转移性尿路上皮癌一线治疗方案的网状Meta分析Δ

邱学佳*，任炳楠，方灵芝，连玉菲，吴玉佩，董占军#（河北省人民医院药学部/河北省临床药学重点实验室，石家庄 050051）

中图分类号 R969.1；R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）22-2815-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.19

摘 要 目的 采用网状Meta分析方法系统评价不同治疗方案用于转移性尿路上皮癌一线治疗的有效性。**方法** 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、万方数据、中国知网和维普网，检索用于转移性尿路上皮癌一线治疗的随机对照临床试验（RCTs），检索时限自2010年1月1日至2024年1月31日。筛选文献、提取资料后，对纳入研究进行风险偏倚评价。采用R 4.3.2软件进行网状Meta分析。**结果** 共纳入了11项RCTs，包括14种治疗措施。在客观缓解率方面，各组间差异无统计学意义，帕博利珠单抗联合吉西他滨及顺铂方案排第一的概率最大。在无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）方面，各组间差异无统计学意义，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗在延长PFS方面有优于吉西他滨联合顺铂方案的趋势[HR＝0.45，95%CI（0.20，1.06），P＝0.049]，且其在PFS和OS中排第一的概率均最大。**结论** 在转移性尿路上皮癌的一线治疗中，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗可能在延长生存期方面更有优势。

关键词 转移性尿路上皮癌；网状Meta分析；帕博利珠单抗；维恩妥尤单抗；吉西他滨；顺铂

Network meta-analysis of first-line treatments for metastatic urothelial carcinoma

QIU Xuejia，REN Bingnan，FANG Lingzhi，LIAN Yufei，WU Yupei，DONG Zhanjun（Department of Pharmacy，Hebei General Hospital/Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy，Shijiazhuang 050051，China）

ABSTRACT OBJECTIVE To systematically evaluate the effectiveness of different treatment regimens as first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma（UC）using a network meta-analysis（NMA）approach. **METHODS** Electronic databases including PubMed，the Cochrane Library，Embase，Wanfang Data，CNKI，and VIP were searched for randomized controlled clinical trials（RCTs）on first-line treatment for metastatic UC from January 1，2010 to January 31，2024. After literature screening and data extraction，a risk of bias assessment of included studies was conducted. R software（version 4.3.2）was used to perform the NMA. **RESULTS** A total of 11 RCTs involving 14 treatment interventions were included. No significant differences were noted in objective response rate among groups，with the combination of pembrolizumab，gemcitabine and cisplatin having the highest probability of ranking first. Regarding progression-free survival（PFS）and overall survival（OS），no significant differences were observed among groups，while enfortumab vedotin combined with pembrolizumab showed a trend towards better PFS extension compared to gemcitabine combined with cisplatin [HR＝0.45，95%CI（0.20，1.06），P＝0.049]，and it had the highest probability of ranking first in both PFS and OS. **CONCLUSIONS** The combination of enfortumab vedotin and pembrolizumab may have an advantage in prolonging survival in the first-line treatments for metastatic UC.

KEYWORDS metastatic urothelial carcinoma；network meta-analysis；pembrolizumab；enfortumab vedotin；gemcitabine；cisplatin

尿路上皮癌位居2020年全球恶性肿瘤新发病例第10位，在男性恶性肿瘤新发病例数中排第6位[1]。尿路上皮癌可起源于尿路的任何部位，约占所有膀胱癌的90%[1]。化疗是晚期膀胱癌的主要治疗方法，基于铂类的化疗在一线治疗中的客观缓解率约为35%～50%[2]。然而，尽管尿路上皮癌的系统治疗取得了可喜的进展，转移性尿路上皮癌患者的预后仍然很差，其5年生存率不到5%[3]。目前，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）尿路上皮癌诊疗指南对于晚期尿路上皮癌的治疗仍推荐吉西他滨联合铂类及剂量密集的甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星和顺铂（dose intensive methotrexate，vinblastine，doxorubicin，and cisplatin；ddMVAC）方案。近年来，新的治疗方案开始兴起，包括免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）、抗体偶联药物（antibody drug conjugates，ADC）及靶向药物的单药或联合治疗。其中，已开展Ⅲ期随机对照临床

Δ**基金项目** 河北省医学科学研究课题计划（No.20211586）

＊**第一作者** 主管药师。研究方向：临床药学。E-mail：xuejiaqiu@163.com

＃**通信作者** 主任药师。研究方向：医院药学、药事管理。E-mail：13313213656@126.com

试验（randomized controlled trials，RCTs）的干预措施包括：（1）ICI单药方案（如度伐利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗）；（2）两种ICIs联合方案（如度伐利尤单抗联合替西木单抗）；（3）ICI联合酪氨酸激酶抑制剂方案（如度伐利尤单抗联合奥拉帕利）；（4）ICI联合化疗[如阿替利珠单抗+吉西他滨联合顺铂（gemcitabine combined with cisplatin，GC）、纳武利尤单抗联合GC、帕博利珠单抗联合GC]；（5）其他单抗联合化疗（如贝伐珠单抗联合GC、帕尼单抗联合ddMVAC）；（6）ADC单药（如维恩妥尤单抗）；（7）ADC联合ICIs（如维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗）等。目前这些方案虽然都与化疗方案进行了疗效比较，但这些方案之间仍缺乏“头对头”研究。在临床治疗中由于药物可及性、经济性等原因，患者需在这些方案中进行选择，因此这些方案之间的比较具有重要的临床意义。基于此，本研究纳入了上述干预方案一线治疗转移性尿路上皮癌的临床试验，采用网状Meta分析方法进行了系统评价，以期为临床转移性尿路上皮癌的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、万方数据库、中国知网和维普数据库，检索转移性尿路上皮癌一线治疗方案的RCTs，检索时限自2010年1月1日至2024年1月31日，语种为中英文。检索策略选择主题词与自由词相结合的方式，英文检索词包括“urothelial carcinoma”“UC”“bladder cancer”“randomized controlled trial”“RCT”“clinical trial”“phase 3 study”；中文检索词包括“尿路上皮癌”“膀胱癌”“临床试验”“随机对照临床试验”。以PubMed为例，检索式见图1。检索相关文献并对其参考文献进行手工检索，以扩大检索范围。

