

HER2 阳性晚期胃癌一线干预方案的网状 Meta 分析^Δ

柯力援^{1*}, 吕欣², 黎苏¹, 黄丹雪^{1#} (1. 大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院药学部, 沈阳 110042; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R735.2;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2727-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.19



摘要 目的 评价人表皮生长因子受体2(HER2)阳性晚期胃癌一线干预方案的有效性及安全性。方法 计算机检索 Web of Science、Embase、中国知网、维普等中英文数据库,并筛选欧洲肿瘤内科学会和美国临床肿瘤学会年会论文摘要,收集有关HER2阳性晚期不可切除或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌患者一线干预的随机对照试验(RCT),检索时限从建库起至2025年4月1日。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价研究的偏倚风险后进行网状Meta分析。结果 最终纳入5篇RCT,共2797例患者,涉及6种干预方案。在总生存期评估中,曲妥珠单抗联合化疗(Tra_chemo)、帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗联合化疗(Per_Tra_chemo)、高剂量曲妥珠单抗联合化疗(TraHD_chemo)、拉帕替尼联合化疗(Lap_chemo)、帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗联合化疗(Pem_Tra_chemo)与单纯化疗(chemo)相比较有生存获益趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$),累积排名曲线下面积的百分比(SUCRA)排名前2位的是 Pem_Tra_chemo (77.8%)、TraHD_chemo (74.2%)。在无进展生存期方面,Per_Tra_chemo 和 Pem_Tra_chemo 与 chemo 相比差异有统计学意义($P<0.05$),SUCRA 排名前2位的是 Per_Tra_chemo (83.0%)和 Pem_Tra_chemo (82.8%)。在客观缓解率方面,Pem_Tra_chemo 与 chemo 相比差异有统计学意义($P<0.05$),SUCRA 排名前2位的是 Pem_Tra_chemo (87.4%)、Per_Tra_chemo (72.2%)。在安全性方面,Lap_chemo 与 chemo 相比,任意级别不良事件发生率差异有统计学意义($P<0.05$),SUCRA 排名前2位的是 chemo (87.1%)、Pem_Tra_chemo (53.8%);Lap_chemo 较 chemo、Per_Tra_chemo 较 Tra_chemo 具有更高的 ≥ 3 级不良事件发生率($P<0.05$),SUCRA 排名前2位的是 Tra_chemo (79.0%)、chemo (77.6%)。结论 在HER2阳性晚期胃癌一线干预方案中,Pem_Tra_chemo 和 Per_Tra_chemo 方案的疗效相对较好,但是安全性风险较高,需要密切关注和全程化管理。

关键词 人表皮生长因子受体2;晚期胃癌;帕博利珠单抗;曲妥珠单抗;免疫治疗;网状Meta分析

Network meta-analysis of first-line treatment regimens for HER2-positive advanced gastric cancer

KE Liyuan¹, LYU Xin², LI Su¹, HUANG Danxue¹ (1. Dept. of Pharmacy, Dalian University of Technology Affiliated Cancer Hospital/Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China; 2. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of first-line treatments regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. **METHODS** Computer searches were conducted on databases such as Web of Science, Embase, CNKI, and VIP in both Chinese and English, and abstracts of papers from the annual meetings of the European Society of Oncology and the American Society of Clinical Oncology were screened. Collected randomized controlled trials (RCTs) on first-line treatment for HER2-positive advanced unresectable or metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma patients, with a retrieval period from database establishment until April 1, 2025. A network meta-analysis was conducted by two researchers who independently screened literature, extracted data, and evaluated the risk of bias in the study. **RESULTS** A total of 5 RCTs involving 2797 patients and encompassing 6 treatment regimens were ultimately included. In the assessment of overall survival, there was a trend towards survival benefit for trastuzumab combined with chemotherapy (Tra_chemo), pertuzumab combined with trastuzumab and chemotherapy (Per_Tra_chemo), high-dose trastuzumab combined with chemotherapy (TraHD_chemo), lapatinib combined with chemotherapy (Lap_chemo), and pembrolizumab combined with trastuzumab and chemotherapy (Pem_Tra_chemo) compared to chemotherapy alone (chemo); however, the differences were not statistically significant ($P>0.05$); the top two treatment regimens in terms of the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) were Pem_Tra_chemo (77.8%) and

