

卡度尼利单抗治疗恶性实体肿瘤有效性和安全性的Meta分析^Δ

黄佩文^{1*}, 李月月¹, 汪 龙², 王旭东^{1#} (1. 安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院药学部, 合肥 230071; 2. 蚌埠市第三人民医院药学部, 安徽 蚌埠 233099)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3125-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.19



摘要 **目的** 系统评价卡度尼利单抗治疗恶性实体瘤患者的有效性和安全性。**方法** 全面检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献数据库, 时限为建库至2025年8月。文献筛选严格遵循既定的纳入与排除标准, 并通过Cochrane偏倚风险评估工具和MINORS量表分别对随机对照试验和单臂研究进行文献质量评价, 使用RevMan和Stata软件进行Meta分析。**结果** 共纳入23项研究(2项随机对照试验、21项单臂研究), 涉及2 539例患者。随机对照试验合并分析显示, 试验组的客观缓解率(ORR)显著优于对照组($RR=1.24, 95\%CI: 1.08\sim 1.42; P=0.002$), 但任意级别免疫相关不良事件(irAEs)的发生风险也显著更高($RR=5.36, 95\%CI: 3.88\sim 7.42; P<0.000\ 01$)。单臂研究合并分析结果显示, 卡度尼利单抗的ORR为39.8%(95%CI: 31.0%~49.7%), 中位无进展生存期为6.39个月(95%CI: 4.11~8.67)。亚组分析显示, 宫颈癌和胃或食管连接处癌患者的ORR分别为54.5%(95%CI: 40.8%~67.6%)和54.1%(95%CI: 45.1%~62.7%)。安全性方面, ≥ 3 级治疗相关不良事件发生率为41.0%(95%CI: 31.0%~51.0%), ≥ 3 级irAEs发生率为9.9%(95%CI: 7.4%~13.8%)。**结论** 卡度尼利单抗在多种实体瘤中展现出显著的疗效优势, 且安全性可控, 尤其在宫颈癌和胃或食管连接处癌中具有重要临床价值。

关键词 卡度尼利单抗; 程序性细胞死亡受体1; 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4; 双特异性抗体; 实体瘤; Meta分析

Efficacy and safety of cadonilimab in the treatment of malignant solid tumors: a meta-analysis

HUANG Peiwen¹, LI Yueyue¹, WANG Long², WANG Xudong¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei 230071, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Anhui Bengbu 233099, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of cadonilimab in patients with malignant solid tumors. **METHODS** The related literature was comprehensively searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and CBM databases, and the search time ranged from the establishment date to August 2025. Literature screening was strictly adhered to predefined inclusion and exclusion criteria, the quality of randomized controlled trials and single-arm studies were evaluated using the Cochrane risk of bias assessment tool and the MINORS scale, respectively. Meta-analysis was conducted using RevMan and Stata software. **RESULTS** A total of 23 studies (2 randomized controlled trials, 21 single-arm studies) with 2 539 patients were included. Pooled analysis of RCTs showed that the objective response rate (ORR) was significantly higher in the trial group than in the control group ($RR=1.24, 95\%CI: 1.08-1.42; P=0.002$), but the risk of any-grade immune-related adverse events (irAEs) was also significantly increased ($RR=5.36, 95\%CI: 3.88-7.42; P<0.000\ 01$). Pooled analysis of single-arm studies showed that the ORR of cadonilimab was 39.8% (95%CI: 31.0%-49.7%), and the median progression free survival was 6.39 months (95%CI: 4.11-8.67). Subgroup analysis indicated that the ORR for patients with cervical cancer and gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma were 54.5% (95%CI: 40.8%-67.6%) and 54.1% (95%CI: 45.1%-62.7%), respectively. In terms of safety, the incidences of grade ≥ 3 treatment-related adverse events and irAEs were 41.0% (95%CI: 31.0%-51.0%) and 9.9% (95%CI: 7.4%-13.8%), respectively. **CONCLUSIONS** Cadonilimab demonstrates significant efficacy advantages in multiple solid tumors, with manageable safety, holding particularly important clinical value in cervical cancer and gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.