Pubmed 检索式：
("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields] OR "UC"[All Fields] OR ("urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "urinary bladder neoplasms"[All Fields] OR ("bladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "bladder cancer"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010:2024[pdat]))

图1 PubMed检索式

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）前瞻性RCTs；（2）入组患者为根据组织学或细胞学诊断的转移性或局部晚期或不可切除的尿路上皮癌，根据实体瘤反应评估标准（RECIST）1.1版，患有可测量的病灶，TNM分期为尿路上皮癌Ⅳ期；（3）均为初治患者，既往未接受过化疗或其他药物治疗；（4）干预措施为药物治疗；（5）结局指标至少包括以下指标的1种：总生存期（overall survival，OS）、无进展生存期（progression free survival，PFS）、客观缓解率（objective response rate，ORR）。

本研究的排除标准包括：（1）综述和重复文献；（2）非中英文文献；（3）缺乏结局指标；（4）干预措施为维持治疗、二线及以上治疗；（5）不能获得全文的文献；（6）基础研究、会议摘要/论文。

1.3 文献筛选与数据提取

文献的筛选及数据提取工作由2位研究者独立进行，然后进行交叉核对；如果遇到分歧，请第3位研究者协助判断。缺乏的资料联系原文作者进行补充。根据制定好的纳入与排除标准及资料提取表进行文献筛选和资料提取。提取的资料包括：（1）文献的基本信息，包括文献的第一作者、发表年份；（2）研究对照特征及干预措施，包括患者的基线特征、干预措施、纳入患者例数；（3）结局指标；（4）用于文献质量评价的指标，包括随机方法、是否分配隐藏、是否设盲、设盲方式、研究中的失访情况、是否采用意向性分析等。

1.4 文献质量评价

由2位研究者根据Cochrane协作网RCT偏倚风险评价工具（Collaboration Risk of Bias in Randomized Controlled Trials Version 2，RoB2）[4]评价纳入文献的质量。文献质量评价内容包括以下几个方面：随机方法、是否分配隐藏、是否设盲、是否有不完整结局数据、是否有选择性报告、是否有其他偏倚。

1.5 统计学方法

本研究采用R 4.3.2软件的“gemtc”软件包和JAGS 4.3.2软件进行贝叶斯网状Meta分析。使用相对危险度（relative risk，RR）作为二分类变量（如ORR）的效应分析统计量，采用风险比（hazard ratio，HR）作为时间-事件（如PFS、OS）的效应分析统计量，并提供其95%置信区间（confidence interval，CI）。绘制排序概率图，计算某一药物成为最佳干预措施的概率。采用累积排名曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve，SUCRA）对各项干预措施的有效性进行排序。所有检验均为双侧检验，检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

通过数据库检索到文献1 107篇，剔重后获得文献574篇，阅读标题及摘要后剔除文献535篇，阅读全文后删除文献28篇（包括会议摘要5篇、无相关结局指标3篇、干预措施为维持治疗或二线治疗的文献20篇），最终纳入文献11篇。

2.2 纳入研究的基本信息及质量评价结果

纳入研究的基本信息如表1所示，质量评价结果如表2所示。

表1　纳入研究的基本信息

第一作者	发表年份	试验登记号	干预措施	干预组例数	对照措施1	对照组1患者数	对照措施2	对照组2患者数	结局指标
Galsky[5]	2020	NCT02807636	阿替利珠单抗+GC	451	阿替利珠单抗	362	化疗	400	ORR,PFS,OS
Rosenberg[6]	2021	NCT00942331	贝伐珠单抗+GC	252	GC	254			ORR,PFS,OS
Rosenberg[7]	2023	NCT03459846	度伐利尤单抗+奥拉帕利	78	度伐利尤单抗	76			ORR,PFS,OS
O'donnell[8]	2023	NCT03288545	维恩妥尤单抗+帕博利珠单抗	76	维恩妥尤单抗	73			ORR
Van Der Heijden[9]	2023	NCT03036098	纳武利尤单抗+GC	304	GC	304			ORR,PFS,OS
Culine[10]	2021	EudraCT 2009-011882-10	ddMVAC+帕尼单抗	64	ddMVAC	33			ORR,PFS,OS
Powles[11]	2021	NCT02853305	帕博利珠单抗+GC	351	帕博利珠单抗	307	GC	352	ORR,PFS,OS
Powles [12]	2023	NCT04223856	维恩妥尤单抗+帕博利珠单抗	442	GC	444			ORR,PFS,OS
Powles[13]	2020	NCT02516241	度伐利尤单抗	346	度伐利尤单抗+替西木单抗	342	GC	344	ORR,PFS,OS
Bamias[14]	2013	ACTRN12610000845033	ddMVAC	61	GC	59			ORR,PFS,OS
Pfister[15]	2024	NCT01812369	ddMVAC	248	GC	245			PFS,OS

表2　RCT偏倚风险评估结果

第一作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	研究者和实施者的设盲	结局评估者的设盲	不完整结局数据	选择性报告	其他偏倚
Galsky[5]	2020	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Rosenberg[6]	2021	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Rosenberg[7]	2023	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
O'donnell[8]	2023	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Van Der Heijden[9]	2023	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Culine[10]	2021	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Powles[11]	2021	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Powles[12]	2023	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Powles[13]	2020	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Bamias[14]	2013	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Pfister[15]	2024	低风险	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚

