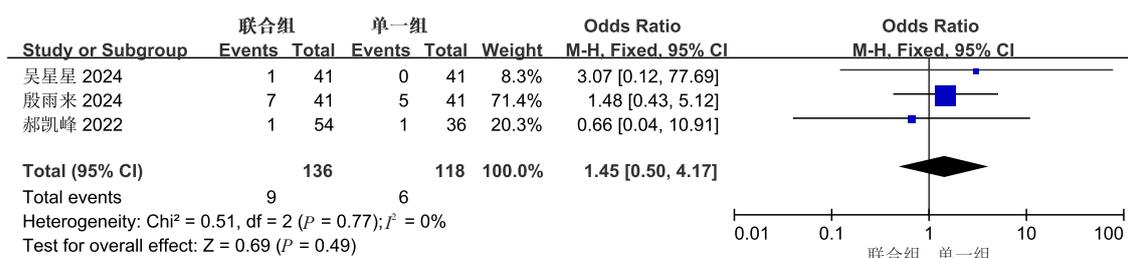


图7 联合组与单一组白细胞减少发生率比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of incidence of leukopenia between combination group and single group

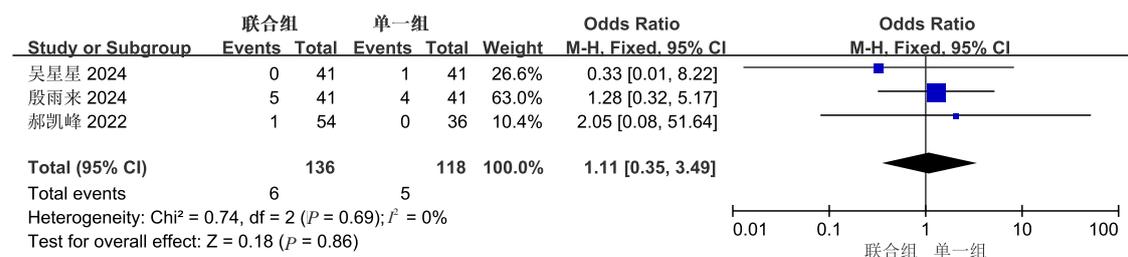


图8 联合组与单一组皮疹发生率比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of incidence of rash between combination group and single group

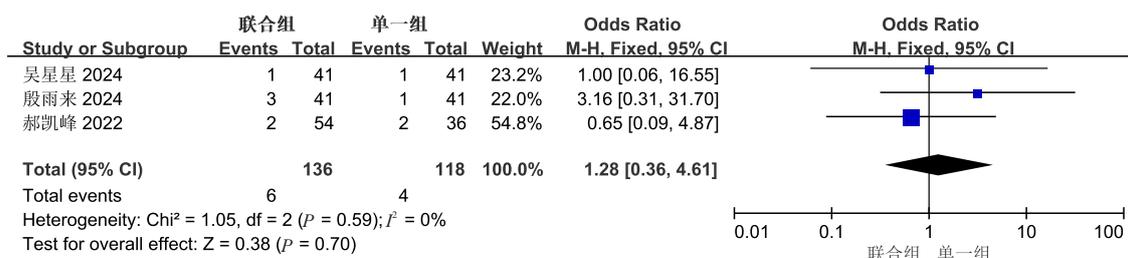


图9 联合组与单一组恶心呕吐发生率比较的Meta分析

Figure 9. Meta-analysis of incidence of nausea and vomiting between combination group and single group