KEYWORDS cadonilimab; programmed cell death-1; cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; bispecific antibody; solid tumors; meta-analysis

^Δ 基金项目 安徽省卫生健康科研项目 (No. AHWJ2024BAa-20029)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: huangpeiwen@sina.com

通信作者 副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 375842488@qq.com

近年来,免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗领域取得了突破性进展,其中程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1(programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1,PD-1/PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)抑制剂应用最为广泛,已在多种恶性肿瘤中展现出显著疗效^[1-2]。然而,针对单一靶点的免疫疗法总体反应率偏低,且部分患者易产生继发性耐药^[3-4]。近年来,PD-1/PD-L1与CTLA-4的双靶点联合治疗方案开始应用于临床,该联合方案虽可提升疗效,但治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)风险亦随之增加^[5]。

为解决双靶点治疗方案的安全性问题,双特异性抗体应运而生。卡度尼利单抗作为全球首款PD-1/CTLA-4双特异性抗体,于2022年6月在我国获批上市。其采用对称性IgG-scFv结构与Fc-null设计,可同时靶向PD-1和CTLA-4,并有望在保持疗效的同时降低毒性^[6]。Ⅲ期临床试验显示,卡度尼利单抗在晚期宫颈癌中客观缓解率达到83%,且≥3级免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)发生率约为10%^[7],在胃癌、肝细胞癌和非小细胞肺癌等其他实体瘤中也显示出潜力^[8-10]。

目前,卡度尼利单抗的疗效与安全性数据多源自单中心小样本研究,尚需更高级别的循证医学证据支持。为此,本研究拟通过Meta分析系统评估其在多种恶性实体肿瘤中的有效性与安全性,探索其在不同类型肿瘤间的疗效差异,为临床实践与未来新药研发提供参考。

1 资料与方法

本研究严格遵循PRISMA指南(系统评价与Meta分析报告规范)^[11]开展,同时在方法学设计上参考了MOOSE声明(流行病学观察性研究的Meta分析)^[12]的相关建议。

1.1 研究资料

1.1.1 纳入标准

(1)研究类型:国内外已公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、单臂研究、病例对照研究、队列研究及其他能提供关键信息的文献。若同一研究人群存在多篇报道,则选择数据最全且更新的一篇。(2)研究对象:①经病理学确诊为恶性实体肿瘤;②年龄不低于18周岁;③病理类型和疾病分期限。(3)干预措施:采用卡度尼利单抗单药或联合方案进行治疗,剂量、疗程和治疗线数不限;(4)结局指标:①疗效指标包括部分缓解率(partial response rate, PRR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease

control rate, DCR)、无进展生存期(progression free survival, PFS);②安全指标包括TRAEs发生率和irAEs发生率。

1.1.2 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)关键结局数据缺失或无法提取的研究;(2)二次文献(包括综述、Meta分析等)、评论性文章、会议摘要、病例报告、动物实验或体外细胞研究;(3)重复发表的研究。

1.2 检索策略

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库中的卡度尼利单抗治疗恶性肿瘤的文献,检索时间从建库至2025年8月。中文检索词为“卡度尼利单抗”;英文检索词为“cadonilimab”“AK104”。使用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,并使用逻辑运算符“OR”将主题词检索结果与自由词检索结果连接。

1.3 资料提取

由两名研究人员独立完成文献筛选和资料提取工作。具体流程如下:(1)将检索获得的文献导入EndNote软件进行去重处理;(2)依据预先制定的纳入与排除标准进行初筛和复筛;(3)最终确定纳入文献后,提取以下数据项:文献的第一作者、发表时间、瘤种、样本量、研究设计方案、受试者年龄分布、治疗方案及结局指标。

1.4 文献质量评价

由两名研究人员采用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评估,具体包括随机分配方法、隐藏分组方法、盲法、结果数据完整性、选择性报告结果、其他偏倚来源;每个条目均分为高风险、不清楚和低风险^[13]。对单臂研究、病例对照研究、队列研究及其他文献采用非随机对照研究方法学评价指标(methodological index for non-randomized studies, MINORS)的前8条进行质量评价,具体包括:明确给出了研究目的、纳入患者的连贯性、预期数据的收集、结局指标能恰当地反映研究目的、结局指标评估的客观性、随访时间是否充足、失访率低于5%、是否估算了样本量;每个条目0~2分,0分为未报道,1分为报道不充分,2分为报道完整;最高分为16分,总分0~8分为低质量文献、9~12分为中等质量文献、13~16分为高质量文献^[14]。

1.5 统计学方法

采用RevMan和Stata软件进行Meta分析。采用 Q 检验和 I^2 评估研究间的异质性。当 $P>0.05$ 且 $I^2<50\%$ 时,表示研究间同质性良好,选用固定效应模型;反之则采用随机效应模型,并通过亚组分析和敏感性分析挖掘异质性来源^[15]。