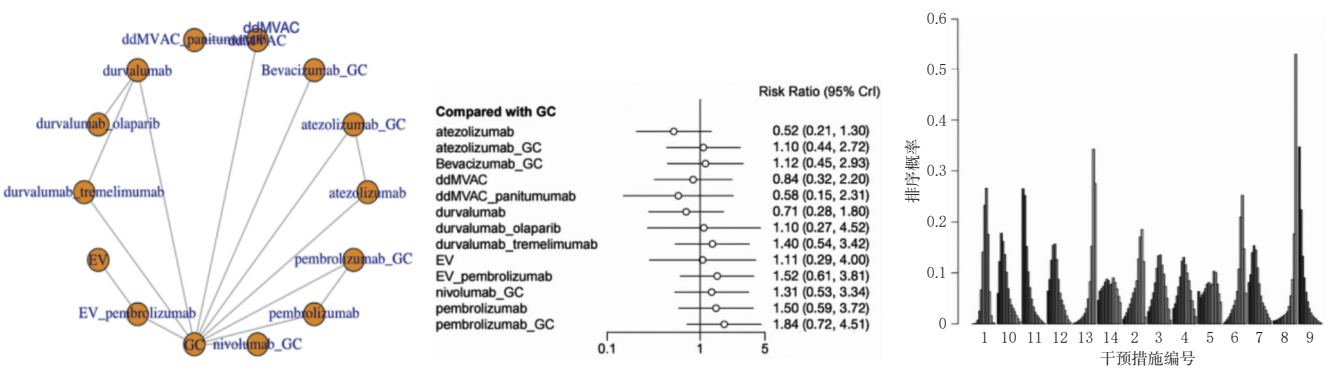
2.3　网状Meta分析结果

2.3.1　ORR

本研究共纳入了11项研究[5—15]，其中共10项研究报道了ORR的结果[5—14]，涉及14种干预措施。ORR比较的结果如图2所示。在ORR的比较方面，各干预措施之间的比较均为单一研究比较（见图2A），因此未进行异质性比较。各方案之间ORR差异无统计学意义，ORR比较的森林图见图2B。14种干预措施在改善转移性尿路上皮癌患者ORR方面的疗效排序结果为：帕博利珠单抗联合GC（SUCRA值：0.85）＞维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗（SUCRA值：0.83）＞帕博利珠单抗（SUCRA值：0.70）＞纳武利尤单抗联合GC（SUCRA值：0.68）＞度伐利尤单抗联合替西木单抗（SUCRA值：0.67）＞贝伐珠单抗联合GC（SUCRA值：0.52）＞维恩妥尤单抗（SUCRA值：0.51）＞阿替利珠单抗联合GC（SUCRA值：0.50）＞度伐利尤单抗联合奥拉帕利（SUCRA值：0.48）＞GC（SUCRA值：0.42）＞ddMVAC（SUCRA值：0.33）＞度伐利尤单抗（SUCRA值：0.25）＞阿替利珠单抗（SUCRA值：0.14）＞ddMVAC联合帕尼单抗（SUCRA值：0.12）（排序概率结果见图2C）。ORR的网状Meta分析结果见图3。

2.3.2　PFS

共10项研究报道了PFS[5—7,9—15]，涉及12种干预措施。网状关系图见图4A。在PFS的比较方面，2项研究[14—15]均对ddMVAC与GC方案进行了比较，因此本研究对这2项研究进行了异质性检验，异质性检验结果为I^2=0，两者无显著异质性。PFS比较的森林图见图4B。结果显示，PFS比较方面，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗有优于GC方案的趋势[HR=0.45，95%CI（0.20，



A. ORR比较的网状图　　B. ORR比较的森林图　　C. ORR比较的排序概率图

1：GC；2：ddMVAC；3：阿替利珠单抗联合GC（atezolizumab_GC）；4：贝伐珠单抗联合GC（bevacizumab_GC）；5：度伐利尤单抗联合奥拉帕利（durvalumab +olaparib）；6：度伐利尤单抗（durvalumab）；7：纳武利尤单抗联合GC（nivolumab_GC）；8：ddMVAC联合帕尼单抗（dd-MVAC_panitumumab）；9：帕博利珠单抗联合GC（pembrolizumab_GC）；10：帕博利珠单抗（pembrolizumab）；11：维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗（EV_pembrolizumab）；12：度伐利尤单抗联合替西木单抗（durvalumab_tremelimumab）；13：阿替利珠单抗（atezolizumab）；14：维恩妥尤单抗（enfortumab vedotin，EV）。

