

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210803.1730.002.html\(2021-08-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210803.1730.002.html(2021-08-04))

PD-1 抑制剂治疗晚期黑色素瘤有效性和安全性的 meta 分析*

王丽亮, 李正翔, 袁恒杰[△]

(天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052)

[摘要] **目的** 通过 meta 分析方法探讨程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂(PD-1 抑制剂)治疗晚期黑色素瘤(AM)的有效性和安全性,为临床应用提供循证参考。**方法** 计算机检索建库起至 2020 年 7 月收录于维普、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据、PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆的文献,全面收集 PD-1 抑制剂(试验组)对比伊普利姆玛(对照组)治疗 AM 的临床随机对照试验(RCTs)。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 RevMan5.3 软件对 AM 治疗的整体生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、药物的总体不良反应(ADR)发生率、3~5 级 ADR 发生率进行 meta 分析。**结果** 共纳入 3 个 RCT,包括 2 363 例 AM 患者。meta 分析结果显示:与伊普利姆玛相比,PD-1 抑制剂能够提高患者 OS [$HR=0.66, 95\%CI(0.57, 0.75), P<0.001$]和 PFS [$HR=0.57, 95\%CI(0.50, 0.64), P<0.001$];PD-1 抑制剂在总体 ADR 发生率 [$RR=1.00, 95\%CI(0.97, 1.04), P=0.780$]与伊普利姆玛相似,而 3~5 级 ADR 发生率明显低于伊普利姆玛 [$RR=0.59, 95\%CI(0.43, 0.79), P<0.001$]。**结论** PD-1 抑制剂治疗 AM 的有效性和安全性均优于伊普利姆玛。

[关键词] 黑色素瘤;纳武单抗;帕博利珠单抗;伊普利姆玛;随机对照试验;meta 分析

[中图法分类号] R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)15-2647-06

Efficacy and safety of PD-1 inhibitors in treatment of advanced melanoma: a meta-analysis*

WANG Liliang, LI Zhengxiang, YUAN Hengjie[△]

(Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effectiveness and safety of programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors in the treatment of advanced melanoma (AM) by meta-analysis method to provide the evidence-based reference for its clinical application. **Methods** The literatures in the VIP, SinoMed, CNKI, Wanfang Data, PubMed, EMBASE and Cochrane Library databases were retrieved by computer for collecting the randomized controlled trials (RCTs) on the PD-1 inhibitors (experimental group) vs. ipilimumab (control group) in treating AM from their establishment to July 2020. Two researchers independently screened the literatures, extracted the data and assessed the risk of bias of included studies. The meta-analysis on the overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall adverse drug reaction (ADR) incidence, and grade 3-5 ADR incidence was then performed by using RevMan5.3 software. **Results** A total of 3 RCTs involving 2 363 patients with AM were included. The meta-analysis results showed that compared with ipilimumab, PD-1 inhibitors could improve OS [$HR=0.66, 95\%CI(0.57, 0.75), P<0.001$] and PFS [$HR=0.57, 95\%CI(0.50, 0.64), P<0.001$]; the overall incidence of ADR of PD-1 inhibitors was similar to ipilimumab [$RR=1.00, 95\%CI(0.97, 1.04), P=0.780$], while the incidence rate of grade 3-5 ADR of PD-1 inhibitors was significantly lower than that of ipilimumab [$RR=0.59, 95\%CI(0.43, 0.79), P<0.001$]. **Conclusion** The effectiveness and safety of PD-1 inhibitors in the treatment of AM are better than ipilimumab.

[Key words] melanoma; nivolumab; pembrolizumab; ipilimumab; randomized controlled trail; meta analysis

皮肤黑色素瘤是黑色素细胞恶变而来的肿瘤,是世界范围内致死率最高的皮肤癌^[1]。据美国国家癌

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81102447, 81102446);中国博士后科学基金会资助项目(2013M541190)。 作者简介:王丽亮(1986—),主管药师,硕士。主要从事临床药理学研究。 [△] 通信作者, E-mail: hengjieyuan@163.com。

症研究所(National Cancer Institute, NCI)调查显示, 2018 年全球新发的皮肤黑色素瘤患者超过 28 万人, 占总癌症新发病例的 1.6%, 这意味着每 10 万人中就有 3 例黑色素瘤患者, 而全球因黑色素瘤死亡的人数超过 6 万, 占癌症总体死亡病例的 0.6%。虽然目前黑色素瘤发病率和病死率并不是特别高, 但是却以 6%~7% 的概率逐年递增。尤其是在我国, 黑色素瘤的发病率呈快速上升趋势, 每年新发 2 万例, 病死率也逐年上升^[2]。尤其是晚期黑色素瘤(advanced melanoma, AM)可侵入淋巴结和其他器官, 预后极差。AM(Ⅲ期或Ⅳ期)的 5 年生存率仅为 16%, 而且对于大多数标准化疗的效果很差^[3]。