RCT 文献的结局指标采用相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为效应指标进行 Meta 分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

单臂研究因缺乏对照组,故需对二分类结局指标(如 PRR、ORR、DCR)进行转换,具体分两种情况:(1)当样本量(n)充足且事件发生率(p)适中[满足 $np>5$ 且 $n(1-p)>5$]时,则可认为其分布接近正态,可采用直接法计算发生率($p=X/n$, X 为某事件的发生数)及其标准误($SE=\sqrt{p(1-p)/n}$),并计算危险差 (risk difference, RD) 及其 95%CI。(2)反之,则采用比值类型资料的计算方法,即 $p=\ln[X/(n-X)]$, $SE=\sqrt{1/X+1/(n-X)}$, 计算比值比 (odds ratio, OR) 及其 95%CI, 然后通过效应指标转换得到实际发生率(p_r) 及其 95%CI 下限 (lower limit, LL) 和上限 (upper limit, UL), 即 $p_r=OR/(1+OR)$, $LL=LL_{OR}/(1+LL_{OR})$, $UL=UL_{OR}/(1+UL_{OR})$ ^[16]。此外,针对全事件(发生率为 100%)或零事件(发生率为 0),采用 1/2 校正法进行连续型校正,修正公式为:校正后事件数= $X+0.5$, 校正后样本量= $n+1$ ^[17]; 然后,代入上述公式进行计算。

单臂研究的结局指标为连续型变量(如 PFS、OS)时的计算方法为:标准差(SD)=(UL-LL) $\times\sqrt{n}/(1.96\times 2)$, $SE=(UL-LL)/(1.96\times 2)$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究特征

初步检索获得 904 篇相关文献,经 EndNote 剔除重复后获得 781 篇。阅读文题和摘要排除与主题明显不符、综述、评论性文章、会议摘要、病例报告、动物实验或体外细胞研究后,剩余 156 篇;进一步阅读全文,排除干预措施不正确、重复发表、结局指标不符及数据不全的文献,最终确定符合纳入标准的文献 23 篇^[7-10, 18-36],共涉及 2 539 例患者。23 篇文献包括 RCT 研究 2 篇^[7-8]、单臂研究 21 篇^[9-10, 18-36],其中 1 篇单臂研究报道了 4 个试验亚组^[22],详见表 1。

2.2 方法学质量评价结果

2 篇 RCT 文献通过 RevMan 软件进行 Cochrane 偏倚风险评估,所有条目均为低风险;其他文献通过 MINORS 工具进行质量评价,21 篇文献得分均 ≥ 9 分(详细结果可扫描本文首页的二维码在“增强出版”板块查看附图 1、附表 1)。