图2　14种干预措施的ORR比较结果

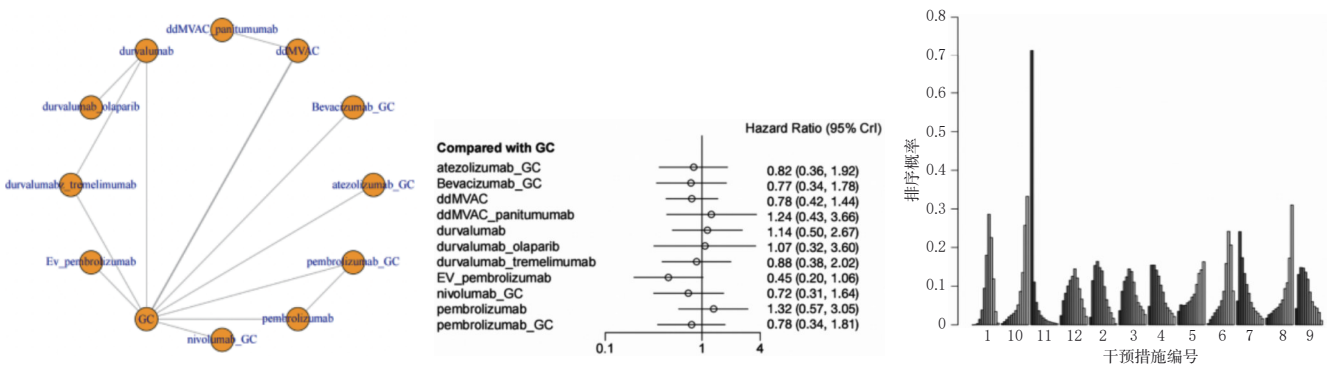
	atezolizumab	atezolizumab_GC	bevacizumab_GC	ddMVAC	ddMVAC_panitumumab	durvalumab	durvalumab_olaparib	durvalumab_tremelimumab	EV	EV_pembrolizumab	GC	nivolumab_GC	pembrolizumab	pembrolizumab_GC
atezolizumab	atezolizumab	2.08(0.82,5.27)	2.19(0.59,8.29)	1.62(0.42,6.22)	1.12(0.22,5.81)	1.36(0.37,5.07)	2.11(0.39,11.32)	2.61(0.71,9.65)	2.05(0.41,10.30)	2.93(0.82,10.80)	1.92(0.77,4.87)	2.56(0.72,9.48)	2.85(0.77,10.57)	3.52(0.94,12.97)
atezolizumab_GC	0.48(0.19,1.22)	atezolizumab_GC	1.06(0.29,3.93)	0.78(0.21,2.95)	0.54(0.13,2.78)	0.66(0.18,2.43)	1.01(0.19,5.41)	1.25(0.34,4.59)	0.98(0.20,4.91)	1.41(0.39,5.13)	0.93(0.37,2.33)	1.23(0.34,4.51)	1.37(0.37,5.04)	1.69(0.46,6.21)
Bevacizumab_GC	0.46(0.12,1.72)	0.95(0.25,3.48)	bevacizumab_GC	0.74(0.19,2.82)	0.51(0.12,2.65)	0.62(0.17,2.32)	0.96(0.18,5.15)	1.19(0.32,4.41)	0.93(0.18,4.66)	1.34(0.36,4.95)	0.88(0.34,2.23)	1.17(0.31,4.35)	1.32(0.35,4.83)	1.59(0.43,5.90)
ddMVAC	0.62(0.16,2.36)	1.29(0.34,4.85)	1.36(0.35,5.28)	ddMVAC	0.69(0.26,1.81)	0.84(0.22,3.25)	1.31(0.24,7.23)	1.62(0.43,6.16)	1.27(0.25,6.47)	1.82(0.48,6.85)	1.19(0.45,3.14)	1.58(0.42,6.03)	1.77(0.46,6.75)	2.17(0.57,8.26)
ddMVAC_panitumumab	0.89(0.17,4.64)	1.86(0.36,9.56)	1.96(0.38,10.31)	1.44(0.56,3.78)	ddMVAC_panitumumab	1.22(0.23,6.42)	1.88(0.27,13.39)	2.33(0.45,12.16)	1.83(0.28,12.15)	2.62(0.51,13.47)	1.72(0.44,6.76)	2.29(0.44,11.93)	2.55(0.49,13.22)	3.13(0.6,16.24)
durvalumab	0.73(0.21,2.71)	1.53(0.41,5.59)	1.61(0.43,6.04)	1.18(0.31,4.53)	0.82(0.16,4.26)	durvalumab	1.54(0.54,4.47)	1.91(0.76,4.86)	1.51(0.30,7.47)	2.15(0.58,7.91)	1.41(0.55,3.57)	1.88(0.51,6.96)	2.09(0.56,7.77)	2.56(0.69,9.52)
durvalumab_olaparib	0.47(0.09,2.53)	0.99(0.18,5.23)	1.04(0.19,5.62)	0.77(0.14,4.19)	0.53(0.07,3.72)	0.65(0.22,1.86)	durvalumab_olaparib	1.24(0.31,5.01)	0.97(0.14,6.63)	1.39(0.26,7.39)	0.91(0.22,3.70)	1.21(0.23,6.46)	1.35(0.25,7.27)	1.66(0.31,8.87)
durvalumab_tremelimumab	0.38(0.11,1.41)	0.80(0.22,2.91)	0.84(0.23,3.14)	0.62(0.16,2.35)	0.43(0.08,2.23)	0.52(0.21,1.32)	0.81(0.21,3.29)	durvalumab_tremelimumab	0.78(0.16,3.89)	1.12(0.33,4.09)	0.74(0.29,1.85)	0.98(0.27,3.58)	1.09(0.29,4.03)	1.34(0.36,4.93)
EV	0.49(0.14,2.44)	1.02(0.21,5.04)	1.07(0.21,5.41)	0.79(0.15,4.06)	0.55(0.08,3.61)	0.67(0.13,3.34)	1.03(0.15,7.06)	1.27(0.26,6.38)	EV	1.43(0.55,3.68)	0.94(0.25,3.52)	1.25(0.25,6.22)	1.39(0.28,6.93)	1.71(0.34,8.53)
EV_pembrolizumab	0.34(0.09,1.25)	0.71(0.19,2.58)	0.75(0.22,2.79)	0.55(0.15,2.09)	0.38(0.07,1.95)	0.46(0.13,1.72)	0.72(0.14,3.86)	0.89(0.24,3.28)	0.70(0.27,1.82)	EV_pembrolizumab	0.66(0.26,1.65)	0.87(0.24,3.22)	0.97(0.26,3.59)	1.19(0.33,4.38)
GC	0.52(0.21,1.30)	1.10(0.44,2.72)	1.12(0.45,2.93)	0.84(0.32,2.20)	0.58(0.15,2.31)	0.71(0.28,1.80)	1.10(0.27,4.52)	1.40(0.54,3.42)	1.11(0.29,4.00)	1.52(0.61,3.81)	GC	1.31(0.53,3.34)	1.50(0.59,3.72)	1.84(0.72,4.51)
nivolumab_GC	0.39(0.11,1.43)	0.81(0.22,2.96)	0.86(0.23,3.19)	0.63(0.17,2.42)	0.44(0.08,2.25)	0.53(0.14,1.97)	0.82(0.15,4.42)	1.02(0.28,3.74)	0.82(0.16,3.98)	1.15(0.31,4.19)	0.75(0.32,1.89)	nivolumab_GC	1.11(0.31,4.13)	1.37(0.37,5.03)
pembrolizumab	0.35(0.09,1.30)	0.73(0.22,2.69)	0.77(0.21,2.89)	0.57(0.15,2.18)	0.39(0.08,2.04)	0.48(0.13,1.79)	0.74(0.14,4.01)	0.91(0.25,3.43)	0.72(0.14,3.61)	1.03(0.28,3.81)	0.68(0.27,1.71)	0.92(0.24,3.34)	pembrolizumab	1.23(0.49,3.08)
pembrolizumab_GC	0.29(0.08,1.06)	0.59(0.16,2.18)	0.63(0.17,2.35)	0.46(0.12,1.76)	0.32(0.06,1.66)	0.39(0.11,1.46)	0.60(0.11,3.25)	0.75(0.21,2.77)	0.59(0.12,2.92)	0.84(0.23,3.08)	0.55(0.22,1.39)	0.73(0.22,2.72)	0.82(0.33,2.05)	pembrolizumab_GC