免疫疗法对黑色素瘤具有较强的针对性与有效性, 可使患者的生存质量得到改善, 与传统化疗对比具有明显治疗优势, 得到了人们的广泛关注, 成为黑色素瘤治疗研究的新热点^[4]。免疫疗法中, 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)抗体和程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂是现今国际上使用最多的抗黑色素瘤药物^[5]。CTLA-4 抗体是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一个免疫抑制剂。CTLA-4 为 T 淋巴细胞膜表面表达的抑制性受体, 是白细胞分化抗原的一种, 其可以与 B7 分子配体结合从而产生抑制性信号, 进一步诱导 T 淋巴细胞无反应性, 从而抑制免疫反应^[6-7]。伊普利姆玛(Ipilimumab)是一种 CTLA-4 抗体, 通过与 B7 分子和 CTLA-4 结合, 增强抗肿瘤 T 淋巴细胞应答, 从而起到治疗黑色素瘤的作用^[8]。

PD-1 主要在激活的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞中表达, 抑制细胞的进一步激活, 肿瘤微环境能够引起浸润的 T 淋巴细胞高表达 PD-1 分子, 肿瘤细胞还能够高表达 PD-1 的配体 PD-L1 及 PD-L2, 进一步导致肿瘤微环境中 PD-1 通路持续激活, 抑制 T 淋巴细胞功能, 使得肿瘤细胞无法被杀伤。这一通路可以被 PD-1 的抗体所阻断, 使一部分 T 淋巴细胞得以恢复功能, 使它们能够进一步去杀伤肿瘤细胞, 从而起到治疗黑色素瘤的作用^[9]。

纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是 PD-1 抗体中的代表药物。在 2015 版以后的美国 NCCN 黑色素瘤指南中指出, PD-1 抑制剂 Nivolumab、Pembrolizumab 均是治疗 AM 的第一优选药物。推荐指数优于 Ipilimumab。迄今为止, 在国内外的文献中, 没有比较 Ipilimumab 与 PD-1 抑制剂(Nivolumab、Pembrolizumab)治疗 AM 的疗效与安全性的 meta 分析, 本文从二者的有效性和安全性角度出发进行比较, 以期能给临床带来更好的用药指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

(1)研究类型: ①临床上所有关于 AM 的随机对照试验(randomize controlled trial, RCT)的文献; ②各中、英文数据库建库至 2020 年 7 月在国内所有正式刊物已发表的文献; ③以中文和英文发表的文献。(2)研究对象: 经细胞学检查或病理确诊为 AM 的患者, 患者的性别和年龄差别不计入考量范围。(3)研究的干预措施: 试验组予以 PD-1 抑制剂(Nivolumab、Pembrolizumab)静脉注射; 对照组予以 Ipilimumab 静脉注射。(4)结局指标: 患者的总生存期(overall survival, OS)、患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、药物的总体不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率、药物的 3~5 级 ADR 发生率。

1.1.2 排除标准

(1)无法提取 OS 和 PFS 指标的文献; (2)患者同时采用 PD-1 抑制剂和 Ipilimumab 两种药物进行治疗的文献; (3)患者先后采用 PD-1 抑制剂和 Ipilimumab 进行治疗的文献; (4)文献中无明确给药时间; (5)进行动物实验的文献; (6)非 RCT 的文献; (7)相关病例报告、会议过程摘要、专家点评及综述; (8)重复发表的文献及质量较差的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、维普、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据等。收集比较 Ipilimumab 与 PD-1 抑制剂(Nivolumab、Pembrolizumab)治疗 AM 的疗效与安全性的 RCT 文献, 检索时间为建库至 2020 年 7 月。英文的检索策略: 在英文数据库中根据 PICOS 原则以 Nivolumab、Pembrolizumab、Ipilimumab、Melanoma 和 randomized 作为检索词进行检索。Pubmed 的检索策略: Search((((Ipilimumab) AND Melanoma) AND Pembrolizumab) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo [Title/Abstract])) OR (((Nivolumab) AND Ipilimumab) AND Melanoma) AND (randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo [Title /Abstract]))。