表 1 纳入研究特征

纳入研究	肿瘤类型	例数	研究类型	年龄	给药方案	结局指标
Wu 2024 ^[7]	宫颈癌	226/219 ^a	RCT	56.0 ^b	卡度尼单抗+紫杉醇+铂类±贝伐珠单抗/安慰剂+紫杉醇+铂类±贝伐珠单抗 ^a	①②③④⑤⑥⑦
Shen 2025 ^[8]	胃或食管结合部腺癌	305/305 ^a	RCT	64.0 ^b	卡度尼单抗+XELOX 方案/安慰剂+XELOX 方案 ^a	①②③④⑤⑥⑦
Qiao 2023 ^[9]	肝细胞癌	59	单臂	56.3 ^b	卡度尼单抗+仑伐替尼	①②⑤⑥⑦
Chen 2024 ^[10]	非小细胞肺癌	69	单臂	63.5 ^b	卡度尼单抗+安罗替尼	①②③④⑤⑥
Gao 2024 ^[18]	胃或食管结合部腺癌	94	单臂	62.7 ^b	卡度尼单抗+XELOX 方案	①②③④⑤⑥⑦
Long 2025 ^[19]	胃或食管结合部腺癌	38	单臂	57.0 ^b	卡度尼单抗+FLOT 方案	①②④⑤⑥
Jiang 2025 ^[20]	鼻咽癌	25	单臂	44.0 ^b	卡度尼单抗+TPC 方案	①②③④⑤⑥⑦
Frentzas 2023 ^[21]	其他实体肿瘤	119	单臂	61.0 ^b	卡度尼单抗单药	②③④⑤⑥
Gao 2023 ^[22]	其他实体肿瘤	240	单臂	—	卡度尼单抗单药	①②③④
	宫颈癌	99	单臂	52.0 ^b	卡度尼单抗单药	⑤⑥⑦
	食管癌	22	单臂	63.0 ^b	卡度尼单抗单药	⑤⑥⑦
	肝细胞癌	24	单臂	51.0 ^b	卡度尼单抗单药	⑤⑥⑦
Zhao 2023 ^[23]	非小细胞肺癌	53	单臂	59.0 ^b	卡度尼单抗单药	①⑤⑥⑦
Chen 2024 ^[24]	鼻咽癌	23	单臂	43.8 ^b	卡度尼单抗单药	①⑤⑥⑦
Lou 2024 ^[25]	宫颈癌	45	单臂	52.9 ^b	卡度尼单抗+紫杉醇+铂类±贝伐珠单抗	①②③④⑤⑥
Wang 2025 ^[26]	肝细胞癌	78	单臂	57.2±11.1 ^c	卡度尼单抗+TKI	①②⑤⑥⑦
Yuan 2024 ^[27]	肝细胞癌	29	单臂	51.0±11.8 ^c	卡度尼单抗+仑伐替尼	①②⑤⑥
刘春艳 2025 ^[28]	宫颈癌	25	单臂	55.5±9.3 ^c	卡度尼单抗+紫杉醇+铂类±贝伐珠单抗	②⑤⑥
涂云霞 2024 ^[29]	宫颈癌	24	单臂	48.0±24.0 ^c	卡度尼单抗+紫杉醇+铂类±贝伐珠单抗	①②③⑤⑥
Li 2024 ^[30]	非小细胞肺癌	41	单臂	58.0 ^b	卡度尼单抗±化疗±抗血管生成药物	①③④⑤⑥
Cao 2025 ^[31]	头颈部鳞状细胞癌	30	单臂	55.0 ^b	卡度尼单抗+多西他赛+顺铂	①②⑤⑥
Chen 2025 ^[32]	宫颈癌	139	单臂	53.0 ^b	卡度尼单抗±化疗±放疗±抗血管生成药物	①②③④⑤⑥⑦
Xiao 2025 ^[33]	其他实体肿瘤	63	单臂	58.0 ^b	卡度尼单抗单药+放疗	①⑤⑥⑦
Zhou 2025 ^[34]	宫颈癌	19	单臂	58.5 ^a	卡度尼单抗+贝伐珠单抗或安罗替尼	①②⑤⑥⑦
Ge 2025 ^[35]	宫颈癌	25	单臂	50.92±11.15 ^c	卡度尼单抗±化疗±靶向治疗±放疗	①②③⑤⑥
Pan 2025 ^[36]	宫颈癌	101	单臂	53.0 ^b	卡度尼单抗±化疗±靶向治疗	③④⑤⑥

①:任意级别TRAEs发生率;②:≥3级TRAEs发生率;③:任意级别irAEs发生率;④:≥3级irAEs发生率;⑤:PRR;⑥:ORR;⑦:PFS;a:试验组/对照组;b:中位年龄;c: $\bar{x}\pm s$;XELOX:卡培他滨+奥沙利铂;FLOT:多西他赛+奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶;TPC:紫杉醇+顺铂+卡培他滨;TKI:酪氨酸激酶抑制剂。

2.3 纳入RCT的Meta分析结果

本文所有结果的Meta分析森林图可扫描本文首页的二维码在“增强出版”板块查看附图2~附图12。

2.3.1 有效性

2篇RCT文献报道了PRR、ORR、DCR^[7-8]。异质性检验显示,各研究间存在异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=88.0\%$),故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示,试验组ORR显著优于对照组($RR=1.24$, 95%CI: 1.08~1.42; $P=0.002$),而PRR和DCR差异无统计学意义。总体分析表明试验组疗效更优($RR=1.13$, 95%CI: 1.01~1.27; $P=0.04$),但存在高度异质性($I^2=88\%$)。

2.3.2 安全性

2篇RCT文献均报道了任意级别TRAEs发生率、 ≥ 3 级TRAEs发生率、任意级别irAEs发生率和 ≥ 3 级irAEs发生率^[7-8]。异质性检验显示,任意级别TRAEs和 ≥ 3 级TRAEs发生率在各研究间存在异质性,采用随机效应模型;任意级别irAEs和 ≥ 3 级irAEs发生率在各研究间无异质性,采用固定效应模型。Meta分析表明,对于任意级别和 ≥ 3 级TRAEs发生率,试验组与对照组差异无统计学意义;而在irAEs发生率方面,试验组任意级别irAEs风险显著增加($RR=5.36$, 95%CI: 3.88~7.42; $P<0.000\ 01$), ≥ 3 级irAEs风险升高更为明显($RR=7.41$, 95%CI: 3.58~15.35; $P<0.000\ 01$)。