图3　ORR的网状Meta分析结果

1.06），P=0.049]，其余各组之间差异无统计学意义。排序概率图显示（如图4C所示），维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗在PFS的比较方面排序第一的可能最高，概率超70%。12种干预措施在延长转移性尿路上皮癌患者PFS方面的疗效排序结果为：维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗（SUCRA值：0.92）＞纳武利尤单抗联合GC（SUCRA值：0.69）＞贝伐珠单抗联合GC（SUCRA值：0.63）＞帕博利珠单抗联合GC（SUCRA值：0.62）＞ddMVAC（SUCRA值：0.61）＞阿替利珠单抗联合GC（SUCRA值：0.57）＞度伐利尤单抗联合替西木单抗（SUCRA值：0.51）＞度伐利尤单抗联合奥拉帕利（SUCRA值：0.36）＞GC（SUCRA值：0.35）＞度伐利尤单抗（SUCRA值：0.27）＞ddMVAC联合帕尼单抗（SUCRA值：0.24）＞帕博利珠单抗（SUCRA值：0.17）。PFS的网状Meta分析结果见图5。

2.3.3　OS

共10项研究报道了OS[5—7,9—15]，涉及13种干预措施，网状关系图见图6A。在OS的比较方面，2项研究[14—15]均对ddMVAC与GC方案进行了比较，因此进行了异质性检验，I^2=75.1%，分析该异质性非临床异质性所致，故



A. PFS比较的网状图　　B. PFS比较的森林图　　C. PFS比较的排序概率图

注：各干预措施的中文释义及编号同图2。

图4　PFS比较的结果

	GC	dd-MVAC	atezolizumab+GC	bevacizumab+GC	durvalumab+olaparib	durvalumab	nivolumab+GC	dd-MVAC+panitumumab	pembrolizumab+GC	pembrolizumab	EV+pembrolizumab	durvalumab+tremelimumab
GC	GC	0.78(0.42,1.44)	0.82(0.36,1.92)	0.77(0.33,1.78)	1.07(0.32,3.60)	1.14(0.50,2.67)	0.72(0.31,1.64)	1.24(0.42,3.66)	0.78(0.34,1.81)	1.32(0.57,3.05)	0.45(0.20,1.06)	0.88(0.38,2.02)
dd-MVAC	1.28(0.69,2.39)	dd-MVAC	1.05(0.38,3.02)	0.98(0.34,2.81)	1.36(0.35,5.32)	1.45(0.52,4.14)	0.92(0.33,2.59)	1.58(0.64,3.92)	1.00(0.35,2.83)	1.69(0.60,4.87)	0.58(0.21,1.67)	1.12(0.41,3.15)
atezolizumab+GC	1.22(0.52,2.78)	0.95(0.33,2.66)	atezolizumab+GC	0.94(0.28,3.02)	1.30(0.29,5.71)	1.38(0.42,4.58)	0.88(0.26,2.84)	1.51(0.38,5.89)	0.95(0.29,3.09)	1.61(0.50,5.17)	0.55(0.17,1.77)	1.07(0.32,3.47)
Bevacizumab+GC	1.30(0.56,3.04)	1.02(0.36,2.92)	1.07(0.33,3.56)	bevacizumab+GC	1.40(0.32,6.36)	1.48(0.46,5.06)	0.94(0.29,3.08)	1.62(0.41,6.37)	1.02(0.31,3.31)	1.72(0.53,5.72)	0.59(0.18,1.97)	1.15(0.36,3.77)
durvalumab+olaparib	0.93(0.28,3.17)	0.73(0.19,2.82)	0.77(0.18,3.40)	0.72(0.16,3.17)	durvalumab+olaparib	1.06(0.44,2.60)	0.67(0.15,2.97)	1.16(0.22,6.04)	0.73(0.16,3.27)	1.24(0.28,5.59)	0.42(0.10,1.86)	0.82(0.24,2.79)
durvalumab	0.88(0.38,2.02)	0.69(0.24,1.93)	0.72(0.22,2.38)	0.68(0.20,2.19)	0.94(0.38,2.27)	durvalumab	0.63(0.20,2.08)	1.09(0.27,4.30)	0.69(0.21,2.25)	1.16(0.35,3.79)	0.40(0.12,1.30)	0.77(0.33,1.76)
nivolumab+GC	1.39(0.61,3.19)	1.09(0.39,3.03)	1.14(0.35,3.82)	1.07(0.33,3.42)	1.49(0.34,6.49)	1.58(0.48,5.11)	nivolumab+GC	1.73(0.43,6.76)	1.08(0.33,3.49)	1.84(0.56,6.03)	0.63(0.19,2.08)	1.22(0.37,3.90)
ddMVAC+panitumumab	0.80(0.27,2.40)	0.63(0.26,1.57)	0.66(0.17,2.64)	0.62(0.16,2.45)	0.86(0.17,4.48)	0.92(0.23,3.72)	0.58(0.15,2.31)	dd-MVAC+panitumumab	0.63(0.16,2.53)	1.06(0.27,4.32)	0.36(0.09,1.45)	0.71(0.18,2.77)
pembrolizumab+GC	1.28(0.55,2.97)	1.00(0.35,2.83)	1.05(0.32,3.45)	0.98(0.30,3.23)	1.37(0.31,6.13)	1.46(0.45,4.85)	0.92(0.29,3.04)	1.60(0.40,6.30)	pembrolizumab+GC	1.69(0.73,3.96)	0.58(0.18,1.91)	1.12(0.35,3.71)
pembrolizumab	0.76(0.33,1.76)	0.59(0.21,1.67)	0.62(0.19,2.00)	0.58(0.17,1.90)	0.81(0.18,3.58)	0.86(0.26,2.85)	0.54(0.17,1.79)	0.94(0.23,3.72)	0.59(0.25,1.38)	pembrolizumab	0.34(0.10,1.13)	0.66(0.21,2.18)
Ev+pembrolizumab	2.22(0.95,5.20)	1.74(0.60,4.87)	1.82(0.56,5.91)	1.70(0.51,5.58)	2.38(0.54,10.49)	2.52(0.77,8.37)	1.59(0.48,5.30)	2.76(0.69,10.74)	1.73(0.52,5.67)	2.92(0.89,9.78)	EV+pembrolizumab	1.94(0.59,6.29)
durvalumab+tremelimumab	1.14(0.50,2.63)	0.89(0.32,2.47)	0.93(0.29,3.08)	0.87(0.27,2.80)	1.22(0.36,4.14)	1.29(0.57,3.01)	0.82(0.26,2.69)	1.42(0.36,5.53)	0.89(0.27,2.87)	1.51(0.46,4.88)	0.51(0.16,1.70)	durvalumab+tremelimumab