^Δ 基金项目 辽宁省科技计划联合计划项目(No.2024-MSLH-271)
* 第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、抗肿瘤药系统评价。E-mail:keliyuan1990@126.com
通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:抗肿瘤药系统评价、临床药品综合评价。E-mail:huangdanxue@163.com

TraHD_chemo (74.2%). For progression-free survival, there was statistical significance between Per_Tra_chemo and chemo, Pem_Tra_chemo and chemo ($P<0.05$); the top two treatment regimens in terms of SUCRA were Per_Tra_chemo (83.0%) and Pem_Tra_chemo (82.8%). Regarding objective response rate, there was statistical significance between Pem_Tra_chemo and chemo ($P<0.05$); the top two treatment regimens in terms of SUCRA were Pem_Tra_chemo (87.4%) and Per_Tra_chemo (72.2%). In terms of safety, there was statistical significance in the incidence of any level of adverse events between Lap_chemo and chemo ($P<0.05$); the top two treatment regimens in terms of SUCRA were chemo (87.1%) and Pem_Tra_chemo (53.8%). Lap_chemo exhibited a higher incidence of grade ≥ 3 adverse events compared to chemo, and Per_Tra_chemo showed a higher incidence compared to Tra_chemo ($P<0.05$); the top two treatment regimens in terms of SUCRA were Tra_chemo (79.0%) and chemo (77.6%). **CONCLUSIONS** In the first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer, Pem_Tra_chemo and Per_Tra_chemo regimens have relatively good efficacy, but the safety risks are relatively high, requiring close attention and whole-process management.

KEYWORDS human epidermal growth factor receptor 2; advanced gastric cancer; pembrolizumab; trastuzumab; immunotherapy; network meta-analysis

胃癌是全球第五大常见癌症,也是癌症相关死亡的第四大主要原因^[1-2]。鉴于其症状的隐匿性,大多数胃癌患者在确诊时已处于晚期或转移阶段^[3]。早期胃癌的治疗包括内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术;若发展至可手术的晚期阶段,则需将化疗与手术相结合以提高5年生存率^[4];若进展至局部不可切除时,同步放化疗则成为改善患者生存结局的关键策略^[5-6]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是胃癌治疗中一个成熟的治疗靶点。大规模国际HER-EAGLE研究显示,全球胃癌的HER2阳性率为10%~20%^[7]。抗HER2药物主要包括单克隆抗体类(如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)、小分子酪氨酸激酶抑制剂(如拉帕替尼、奈拉替尼等)、抗体偶联药物(如恩美曲妥珠单抗、维迪西妥单抗等)^[8]。目前尚缺乏头对头的研究比较HER2阳性晚期胃癌患者的一线干预方案。本研究以HER2阳性晚期胃癌患者为研究对象,采用网状Meta分析系统探索其一线干预方案的有效性与安全性,旨在为临床精准治疗提供更充分的理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 Web of Science、Embase、PubMed、the Cochrane Library、中国知网、维普、万方等中英文数据库,并筛选欧洲肿瘤内科学会和美国临床肿瘤学会年会论文摘要。检索时限为数据库建库起至2025年4月1日。采用主题词和自由词相结合的方式,中文检索词包括:晚期、胃癌、人表皮生长因子受体2、HER2、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕博利珠单抗、维迪西妥单抗、奈拉替尼、吡咯替尼、图卡替尼、伊尼妥单抗;英文检索词包括:advanced、stomach neoplasms、gastric carcinoma、HER2、human epidermal growth factor receptor 2、trastuzumab、pertuzumab、trastuzumab emtansine、trastuzumab deruxtecan、lapatinib、pembrolizumab、disitamab vedotin、neratinib、py-