2.4 纳入单臂研究的Meta分析结果

2.4.1 PRR

21项研究报道了PRR^[9-10,18-36]。因各研究间存在统计学意义的异质性($P<0.001$, $I^2=84.0\%$),因此选用随机效应模型进行Meta分析。因数据不符合正态分布,故采用“1.5”项下方法(2)进行原始数据转换。合并的PRR差异有统计学意义($OR=0.46$, 95%CI: 0.32~0.65; $P=0.010$),经转换后的PRR为31.5% (95%CI: 24.2%~39.4%; $P=0.010$)。亚组分析显示,胃或胃食管连接处癌组、鼻咽癌组、其他实体肿瘤组、宫颈癌组、食管癌组、肝细胞癌组、非小细胞肺癌组、头颈部鳞状细胞癌组经转换后的PRR分别为47.6% (95%CI: 39.0%~56.3%)、40.8% (95%CI: 16.7%~70.7%)、16.7% (95%CI: 8.3%~32.0%)、39.0% (95%CI: 26.5%~53.3%)、18.0% (7.4%~39.8%)、25.9% (95%CI: 15.3%~40.5%)、13.8% (95%CI: 1.0%~64.5%)、36.7% (21.9%~55.0%)。

2.4.2 ORR

21项研究报道了ORR^[9-10,18-36]。因各研究间存在统计学意义的异质性($P<0.001$, $I^2=87.8\%$),故采用随机效应模型进行效应量合并。因数据不符合正态分布,故采用“1.5”项下方法(2)进行原始数据转换。合并的

ORR差异有统计学意义($OR=0.66$, 95%CI: 0.45~0.99; $P<0.000\ 1$),经转换后的ORR为39.8% (95%CI: 31.0%~49.7%; $P<0.000\ 1$)。亚组分析显示,胃或胃食管连接处癌组、鼻咽癌组、其他实体肿瘤组、宫颈癌组、食管癌组、肝细胞癌组、非小细胞肺癌组、头颈部鳞状细胞癌组经转换后的ORR分别为54.1% (95%CI: 45.1%~62.7%)、46.8% (95%CI: 13.0%~83.6%)、18.0% (95%CI: 9.9%~30.1%)、54.5% (95%CI: 40.8%~67.6%)、18.0% (95%CI: 7.4%~39.8%)、25.9% (95%CI: 15.3%~40.5%)、13.8% (95%CI: 1.0%~64.5%)、83.3% (95%CI: 65.6%~92.9%)。

2.4.3 PFS

10项研究报道了PFS^[9,18,20,22-24,26,32-34]。因各研究间存在统计学意义的异质性($P<0.001$, $I^2=96.2\%$),故选用随机效应模型进行Meta分析。结果,合并的中位PFS为6.39个月 (95%CI: 4.11~8.67)。

2.4.4 任意级别TRAEs发生率

18项研究报道了任意级别TRAEs发生率^[9-10,18-20,22-27,29-35]。因各研究间存在统计学意义的异质性($P<0.001$, $I^2=88.3\%$),采用随机效应模型进行数据合并。因数据不符合正态分布,故采用“1.5”项下方法(2)进行原始数据转换。合并的TRAEs发生率差异无统计学意义($OR=10.37$, 95%CI: 5.16~20.85; $P=0.099$),经转换后的任意级别TRAEs发生率为91.2% (95%CI: 83.8%~95.4%; $P=0.099$)。亚组分析显示,胃或胃食管连接处癌组、鼻咽癌组、其他实体肿瘤组、非小细胞肺癌组、肝细胞癌组、宫颈癌组、头颈部鳞状细胞癌组经转换后的任意级别TRAEs发生率分别为98.1% (95%CI: 93.6%~99.4%)、88.3% (95%CI: 55.2%~97.9%)、70.8% (95%CI: 14.5%~97.2%)、81.9% (95%CI: 56.9%~93.9%)、92.5% (95%CI: 76.3%~97.9%)、94.9% (95%CI: 80.1%~98.9%)、98.4% (95%CI: 78.9%~99.9%)。