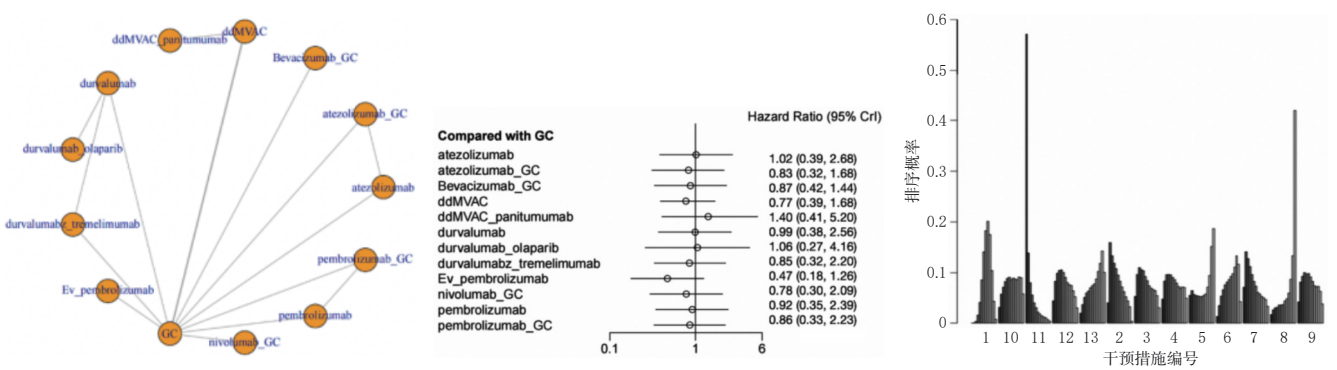
图5　PFS的网状Meta分析结果

采用随机效应模型进行比较。结果显示，在OS的比较方面，各方案之间结果差异无统计学意义，森林图、概率排序结果及网状Meta分析结果分别见图6B、6C、图7。13种干预措施在延长转移性尿路上皮癌患者OS方面的疗效排序结果为：维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗（SUCRA值：0.88）＞ddMVAC（SUCRA值：0.62）＞纳武利尤单抗联合GC（SUCRA值：0.61）＞阿替利珠单抗联合GC（SUCRA值：0.56）＞度伐利尤单抗联合替西木单抗（SUCRA值：0.55）＞帕博利珠单抗联合GC（SUCRA值：0.53）＞贝伐珠单抗联合GC（SUCRA值：0.52）＞帕博利珠单抗（SUCRA值：0.47）＞度伐利尤单抗（SUCRA值：0.41）＞度伐利尤单抗联合奥拉帕利（SUCRA值：0.39）＞阿替利珠单抗（SUCRA值：0.38）＞GC（SUCRA值：0.37）＞ddMVAC联合帕尼单抗（SUCRA值：0.22）。

3　讨论

几十年来，晚期转移性尿路上皮癌的治疗主要依赖于含铂的化疗方案，尽管这些方案有一定疗效，但对于许多患者，尤其是那些化疗耐药或不适合化疗的患者，治疗效果仍然不理想。转移性尿路上皮癌的5年生存率仅为5%～6%[2]，临床急需更加有效且不良反应小的治疗措施。随着免疫治疗的发展，ICIs也开始应用于转移性尿路上皮癌，从开始的单药治疗，包括帕博利珠单抗（程序性死亡受体1抑制剂）、度伐利尤单抗（程序性死亡受体配体1抑制剂）、阿替利珠单抗（程序性死亡受体配体1抑制剂），到联合使用几种ICIs治疗及ICIs联合酪氨酸激酶抑制剂，或ICIs联合化疗方案，临床均进行了研究。随着ADC药物的出现，临床对ADC药物单药、ADC药物联合程序性死亡受体1抑制剂等方案也进行了研究。本文纳入的干预措施包括GC及其与阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗的联合疗法，度伐利尤单抗及其与奥拉帕利、替西木单抗的联合疗法，帕博利珠单抗及其与维恩妥尤单抗的联合疗法，ddMVAC及其与帕尼单抗的联合疗法，以及阿替利珠单抗、维恩妥尤单抗的单药治疗方案等。结果表明，在ORR数据方面，各组之间无显著性差异，而维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗在PFS和OS方面的比较中排第1位的可能性均最高。由此可见，在生存指标方面，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗可能为晚期尿路上皮癌一线治疗方案中的最优选。