中文的检索策略为全部:(帕博利珠单抗)*全部:(随机和对照)*全部:(易普利姆玛)*全部:(黑色素瘤)、全部:(纳武利尤单抗)*全部:(随机和对照)*全部:(易普利姆玛)*全部:(黑色素瘤)。

1.3 文献的筛选、数据提取与质量评价

1.3.1 文献的筛选

根据文献的纳入排除标准,由 2 位药师各自、独立地对经检索获得的文献通过中英文摘要、关键词等进行初筛,再通过全文阅读进行复筛,最终确定纳入的文献。如果出现分歧,可与第 3 位药师共同协商决定。

1.3.2 文献的数据提取

由 2 位药师使用同一个提取表,各自、独立地提取相关数据,彼此核对录入的数据,所需提取的内容包括:文献的题名、第一作者、发表年份、来源、研究中的病例数、研究中的治疗方法、治疗疗程、涵盖的结局指标及基线是否可比等。对筛选过程中有分歧难以确定纳入的文献交由第 3 位药师决定。

1.3.3 文献的质量评价

以 Cochrane 偏倚风险作为评估标准,由 2 位药师各自对已筛选纳入的文献进行分析。对 Cochrane 偏倚风险评估标准的 6 个项目进行对照,如果每一个项目均为低风险偏倚,判定该文献为低度偏倚文献;如果 1~2 个项目为不确定或高风险偏倚,判定该文献为中度偏倚文献;如果 2 个以上项目为不确定或高风险偏倚,判定该文献为高度偏倚文献。如果遇到分歧无法判定时,与第 3 位药师共同协商决定。

1.4 统计学处理

使用 RevMan5.3 软件进行数据统计分析。研究的评价指标 OS 和 PFS 采用风险比(HR)为效应分析统计量并计算其 95% 置信区间(95%CI);总体 ADR 的发生率及药物的 3~5 级 ADR 发生率为二分类变量,结果采用危险比(RR)表示效应分析统计量,并计算其 95%CI。研究的异质性分析采用 Chi2 检验来进行,如果各研究之间无统计学上的异质性($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50%$)时,使用固定效应模型进行分析;如果各研究间有统计学上的异质性($P < 0.1, I^2 > 50%$),使用随机效应模型来进行分析。

2 结 果

2.1 文献筛选结果

根据检索策略,对各大数据库进行检索获得 232 篇相关文献,利用 Endnote 软件去除掉重复文献,剩

余 170 篇文献;通过阅读文献的题目与中、英文摘要及关键词进行初筛,获得 11 篇文献;再通过阅读全文进行复筛,去除掉 8 篇文献,其中非 RCT 5 篇,回顾性临床研究 3 篇。最终将 3 篇文献^[10-12] 纳入到 meta 分析中,文献筛选流程图见图 1。

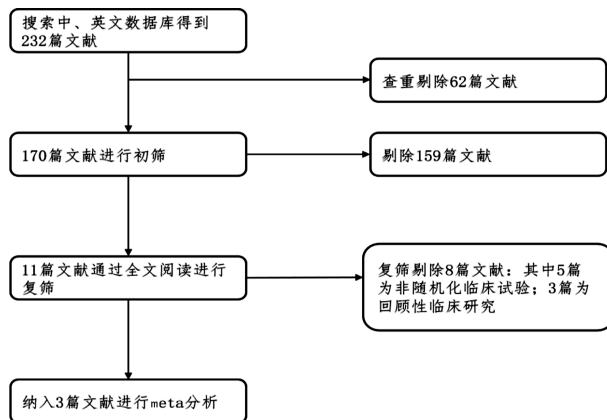


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征及方法学评价

纳入的 3 篇文献^[10-12] 均为英文文献,共 2 338 例 AM 患者,其中 PD-1 抑制剂治疗组 1 318 例、Ipilimumab 治疗组 1 020 例,随访时间 12~36 个月。3 篇文献由 2 位药师分别独立评估纳入研究的方法学质量,使用 Cochrane 协作工具对 RCT 研究进行了偏倚风险评估,见图 2,所有试验均报道了 2 组基线资料具有可比性,详细的基本特征见表 1。