表4 单臂试验敏感性分析汇总

Table 4. Summary of sensitivity analysis for single-arm studies

结局指标	剔除的研究	异质性检验结果		效应量 (95%CI)
		<i>P</i>	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)	
ORR	Liu 2020 <sup>[15]</sup>	0.15	91.9	0.21 (-0.08, 0.51)
	Liu 2022 <sup>[16]</sup>	0.18	92.2	0.24 (-0.11, 0.60)
	Zhang 2022 <sup>[17]</sup>	0.01	0	0.39 (0.28, 0.50)
DCR	Liu 2020 <sup>[15]</sup>	0.01	82.9	0.76 (0.51, 1.00)
	Liu 2022 <sup>[16]</sup>	0.01	0	0.63 (0.50, 0.75)
	Zhang 2022 <sup>[17]</sup>	0.01	81.7	0.76 (0.53, 0.99)
PFS	Liu 2020 <sup>[15]</sup>	0.01	61.9	6.42 (4.16, 9.91)
	Liu 2022 <sup>[16]</sup>	0.01	0	4.82 (3.53, 6.57)
	Zhang 2022 <sup>[17]</sup>	0.01	75.0	5.72 (2.67, 12.27)

### 3 讨论

TNBC 是一种易转移且复发率高的乳腺癌亚型, 5年内病死率可达40%, 复发的患者3个月内病死率高达75%, 与其他乳腺癌亚型相比, 其临床危害性明显增加<sup>[21-22]</sup>, 但目前还没有疗效确切的内分泌和靶向治疗方案。因此, 迫切需要制定 TNBC 新的治疗目标和方案。

近年来, 免疫抑制剂和抗血管生成药物的使用, 也逐渐改变了晚期 TNBC 治疗的格局<sup>[6]</sup>。卡瑞利珠单抗作为一种特异性抑制剂, 只对高表达 PD-L1 的 TNBC 肿瘤细胞有清除作用, 而研究<sup>[23]</sup>显示, TNBC 患者中仅有 20%~30% 具有高 PD-L1 表达, 晚期 TNBC 更低。因此, 单独使用卡瑞利珠单抗对于晚期 TNBC 的治疗效果有限, 且无明显血管生成抑制作用, 无法达到较好的杀灭癌细胞的作用。而卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在晚期 TNBC 中耐受性良好, 即使在低 PD-L1 表达水平, 也显示出良好的 ORR 和 PFS<sup>[15-17]</sup>。这种联合治疗方案的疾病控制率 (43.3%) 显著高于抗 PD-1/PD-L1 抗体 (5.2%~18.5%) 或阿帕替尼 (10.7%) 单药治疗<sup>[24-25]</sup>。本研究 Meta 分析的结果显示, 联合治疗后患者的总体 ORR 和 DCR 分别为 28%、65%。敏感性分析结果显示, Zhang 等<sup>[17]</sup>的研究是 ORR 合并的异质性来源之一, 可能与该研究联合治疗方案中阿帕替尼的用法为 500 mg 且每周给药 1 次有关, 与其他两项单臂试验<sup>[15-16]</sup>不同; Liu 等<sup>[17]</sup>的研究是 DCR 异质性来源之一, 可能与其为多中心的研究有关。本研究结果显示, 联合组 TNBC 患者的 ORR 及 DCR 均高于单一组。远

期疗效方面, 3项单臂试验<sup>[15-17]</sup>的 Meta 分析显示, 联合治疗后患者总体 PFS 为 5.66 个月。这些结果均提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 TNBC 具有协同效能, 可在机体抗肿瘤免疫力显著增强的情况下, 对肿瘤新生血管进行抑制, 阻止其发展, 进一步提高药物疗效。

PD-1 作为常见的免疫检查点蛋白之一, 在多种免疫 T 细胞、B 细胞中广泛表达, 通过诱导抗原特异性 T 细胞程序性死亡, 抑制调节 T 细胞凋亡, 参与影响机体内重要细胞免疫过程<sup>[26]</sup>。研究<sup>[27]</sup>显示, 低剂量的抗血管生成疗法通过抑制血管生成、增加 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 B 细胞浸润以及 PD-1 在多种小鼠模型中对免疫细胞的表达, 增加抗 PD-1 疗法的疗效。郭丽芳等<sup>[28]</sup>研究显示, 联合组和单一组治疗的患者 CD8<sup>+</sup> 水平较治疗前均明显升高, 且联合组明显高于单一组, 两组患者治疗后的 CD4<sup>+</sup> 水平较治疗前均明显降低, 且联合组明显低于单一组。本研究中的描述性分析结果显示, 纳入的 1 项研究<sup>[18]</sup>中两组 CD4<sup>+</sup> 水平高于治疗前, CD8<sup>+</sup> 低于治疗前, 且联合组优于单一组; 此外, 殷雨来等<sup>[19]</sup>报道了两组患者治疗后的 T 细胞水平均升高, 且联合组的 T 细胞水平高于单一组, 提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能够改善患者细胞免疫功能。