本研究结果与目前指南推荐方案一致，CSCO《尿路上皮癌诊疗指南2023版》对于转移性尿路上皮癌的一线治疗策略，一级推荐为GC、ddMVAC[粒细胞集落刺激因



A. OS比较的网状图　　B. OS比较的森林图　　C. OS比较的排序概率图

注：各干预措施的中文释义及编号同图2。

图6　OS比较的结果

	GC	dd-MVAC	atezolizumab+GC	bevacizumab+GC	durvalumab+olaparib	durvalumab	nivolumab+GC	dd-MVAC+panitumumab	pembrolizumab+GC	pembrolizumab	EV+pembrolizumab	durvalumab+tremelimumab	atezolizumab
GC	GC	0.77(0.39,1.68)	0.83(0.32,2.22)	0.87(0.33,2.33)	1.06(0.27,4.16)	0.99(0.38,2.56)	0.78(0.33,2.09)	1.40(0.41,5.20)	0.86(0.33,2.23)	0.92(0.35,2.39)	0.47(0.18,1.26)	0.85(0.32,2.20)	1.02(0.39,2.68)
dd-MVAC	1.30(0.60,2.55)	dd-MVAC	1.09(0.31,3.53)	1.13(0.32,3.61)	1.38(0.27,6.26)	1.29(0.36,4.05)	1.02(0.29,3.25)	1.81(0.63,5.14)	1.13(0.32,3.46)	1.20(0.34,3.82)	0.61(0.17,1.95)	1.11(0.31,3.42)	1.34(0.38,4.22)
atezolizumab+GC	1.20(0.45,3.17)	0.92(0.29,3.25)	atezolizumab+GC	1.04(0.26,4.11)	1.27(0.23,7.04)	1.18(0.30,4.71)	0.94(0.24,3.73)	1.67(0.35,8.81)	1.04(0.26,3.94)	1.11(0.28,4.23)	0.57(0.14,2.21)	1.02(0.26,4.00)	1.23(0.46,3.25)
bevacizumab+GC	1.16(0.43,3.06)	0.88(0.28,3.11)	0.96(0.24,3.82)	bevacizumab+GC	1.22(0.22,6.94)	1.14(0.29,4.49)	0.90(0.23,3.64)	1.61(0.35,8.48)	1.00(0.25,3.82)	1.07(0.27,4.23)	0.54(0.14,2.17)	0.98(0.25,3.84)	1.18(0.30,4.69)
durvalumab+olaparib	0.94(0.24,3.76)	0.73(0.16,3.65)	0.79(0.14,4.31)	0.82(0.14,4.58)	durvalumab+olaparib	0.93(0.34,2.56)	0.74(0.14,3.94)	1.31(0.21,9.17)	0.81(0.15,4.32)	0.87(0.16,4.74)	0.45(0.08,2.44)	0.80(0.20,3.24)	0.97(0.18,5.20)
durvalumab	1.01(0.39,2.64)	0.78(0.25,2.75)	0.85(0.21,3.30)	0.88(0.22,3.46)	1.07(0.39,2.98)	durvalumab	0.79(0.21,3.13)	1.40(0.31,7.29)	0.88(0.22,3.33)	0.94(0.24,3.61)	0.48(0.12,1.92)	0.86(0.33,2.25)	1.04(0.27,4.02)
nivolumab+GC	1.28(0.48,3.35)	0.98(0.31,3.48)	1.06(0.27,4.22)	1.11(0.27,4.44)	1.36(0.25,7.31)	1.26(0.32,4.81)	nivolumab+GC	1.77(0.37,9.34)	1.11(0.28,4.24)	1.18(0.29,4.59)	0.62(0.15,2.38)	1.09(0.28,4.27)	1.31(0.33,5.12)
dd-MVAC+panitumumab	0.71(0.19,2.44)	0.55(0.19,1.59)	0.63(0.11,2.85)	0.62(0.12,2.89)	0.76(0.11,4.76)	0.71(0.14,3.28)	0.56(0.11,2.73)	dd-MVAC+panitumumab	0.62(0.12,2.90)	0.66(0.13,3.12)	0.34(0.07,1.64)	0.61(0.12,2.79)	0.74(0.14,3.46)
pembrolizumab+GC	1.16(0.45,3.04)	0.88(0.29,3.09)	0.96(0.25,3.85)	1.00(0.26,4.03)	1.23(0.23,6.71)	1.14(0.30,4.48)	0.90(0.24,3.55)	1.61(0.34,8.28)	pembrolizumab+GC	1.07(0.41,2.83)	0.55(0.14,2.18)	0.98(0.26,3.84)	1.19(0.32,4.59)
pembrolizumab	1.08(0.42,2.88)	0.83(0.26,2.92)	0.91(0.24,3.52)	0.94(0.24,3.65)	1.15(0.21,6.13)	1.07(0.28,4.19)	0.84(0.22,3.40)	1.51(0.32,7.84)	0.93(0.35,2.46)	pembrolizumab	0.51(0.13,1.99)	0.92(0.24,3.60)	1.11(0.29,4.31)
EV+pembrolizumab	2.12(0.82,5.58)	1.63(0.51,5.73)	1.77(0.46,7.03)	1.84(0.46,7.28)	2.24(0.41,12.3)	2.09(0.53,8.05)	1.66(0.42,6.63)	2.96(0.61,15.3)	1.83(0.46,6.95)	1.96(0.50,7.66)	EV+pembrolizumab	1.80(0.46,6.99)	2.17(0.56,8.57)
durvalumab+tremelimumab	1.17(0.45,3.15)	0.91(0.29,3.18)	0.98(0.25,3.91)	1.02(0.26,4.03)	1.24(0.31,5.06)	1.16(0.44,3.03)	0.92(0.23,3.60)	1.64(0.36,8.43)	1.02(0.26,3.91)	1.09(0.28,4.21)	0.55(0.14,2.18)	durvalumab+tremelimumab	1.20(0.30,4.74)
atezolizumab	0.98(0.37,2.58)	0.75(0.24,2.65)	0.81(0.31,2.17)	0.85(0.21,3.36)	1.04(0.19,5.58)	0.96(0.25,3.75)	0.76(0.20,3.00)	1.34(0.29,7.11)	0.84(0.22,3.13)	0.90(0.23,3.49)	0.46(0.12,1.79)	0.83(0.21,3.29)	atezolizumab

图7　OS的网状Meta分析结果

子（G-CSF）支持]方案，二级推荐为紫杉醇+GC，三级推荐为维迪西妥单抗（ADC药物）联合特瑞普利单抗、维迪西妥单抗联合帕博利珠单抗、戈沙妥珠单抗（ADC药物）联合帕博利珠单抗。《NCCN临床实践指南2024.v1膀胱癌》对于能够耐受顺铂的晚期尿路上皮癌患者的一线治疗，除含铂方案外，也推荐了帕博利珠单抗联合维迪西妥单抗治疗。ADC药物联合免疫治疗已成为转移性尿路上皮癌治疗领域的重要用药方案。