2.4.5 ≥ 3 级TRAEs发生率

16项研究报道了 ≥ 3 级TRAEs发生率^[9-10,18-22,25-29,31-32,34-35]。因各研究间存在统计学意义的异质性($P<0.001$, $I^2=92.2\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。因数据符合正态分布,采用“1.5”项下方法(1)进行原始数据转换。合并的 ≥ 3 级TRAEs发生率为41.0%,差异有统计学意义 (95%CI: 31.0%~51.0%; $P=0.022$)。亚组分析显示,胃或胃食管连接处癌组、鼻咽癌组、其他实体肿瘤组、肝细胞癌组、非小细胞肺癌组、宫颈癌组、头颈部鳞状细胞癌组 ≥ 3 级TRAEs发生率分别51.0% (95%CI: 14.0%~88.0%)、48.0% (95%CI: 28.0%~68.0%)、21.0% (95%CI: 7.0%~35.0%)、46.0% (95%CI:

14.0%~77.0%)、49.0% (95%CI: 37.0%~61.0%)、42.0% (95%CI: 27.0%~57.0%)、23.0% (95%CI: 8.0%~38.0%)。

2.4.6 任意级别irAEs发生率

11项研究报道了任意级别irAEs发生率^[10,18,20-22,25,29-30,32,35-36]。各研究间存在异质性($P<0.001$, $I^2=83.5\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。因数据符合正态分布,采用“1.5”项下方法(1)进行原始数据转换。合并的任意级别irAEs发生率为44.0%,差异有统计学意义(95%CI: 36.0%~52.0%, $P<0.0001$)。亚组分析显示,胃或胃食管连接处癌组、鼻咽癌组、其他实体肿瘤组、非小细胞肺癌组、宫颈癌组任意级别irAEs发生率分别47.0% (95%CI: 37.0%~57.0%)、56.0% (95%CI: 37.0%~75.0%)、49.0% (95%CI: 43.0%~54.0%)、21.0% (95%CI: 13.0%~28.0%)、51.0% (95%CI: 42.0%~60.0%)。

2.4.7 ≥ 3 级irAEs发生率

10项研究报道了 ≥ 3 级irAEs发生率^[10,18-22,25,30,32,36]。各研究间具有中等程度的异质性($P=0.026$, $I^2=52.5\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。因数据不符合正态分布,故采用“1.5”项下方法(2)进行原始数据转换。合并的 ≥ 3 级irAEs发生率差异无统计学意义($OR=0.11$, 95%CI: 0.08~0.16; $P=0.403$),经转换后的 ≥ 3 级irAEs发生率为9.9% (95%CI: 7.4%~13.8%; $P=0.403$)。亚组分析显示,胃或胃食管连接处癌组、鼻咽癌组、其他实体肿瘤组、非小细胞肺癌组、宫颈癌组经转换后的 ≥ 3 级irAEs发生率分别为13.0% (95%CI: 7.4%~21.3%)、8.3% (95%CI: 2.0%~27.0%)、9.9% (95%CI: 4.8%~20.0%)、4.8% (95%CI: 2.0%~11.5%)、11.5% (95%CI: 5.7%~22.5%)。

2.4.8 常见不良事件分析

大部分研究报道了贫血、皮疹及甲状腺功能异常的发生率,异质性检验显示,贫血($P<0.001$, $I^2=89.6\%$)、皮疹($P<0.001$, $I^2=81.9\%$)及甲状腺功能异常($P=0.003$, $I^2=58.4\%$)均存在中到重度异质性,故采用随机效应模型进行Meta分析。因数据符合正态分布,采用“1.5”项下方法(1)进行原始数据转换。合并分析显示,贫血发生率为45.0% (95%CI: 33.0%~56.0%),皮疹发生率为25.0% (95%CI: 19.0%~32.0%),甲状腺功能异常发生率为26.0% (95%CI: 22.0%~31.0%)。

2.5 敏感性分析

通过逐一排除单项研究的方法进行验证,发现异质性水平保持稳定,合并效应量波动较小,表明研究结果具有较好的稳健性。

3 讨论

卡度尼利单抗作为全球首个且目前唯一获批上市的PD-1/CTLA-4双特异性抗体,其在多种实体瘤中的疗效与安全性备受关注。本次Meta分析共纳入23项研究,受试人群包括宫颈癌、胃或胃食管连接处癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤类型。