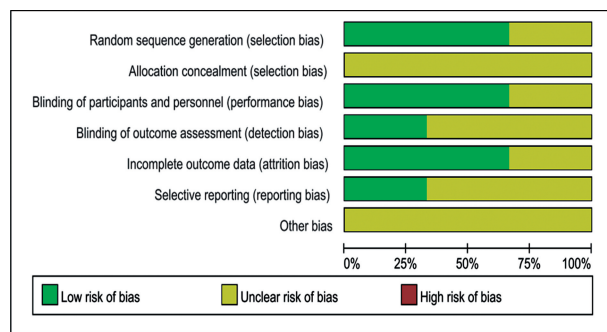


图 2 纳入研究偏倚风险图

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	病例数		治疗过程		疗程 (个月)	结局 指标	基线是 否可比
	试验组	对照组	试验组	对照组			
WOLCHOK2017 ^[10]	311	311	Nivolumab 静脉注射 1 次/2 周,3 mg/kg	Ipilimumab 静脉注射 1 次/3 周,3 mg/kg	36	①②③④	可比
ROBERT(2 周)2015 ^[11]	277	256	Pembrolizumab 静脉注射 1 次/2 周,10 mg/kg	Ipilimumab 静脉注射 1 次/3 周,3 mg/kg,共 12 周	12	①②③④	可比
ROBERT(3 周)2015 ^[11]	278	256	Pembrolizumab 静脉注射 1 次/3 周,10 mg/kg	Ipilimumab 静脉注射 1 次/3 周,3 mg/kg,共 12 周	12	①②③④	可比
WEBER2017 ^[12]	452	453	Nivolumab 静脉注射 1 次/2 周,3 mg/kg	Ipilimumab 静脉注射 1 次/3 周,10 mg/kg,共 12 周,接着 1 次/12 周。	18	③④	可比

①:OS;②:PFS;③:药物的总体 ADR;④:药物的 3~5 级 ADR。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 OS

纳入的研究中 2 项^[10-11]对 AM 的 OS 进行报道。ROBERT 等^[11]把 555 例患者分为 1 次/2 周和 1 次/3 周给药方式的两个亚组,并分别计算各自的 OS。meta 分析结果显示,PD-1 抑制剂组治疗 AM 在提高 OS 上优于 Ipilimumab 组,差异有统计学意义 $[HR = 0.66, 95\%CI(0.57, 0.75), P < 0.001]$,见表 2。

2.3.2 PFS

纳入的研究中 2 项^[10-11]对 AM 的 PFS 进行报道。ROBERT 等^[11]把 555 例患者分为 1 次/2 周和 1 次/3 周给药方式的两个亚组,并分别计算各自的 PFS。meta 分析结果显示,PD-1 抑制剂组治疗 AM 在提高 PFS 上优于 Ipilimumab 组,差异有统计学意义 $[HR = 0.57, 95\%CI(0.50, 0.64), P < 0.001]$,见表 2。

2.3.3 总体 ADR 发生率

纳入的研究中 3 项^[10-12]对总体 ADR 发生率进行报道。ROBERT 等^[11]把 555 例患者分为 1 次/2 周和 1 次/3 周给药方式的两个亚组,并分别计算各自的总体 ADR 发生率。meta 分析结果显示,PD-1 抑制剂组治疗 AM 总体 ADR 发生率与 Ipilimumab 组比较,差异无统计学意义 $[RR = 1.00, 95\%CI(0.97, 1.04), P = 0.780]$,见表 2。

2.3.4 3~5 级 ADR 发生率

纳入的研究中 3 项^[10-12]对 3~5 级 ADR 发生率进行报道。ROBERT 等^[11]把 555 例患者分为 1 次/2 周和 1 次/3 周给药方式的两个亚组,并分别计算各自的 3~5 级 ADR 发生率。meta 分析结果显示,PD-1 抑制剂组治疗 AM 的 3~5 级 ADR 发生率低于 Ipilimumab 组,差异有统计学意义 $[RR = 0.59, 95\%CI(0.43, 0.79), P < 0.001]$,见表 2。

表 2 PD-1 抑制剂治疗 AM 有效性和安全性的 meta 分析

研究指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		I^2	P		效应量(95%CI)	P
OS	2 ^[10-11]	0	0.88	固定	$HR = 0.66(0.57, 0.75)$	< 0.001
PFS	2 ^[10-11]	0	0.92	固定	$HR = 0.57(0.50, 0.64)$	< 0.001
总体 ADR 发生率	3 ^[10-12]	49%	0.12	固定	$RR = 1.00(0.97, 1.04)$	0.780
3~5 级 ADR 发生率	3 ^[10-12]	72%	0.01	随机	$RR = 0.59(0.43, 0.79)$	< 0.001