安全性方面, 本研究 Meta 分析的结果显示, 联合组与单一组患者白细胞减少发生率无差异性。国内学者研究<sup>[19]</sup>结果也证实了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼并不会增加 TNBC 患者的不良反应风险, 包括中性粒细胞减少、高血压、贫血等。而与之不同的是, Liu 等<sup>[15]</sup>的研究显示, 阿帕替

尼的使用可能会增加患者高血压、手足综合征及蛋白尿的风险,而甲状腺功能减退、肺炎和毛细血管瘤风险增加与卡瑞利珠单抗的使用有关。这提示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗对 TNBC 患者的不良影响,还需要大样本,多中心的临床试验进一步验证。

本研究的局限性为:①由于纳入的研究数量少,尤其是 RCT 仅有 1 篇,多为回顾性研究、单臂试验,缺乏随机化,对某些混杂因素缺乏有效控制,可能产生偏倚,结果需谨慎对待;②纳入的研究仅限于中、英文,可能存在选择偏倚。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 TNBC 具有协同效能,可改善细胞免疫功能,安全性可控。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

## 参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Bianchini G, De Angelis C, Licata L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer—expanded options, evolving needs[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2): 91–113. DOI: [10.1038/s41571-021-00565-2](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2).
- 3 Denkert C, Liedtke C, Tutt A, et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies[J]. *Lancet*, 2017, 389(10087): 2430–2442. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32454-0).
- 4 Xu G, Yang D, He C, et al. Population pharmacokinetics and toxicity correlation analysis of free and liposome-encapsulated doxorubicin in Chinese patients with advanced breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 92(3): 181–192. DOI: [10.1007/s00280-023-04559-y](https://doi.org/10.1007/s00280-023-04559-y).
- 5 Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727–742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266087/>.
- 6 罗详冲,李高峰. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(6): 672–679. [Luo XC, Li GF. Application of PD-1 inhibitor Camrelizumab in advanced malignancies[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45(6): 672–679.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402).
- 7 董馨蔚,陈燕,蒋刚,等. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的相关研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(9): 848–854. [Dong XW, Chen Y, Jiang G, et al. Research progress of apatinib mesylate in cancer treatment[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2021, 24(9): 848–854.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202109017](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202109017).
- 8 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
- 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. DOI: [10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x](https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x).
- 10 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. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
- 11 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences[M]. Erlbaum Associates, 1988.
- 12 Fleming TR, Harrington DP. Counting Processes and Survival Analysis[M]. New Jersey: Wiley, 1991.
- 13 Greenland S, Rothman K, Lash T. Modern Epidemiology, 3rd ed[M]. Lippincott: Williams & Wilkins, 2008.
- 14 Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539–1558. DOI: [10.1002/sim.1186](https://doi.org/10.1002/sim.1186).
- 15 Liu J, Liu Q, Li Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000696. DOI: [10.1136/jitc-2020-000696](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000696).
- 16 Liu J, Wang Y, Tian Z, et al. Multicenter phase II trial of camrelizumab combined with apatinib and eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3011. DOI: [10.1038/s41467-022-30569-0](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30569-0).
- 17 Zhang Q, Shao B, Tong Z, et al. A phase Ib study of camrelizumab in combination with apatinib and fuzuloparib in patients with recurrent or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 321. DOI: [10.1186/s12916-022-02527-6](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02527-6).
- 18 吴星星,刘佳,魏洁. 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗晚期 TNBC 患者的效果及对免疫功能、远期预后