在疗效方面,本研究发现卡度尼利单抗在多项指标上优于传统PD-1抑制剂。在宫颈癌和胃或胃食管连接处癌患者中,其ORR分别达54.5%和54.1%,显著高于既往文献报道的纳武利尤单抗单药治疗宫颈癌的26.0%^[37]以及纳武利尤单抗联合化疗治疗胃癌的37.2%^[38];其中位PFS为6.39个月,也较纳武利尤单抗的3.98个月显示出一定优势^[39]。此外,卡度尼利单抗在PD-1抑制剂治疗失败的鼻咽癌患者中仍显示出显著疗效,ORR达68.0%,中位PFS达10.6个月^[20],提示其具有克服免疫治疗耐药的潜力。

在安全性方面,卡度尼利单抗的 ≥ 3 级TRAEs发生率为41.0%,较PD-1抑制剂单药(约20%)有所升高^[39-40];而其 ≥ 3 级irAEs发生率为9.9%,显著低于经典双靶点联合方案纳武利尤单抗联合伊匹木单抗约30%的发生率^[41-42],体现其较高的安全性。常见不良事件包括贫血、皮疹和甲状腺功能异常,发生率分别为45.0%、25.0%和26.0%,与关键Ⅲ期研究COMPASSION-16结果基本一致^[7]。亚组分析显示,卡度尼利单抗在不同肿瘤类型中的安全性特征存在差异:胃或胃食管连接处癌患者中 ≥ 3 级TRAEs发生率最高(51.0%),其次为非小细胞肺癌(49.0%)、鼻咽癌(48.0%)、肝细胞癌(46.0%)和宫颈癌(42.0%),头颈部鳞状细胞癌(23.0%)相对较低;胃或胃食管连接处癌和宫颈癌患者中irAEs需特别关注, ≥ 3 级irAEs发生率分别为13.0%和11.5%,高于其他肿瘤类型。

本研究也存在以下局限性:纳入的RCT数量有限,部分单臂研究样本量小、随访时间短,研究间存在异质性,且现有数据主要来自中国人群,有待积累更多证据后更新结论。

综上所述,卡度尼利单抗在多种实体瘤中展现出显著的疗效优势,且安全性可控,尤其在宫颈癌和胃或胃食管连接处癌中具有重要临床价值。未来需要开展更大规模的多中心随机对照试验,进一步明确其适应证及长期生存获益。

参考文献

- [1] ARAFAT HOSSAIN M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2): 113365.
- [2] KEAM S J. Cadonilimab: first approval[J]. Drugs, 2022,

82(12):1333-1339.

- [3] ROTTE A, JIN J Y, LEMAIRE V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 71-83.
- [4] ZHANG C Y, ZHANG C X, WANG H Y. Immune-checkpoint inhibitor resistance in cancer treatment: current progress and future directions[J]. *Cancer Lett*, 2023, 562: 216182.
- [5] BLANK C U, LUCAS M W, SCOLYER R A, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(18): 1696-1708.
- [6] PANG X H, HUANG Z L, ZHONG T T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity[J]. *MAbs*, 2023, 15(1): 2180794.
- [7] WU X H, SUN Y, YANG H Y, et al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China[J]. *Lancet*, 2024, 404(10463): 1668-1676.
- [8] SHEN L, ZHANG Y Q, LI Z Y, et al. First-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1163-1170.
- [9] QIAO Q, HAN C, YE S S, et al. The efficacy and safety of cadonilimab combined with lenvatinib for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (COMPASSION-08): a phase I b/II single-arm clinical trial[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238667.
- [10] CHEN B L, YAO W X, LI X Y, et al. A phase I b/II study of cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) plus anlotinib as first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(3): 450-456.
- [11] LIBERATI A, ALTMAN D G, TETZLAFF J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2009, 339: b2700.
- [12] STROUP D F, BERLIN J A, MORTON S C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting: meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group[J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
- [13] 谷鸿秋, 王杨, 李卫, 等. 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.
- [14] 广东省药学会.《超说明书用药循证评价规范》团体标准[EB/OL]. (2021-08-26) [2025-07-21]. <http://www.sino-pharmacy.com.cn/notification/2310.html>.
- [15] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] GAO X Y, JI K, JIA Y N, et al. Cadonilimab with chemotherapy in HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 1b/2 COMPASSION-04 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1943-1951.
- [19] LONG B, ZHOU H N, YU Z Y, et al. Neoadjuvant cadonilimab plus FLOT chemotherapy in locally advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: a multicenter, phase 2 study[J]. *Med*, 2025, 6(3): 100531.
- [20] JIANG Y F, BEI W X, WANG L, et al. Efficacy and safety of cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific) in combination with chemotherapy in anti-PD-1-resistant recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 152.
- [21] FRENTZAS S, GAN H K, COSMAN R, et al. A phase 1a/1b first-in-human study (COMPASSION-01) evaluating cadonilimab in patients with advanced solid tumors[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101242.
- [22] GAO X Y, XU N, LI Z Y, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1134-1146.
- [23] ZHAO Y Y, MA Y X, FAN Y, et al. A multicenter, open-label phase I b/II study of cadonilimab (anti PD-1 and CTLA-4 bispecific antibody) monotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (AK104-202 study)[J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107355.
- [24] CHEN Q Y, GUO S S, LUO Y, et al. Efficacy and safety of cadonilimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (COMPASSION-06): a phase II multicenter study[J]. *Oral Oncol*, 2024, 151: 106723.
- [25] LOU H M, CAI H B, HUANG X, et al. Cadonilimab com-