2.3.5 敏感性分析

对各指标的合并结果进行敏感性分析,逐一剔除文献后,总结果变化不大,故认为结果较稳健。

3 讨论

免疫疗法是一类通过激活患者自身的免疫系统来杀灭肿瘤细胞的方法,是继手术、放疗、化疗等传统疗法后又一新型的肿瘤治疗手段^[13]。免疫疗法自发现后,发展极为迅速。第一阶段的免疫疗法是利用缺乏靶向性的淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK 细胞)、细胞因子激活的杀伤细胞(CIK 细胞)来杀灭肿瘤细胞;而第二阶段的免疫疗法是通过将树突状细胞(DC 细胞)输入,从而赋予 CIK 细胞一定靶向性的 DC-CIK 来进行治疗;第三阶段则是使用基因编辑的方法来给 T 淋巴细胞加入能识别肿瘤细胞并激活 T 淋巴细胞杀死肿瘤细胞的嵌合抗体(CAR),从而起到治疗作用;随着免疫疗法精准性的进一步提升,免疫检查点抑制剂的发现预示了免疫疗法的第四阶段正式到来^[14]。相较于免疫疗法的前三个阶段,免疫检查点抑制剂治疗的精准性、适应性得到了临床上的广泛认可。2018 年,免疫检查点抑制剂的相关研究更是获得了诺

贝尔医学奖^[15]。本研究选取的对照组 CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab 与试验组 PD-1 抑制剂 Nivolumab、Pembrolizumab 均属于免疫检查点抑制剂。检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 等各大数据库治疗 AM 的研究中,大多数研究是关于免疫检查点抑制剂与化疗等传统疗法之间的比较,而免疫检查点抑制剂之间的比较非常少。考虑到研究的循证证据等级,仅纳入了所有符合检索条件的 RCT 研究。

黑色素瘤起源于黑色素细胞,多发于皮肤表面,具有易侵袭、易转移且难以治愈的特点。虽然黑色素瘤仅占皮肤癌的 4%,但黑色素瘤死亡的人数可占有所有皮肤癌死亡人数的 75%^[16]。多数早期发现的黑色素瘤患者通过外科手术治疗是可以治愈的,但手术后有部分患者会出现复发现象,另外尚有约 10%患者确诊时已经到黑色素瘤晚期,错过了外科手术最佳时机^[17]。AM 患者中约有 1/3 会发生脑转移或内脏转移,黑色素瘤转移患者对后期治疗的持续反应性大大降低^[18],其中位生存期只有 8~9 个月,而 3 年生存率也仅能维持在 10%~15%^[19]。2011 年,美国 FDA 批准了 Ipilimumab 用于治疗晚期黑色素瘤,标志着黑色素瘤的免疫治疗时代正式开启。Ipilimumab 对于

AM 患者可以产生较持久的抗肿瘤作用^[20]。然而,随着 Ipilimumab 在临床治疗中的广泛应用,Ipilimumab 耐药性的出现不可避免。随后,2014 年美国 FDA 批准 PD-1 抑制剂 Nivolumab 与 Pembrolizumab 用于治疗黑色素瘤。Nivolumab 可显著改善 AM 患者的生存质量,并且对 Ipilimumab 无效的患者仍有较好的反应率和安全性^[21-22];Pembrolizumab 可显著提高晚期黑色素瘤患者的反应率,延长生存时间,并可作为 Ipilimumab 耐药患者替代药物^[23-24]。本研究选择 2 种在临床上应用广泛的 PD-1 抑制剂,以 OS 和 PFS 为结局指标进行比较,直观评价 PD-1 抑制剂的有效性,为临床医生提供用药指导。本文将最能评价抗癌药物治疗效果的 OS 和 PFS 选为结局指标,是希望能够用最直观的方式评价 PD-1 抑制剂的有效性。

纳入的 3 个 RCTs 包括 2 338 例 AM 患者,分别对比 PD-1 抑制剂与 Ipilimumab 治疗 AM 的疗效与安全性。结果表明,PD-1 抑制剂组在提高 OS、PFS 上明显优于 Ipilimumab 组。OS 是患者随机化开始至(因任何原因)死亡的时间,提高晚期肿瘤患者的 OS 是临床治疗的最主要目标,也是评定某一种抗癌药物疗效最重要的金标准。而 PFS 是从患者随机化开始到肿瘤发生(任何方面)进展或(因任何原因)死亡之间的时间。PFS 在一定程度上可以反映晚期肿瘤患者的带瘤生存质量,也是临床治疗上高度重视的指标。证实 PD-1 抑制剂治疗 AM 比 Ipilimumab 更有效。PD-1 抑制剂与 Ipilimumab 可能发生的 ADR 涉及人体的各大系统,包括:消化系统、血液系统、内分泌系统、呼吸系统、皮肤系统及运动系统等。2 组药物治疗后患者的总体 ADR 发生率相似。而 3~5 级 ADR 的危害大,可能导致患者残疾、脏器衰竭,有些甚至可能先于肿瘤导致患者死亡。治疗过程中若出现这类 ADR,必须暂时停药,有的甚至需要永久性停药。患者的 3~5 级 ADR 结果显示,PD-1 抑制剂 3~5 级 ADR 发生率明显低于 Ipilimumab 组。证实 PD-1 抑制剂治疗 AM 比 Ipilimumab 更安全。