- 的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(4): 695–698. [Wu XX, Liu J, Wei J. Effect of apatinib combined with carrelizumab on advanced TNBC patients and its influence on immune function and long-term prognosis[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2024, 30(4): 695–698.] DOI: [10.15900/j.cnki.zylf1995](https://doi.org/10.15900/j.cnki.zylf1995).
- 19 殷雨来, 张银旭, 任悦, 等. PD-1 抑制剂联合抗血管生成治疗晚期三阴性乳腺癌患者临床疗效及预后分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2024, 16(1): 76–81. [Yin YL, Zhang YX, Ren Y. Clinical efficacy and prognosis of PD-1 inhibitor combined with anti-angiogenic therapy in patients with advanced triple-negative breast cancer[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2024, 16(1): 76–81.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4136.2024.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4136.2024.01.014).
- 20 郝凯峰, 张明芳, 仲广生. PD-1 联合抗血管生成双靶治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效及对细胞免疫功能, 短期预后和不良反应的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(10): 1701–1705, 1725. [Hao KF, Zhang MF, Zhong GS. Efficacy of PD-1 combined with anti-angiogenic dual-target therapy on advanced triple-negative breast cancer and its influence on cellular immune function, short-term prognosis and adverse reactions[J]. The Practical Journal of Cancer, 2022, 37(10): 1701–1705, 1725.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2022.10.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2022.10.036).
- 21 孙晓萌, 高社干. 三阴性乳腺癌的临床治疗现状及新进展[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(6): 3. DOI: [CNKI:SUN:SYAZ.0.2020-06-045](https://doi.org/CNKI:SUN:SYAZ.0.2020-06-045).
- 22 Yeo SH, Jung K, Park MI, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma-mimicking primary gastrointestinal small lymphocytic lymphoma[J]. Korean J Gastroenterol, 2020, 75(4): 212–215. DOI: [10.4166/kjg.2020.75.4.212](https://doi.org/10.4166/kjg.2020.75.4.212).
- 23 李颖, 刘强, 陈小清. PD-1 抑制剂派姆单抗治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效[J]. 循证医学, 2018, 18(3): 147–149. [Li Y, Liu Q, Chen XQ. Effect of pembrolizumab in advanced triple-negative breast cancer patients[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(3): 147–149.] DOI: [10.12019/j.issn.1671-5144.2018.03.006](https://doi.org/10.12019/j.issn.1671-5144.2018.03.006).
- 24 Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase 1 study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(1): 74–82. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.4224](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224).
- 25 Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase 1b KEYNOTE-012 study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(21): 2460–2467. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8931](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8931).
- 26 Cader FZ, Hu X, Goh WL, et al. A peripheral immune signature of responsiveness to PD-1 blockade in patients with classical Hodgkin lymphoma[J]. Nat Med, 2020, 26(9): 1468–1479. DOI: [10.1038/s41591-020-1006-1](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1006-1).
- 27 Li Q, Wang Y, Jia W, et al. Low-dose anti-angiogenic therapy sensitizes breast cancer to PD-1 blockade[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7): 1712–1724. DOI: [10.1158/1078-0432](https://doi.org/10.1158/1078-0432).
- 28 郭丽芳, 李敏, 李银英, 等. 卡瑞利珠单抗、阿帕替尼联合卡培他滨二线治疗晚期三阴性乳腺癌的临床研究[J]. 海南医学, 2024, 35(6): 777–781. [Guo LF, Li M, Li YY, et al. Clinical study of carrelizumab, Apatinib combined with capecitabine in second-line treatment of advanced triple-negative breast cancer[J]. Hainan Medical Journal, 2024, 35(6): 777–781.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-6350.2024.06.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6350.2024.06.004).

收稿日期: 2024 年 07 月 12 日 修回日期: 2024 年 10 月 08 日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