- combined with chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment in recurrent or metastatic cervical cancer (COMPASSION-13): a phase 2 study[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(8): 1501-1508.
- [26] WANG Y L, PAN S D, TIAN J H, et al. Cadonilimab, a PD-1/CTLA-4 bispecific antibody in unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(6): 186.
- [27] YUAN G S, CHEN Y R, ZHU P L, et al. Cadonilimab (PD-1/CTLA-4) in combination with lenvatinib in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective real-world study[J]. Heliyon, 2024, 10(19): e37616.
- [28] 刘春艳, 盛今东, 刘若妍, 等. 卡度尼利单抗联合化疗 ± 贝伐珠单抗治疗复发或转移性宫颈癌患者的疗效和安全性[J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(4): 172-176.
- [29] 涂云霞, 华金仁, 刘荣芳, 等. 卡度尼利单抗治疗复发性/晚期宫颈癌的有效性和安全性[J]. 现代妇产科进展, 2024, 33(2): 133-136.
- [30] LI H X, ZHAO W, LI C M, et al. The efficacy and safety of a novel PD-1/CTLA-4 bispecific antibody cadonilimab (AK104) in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective observational study[J]. Thorac Cancer, 2024, 15(32): 2327-2338.
- [31] CAO F, LI Y, FANG Q, et al. Cadonilimab (a PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) plus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a phase II clinical trial[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(18): 3876-3885.
- [32] CHEN J, YU H J, LIN Y T, et al. Real-world data of cadonilimab in recurrent or metastatic cervical cancer in China: a multicentric study[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1611696.
- [33] XIAO Y, WANG Y X, LI J, et al. Stereotactic body radiotherapy plus cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bispecific antibody) as third-line or beyond therapy for refractory solid tumors: a phase 1b study[J]. Cancer Commun (Lond), 2025, 45(10): 1235-1246.
- [34] ZHOU F, LIU S S, ZUO Y, et al. Efficacy and safety of cadonilimab (PD-1/CTLA-4 bi-specific antibody) and adjuvant anti-angiogenesis therapy in treated, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1614434.
- [35] GE J, JUN W. The effectiveness and safety of cadonilimab in the first-line treatment of recurrent or metastatic cervical cancer: a retrospective, real-world study[J]. Transl Oncol, 2025, 60: 102470.
- [36] PAN B Y, HUANG H, WAN T, et al. The comparison of efficacy and safety between cadonilimab (PD-1/CTLA-4) and anti-PD-1 inhibitors in patients with recurrent or metastatic cervical cancer: a retrospective real-world study[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1582299.
- [37] OAKNIN A, MOORE K, MEYER T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(5): 588-602.
- [38] NAKAJIMA T E, KADOWAKI S, MINASHI K, et al. Multicenter phase I/II study of nivolumab combined with paclitaxel plus ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1029-1036.
- [39] RANGWALA H S, FATIMA H, ALI M, et al. Evaluating the efficacy and safety of nivolumab and ipilimumab combination therapy compared to nivolumab monotherapy in advanced cancers (excluding melanoma): a systemic review and meta-analysis[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2024, 36(1): 14.
- [40] TIE Y, MA X L, ZHU C J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: a meta-analysis of 27 prospective clinical trials[J]. Int J Cancer, 2017, 140(4): 948-958.
- [41] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(11): 1480-1492.
- [42] SU M M, YANG Y Y, WANG P. Efficacy and safety of the combined use of ipilimumab and nivolumab for melanoma patients with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(6): 761-769.

(收稿日期:2025-08-06 修回日期:2025-11-23)

(编辑:刘明伟)