本研究尚存在的局限性:(1)一些文献以生存率为有效性的评价指标,由于数据无法换算而没有被录入;(2)部分文献没有描述随机方法、分配隐藏方法、盲法等,造成了一定的偏倚;(3)部分研究的随访期尚短,对结果可能会造成一定的影响;(4)PD-1 抑制剂上市时间较短,相关的临床研究较少、纳入的病例数也有限。本研究结论尚需增加设计更为严格的 RCT 研究,加大样本量,延长随访时间加以验证。

综上所述,PD-1 抑制剂治疗 AM 更有效、更安全。

参考文献

- [1] 文博,谭谦. 皮肤黑色素瘤一线治疗研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2018,37(3):524-529.
- [2] LEONARDI G C, FALZONE L, SALEMI R, et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (Review)[J]. Int J Oncol, 2018, 52(4): 1071-1080.
- [3] MAHONEY K M, FREEMAN G J, MCDERMOTT D F. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma[J]. Clin Ther, 2015, 37(4): 764-782.
- [4] 岳育杨,李育婷,刘佩佩,等. 黑色素瘤分子靶向治疗研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(13): 3336-3340.
- [5] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [6] MITCHELL M S, ABRAMS J, THOMPSON J A, et al. Randomized trial of an allogeneic melanoma lysate vaccine with low-dose interferon Alfa-2b compared with high-dose interferon Alfa-2b for Resected stage III cutaneous melanoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 2078-2085.
- [7] MALCZEWSKI A, MARSHALL A, PAYNE M J, et al. Intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence: meta-analysis of three trials[J]. Cancer Med, 2016, 5(1): 17-23.
- [8] SPECENIER P. Ipilimumab in melanoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(8): 811-826.
- [9] 周辛波. 抗肿瘤药物-PD-1 抑制剂[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 92.
- [10] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1345-1356.
- [11] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2521-2532.
- [12] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

- [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19):1824-1835.
- [13] BILLAN S, KAIDAR-PERSON O, GIL Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):e463-476.
- [14] FINCK A, GILL S I, JUNE C H. Cancer immunotherapy comes of age and looks for maturity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3325.
- [15] SINGH S, HASSAN D, ALDAWSARI H M, et al. Immune checkpoint inhibitors: a promising anticancer therapy [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(1):223-229.
- [16] 刘振阳, 陈旻静, 白滨. Notch1 在皮肤黑色素瘤血管生成中的作用研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(11):1799-1803.
- [17] ROSS M I, GERSHENWALD J E. Evidence-based treatment of early-stage melanoma[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(4):341-353.
- [18] LUKE J J, FLAHERTY K T, RIBAS A, et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(8):463-482.
- [19] BALCH C M, GERSHENWALD J E, SOONG S J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36):6199-6206.
- [20] PRIETO P A, YANG J C, SHERRY R M, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7):2039-2047.
- [21] ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK J D, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9948):1109-1117.
- [22] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):375-384.
- [23] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2521-2532.
- [24] WOLCHOK J D, NEYNS B, LINETTE G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):155-164.

(收稿日期:2020-11-18 修回日期:2021-04-11)

(上接第 2646 页)

- [11] PROIETTI M, ROMANAZZI I, ROMITI G F, et al. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2018, 49(1):98-106.
- [12] LIP G Y H, MITCHELL S A, LIU X, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 204:88-94.
- [13] LOPES R D, VORA A N, LIAW D, et al. An open-label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: rationale and design of the AUGUSTUS trial[J]. *Am Heart J*, 2018, 200:17-23.
- [14] BRAUN O Ö, BICO B, CHAUDHRY U, et al. Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1):26-30.
- [15] LOPES R D, HONG H, HARKAMP R E, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(5):582-589.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-04-11)