在ADC药物上市之前，转移性尿路上皮癌的治疗主要依赖于含铂的化疗方案，而含铂方案治疗的疗效有限，且不良反应大，临床急需更加有效且不良反应小的治疗措施。ADC药物是由细胞毒性药物与靶向单抗经化学连接子偶联而成的一种新型化疗药，可以精准地打击肿瘤细胞[16]。ADC药物的抗体部分能和肿瘤细胞表达的特异性抗原结合，达到靶向治疗的作用；同时，ADC药物可通过肿瘤细胞的内吞作用进入肿瘤细胞内，并被递送到溶酶体，在溶酶体中ADC药物的连接子及抗体被降解，ADC药物连接的细胞毒性药物被释放出来，可进一步发挥杀伤肿瘤细胞的作用[16]。因此，ADC药物用药量少，抗肿瘤作用强，且安全性好。目前获批用于尿路上皮癌治疗的ADC药物包括3种：维恩妥尤单抗、戈沙妥珠单抗和维迪西妥单抗。其中，维恩妥尤单抗是一种Nectin-4（脊髓灰质炎病毒受体4）定向抗体-药物偶联物；戈沙妥珠单抗是一种与乙酰甘草次酸（SN-38）偶联的抗滋养层细胞表面抗原2人源化单克隆抗体，其中SN-38是拓扑异构酶Ⅰ抑制剂伊立替康的活性代谢产物[17]；维迪西妥单抗是我国自主研发的创新抗体偶联药物，由重组人源化人表皮生长因子受体-2单克隆抗体通过连接子与微管抑制剂甲基澳瑞他汀E偶联而成[18]。本研究纳入的研究中，包括了维恩妥尤单抗及其与帕博利珠单抗的联合治疗方案，但未包括戈沙妥珠单抗及维迪西妥单抗相关的研究，主要是由于二者上市时间较短，目前仅有Ⅰ/Ⅱ期研究，尚未进行Ⅲ期RCTs。但这两种药物也在转移性尿路上皮癌的治疗中获得了较好的疗效，是临床治疗中的一个潜在方案。其Ⅰ/Ⅱ期研究TROPHY-U-01研究探讨了戈沙妥珠单抗与帕博利珠单抗治疗进展的转移性尿路上皮癌患者的疗效，结果表明，中位PFS为5.5个月（95%CI为3.5～6.9），中位OS为10.9个月（95%CI为8.9～13.8）[19]。此项研究显示了戈沙妥珠单抗与帕博利珠单抗在转移性尿路上皮癌患者中的良好抗肿瘤作用。维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗对转移性尿路上皮癌的安全性和有效性的Ⅰb/Ⅱ期研究结果表明，其中位PFS为9.2个月（95%CI为5.7～10.3），2年OS率为63.2%，也展现出良好的疗效和安全性[20]。

本研究尚存在一些局限性：（1）纳入的RCTs数量相对较少，可能会存在偏倚的产生，影响结果的可靠性，因此，本研究的结论仍有待于高质量RCTs进一步证实。（2）本研究中纳入的研究之间未形成闭环，因此未进行不一致性检测，在异质性分析时仅对ddMVAC与GC方案之间进行比较的2项研究展开了分析，影响了结果的可靠性。

综上所述，在转移性尿路上皮癌的一线治疗中，免疫治疗或免疫治疗联合化疗仍不能取代传统化疗。随着ADC类药物的上市，转移性尿路上皮癌的一线治疗有了新的选择。本研究通过网状Meta分析，比较了用于转移性尿路上皮癌一线治疗的14种治疗方案，虽然大部分干预措施的比较无统计学差异，但概率排序结果中，在生存指标方面，维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗方案排名第一的可能性最大，有望成为转移性尿路上皮癌一线治疗的新选择。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.

[2] GURNEY H, CLAY T D, OLIVEIRA N, et al. Systemic treatment of advanced and metastatic urothelial cancer: the landscape in Australia[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2023, 19(6): 585-595.

[3] ZHANG J H, STARR S L, CHAMIE K. Contemporary systemic therapies in urothelial carcinoma[J]. Urology, 2023, 174: 150-158.

[4] 谷鸿秋，王杨，李卫. Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照研究Meta分析中的应用[J]. 中国循环杂志，2014，29(2)：147-148.
GU H Q, WANG Y, LI W. The application of Cochrane bias risk assessment tool in meta-analysis of randomized controlled studies[J]. Chin Circ J, 2014, 29(2): 147-148.

[5] GALSKY M D, ARIJA J Á A, BAMIAS A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 395(10236): 1547-1557.

[6] ROSENBERG J E, BALLMAN K A, HALABI S, et al. Randomized phase Ⅲ trial of gemcitabine and cisplatin with bevacizumab or placebo in patients with advanced urothelial carcinoma: results of CALGB 90601 (alliance) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(22): 2486-2496.

[7] ROSENBERG J E, PARK S H, KOZLOV V, et al. Durvalumab plus olaparib in previously untreated, platinum-ineligible patients with metastatic urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase Ⅱ trial (BAYOU) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(1): 43-53.

[8] O'DONNELL P H, MILOWSKY M I, PETRYLAK D P, et al. Enfortumab vedotin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(25): 4107-4117.

[9] VAN DER HEIJDEN M S, SONPAVDE G, POWLES T, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(19): 1778-1789.

[10] CULINE S, FLÉCHON A, GRAVIS G, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with or without panitumumab in patients with advanced urothelial carcinoma: multicenter, randomized, French Unicancer GETUG/AFU 19 study[J]. Clin Genitourin Cancer, 2021, 19(4): e216-e222.

[11] POWLES T, CSÖSZI T, ÖZGÜROĞLU M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 931-945.

[12] POWLES T B, PEREZ VALDERRAMA B, GUPTA S, et al. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: open-label, randomized phase Ⅲ study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs. chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (LA/mUC) [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1340.

[13] POWLES T, VAN DER HEIJDEN M S, CASTELLANO D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(12): 1574-1588.

[14] BAMIAS A, DAFNI U, KARADIMOU A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase Ⅲ study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 1011-1017.

[15] PFISTER C, GRAVIS G, FLECHON A, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(2): 255-264.

[16] METRANGOLO V, ENGELHOLM L H. Antibody-drug conjugates: the dynamic evolution from conventional to next-generation constructs[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(2): 447.

[17] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 741-751.

[18] PENG Z, LIU T S, WEI J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase Ⅱ study[J]. Cancer Commun, 2021, 41(11): 1173-1182.

[19] TAGAWA S T, BALAR A V, PETRYLAK D P, et al. TROPHY-U-01: a phase Ⅱ open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(22): 2474-2485.

[20] SHENG X N, WANG L, HE Z S, et al. Efficacy and safety of disitamab vedotin in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a combined analysis of two phase Ⅱ clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(12): 1391-1402.

（收稿日期：2024-03-19　修回日期：2024-07-28）

（编辑：刘明伟）