rotinib、tucatinib、inetetamab。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)疾病为经组织学或细胞学确诊为晚期不可切除或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌;(2)组织学确认为HER2阳性[免疫组织化学(IHC)3+或IHC2+且原位杂交(FISH)+];(3)研究为前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);(4)研究为Ⅲ期试验;(5)干预方案为一线治疗;(6)至少包括以下任一结局指标——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)、任意级别不良事件发生率、 ≥ 3 级不良事件发生率。本研究的排除标准为:(1)非中英文文献;(2)研究例数过少($n<50$)以及无法获得研究数据的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立进行文献筛选与资料提取并交叉核对,如果文献筛选遇到分歧则由第3位研究者判断。资料提取主要包括试验名称、试验号、文献题目、第一作者、发表年份、样本例数、试验类型、干预方案、患者相关情况(包括年龄、性别、HER2表达情况等)、结局指标(包括OS、PFS、ORR、任意级别不良事件发生率、 ≥ 3 级不良事件发生率等)。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价RCT的质量,并采用RevMan 5.4.1软件绘制偏倚风险条形图和偏倚风险总图。

1.5 统计学分析

本研究以R语言4.4.3版本为核心工具,联合gemtc、ggplot2程序包系统性开展研究工作。首先,将各类治疗措施整合构建网络图,运用一致性与非一致性模型进行偏差信息准则(deviance information criterion, DIC)对比分析,验证整体网络结构是否符合一致性假设。随后,基于贝叶斯统计学框架,采用马尔可夫链蒙特卡洛方

法,利用R语言构建一致性模型。模型参数设定:配置4条马尔可夫链并行运算,抽样间隔设为5,适应期先行迭代10 000次,确保模型稳定后,再进行20 000次总迭代运算。OS、PFS等时间相关效应指标以风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间(CI)为统计量;ORR、不良事件等二分类变量以比值比(odds ratio, OR)和95%CI为统计量。最终,借助累积排名曲线下面积的百分比(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)对各干预方案的有效性安全性(SUCRA越高表示有效性越好、安全性越高)进行综合量化排序。以肿瘤原发部位和HER2状态作为分层标准,对OS进行亚组分析。采用Egger's检验评估发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究的基本特征

初检共获得相关文献1 639篇,剔除重复后获得文献962篇,根据纳排标准,经过阅读文题、摘要及全文后,最终纳入5篇RCT^[9-13]。5篇RCT均为国际多中心临床试验,发表于2010—2024年,共计2 797例患者,涉及6种药物治疗的干预方案:(1)曲妥珠单抗联合化疗(Tra_chemo);(2)帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗联合化疗(Per_Tra_chemo);(3)高剂量曲妥珠单抗联合化疗(TraHD_chemo);(4)拉帕替尼联合化疗(Lap_chemo);(5)帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗联合化疗(Pem_Tra_chemo);(6)单纯化疗(chemo)。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 文献质量评价结果

5项研究中有2项研究未对研究对象与干预实施者实施盲法^[9,12],2项研究未对结果测评者实施盲法^[9,12],5项研究均不清楚是否存在其他偏倚来源,文献质量评价结果见图1、图2。

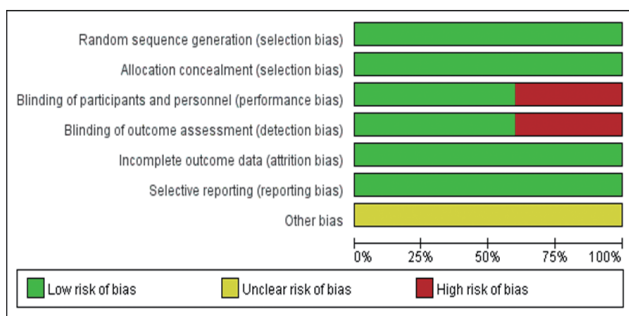


图1 偏倚风险条形图

表1 纳入研究的基本特征(试验组 vs. 对照组)

第一作者及发表年份	样本例数	干预方案	OS		PFS		ORR/%
			中位时间/月	HR(95%CI)	中位时间/月	HR(95%CI)	
Bang 2010 ^[9]	294 vs. 290	Tra_chemo vs. chemo	13.8 vs. 11.1	0.74(0.60, 0.91)	6.7 vs. 5.5	0.71(0.59, 0.85)	47 vs. 35
Tabernero 2023 ^[10]	388 vs. 392	Per_Tra_chemo vs. Tra_chemo	18.1 vs. 14.2	0.85(0.72, 0.99)	8.5 vs. 7.2	0.73(0.62, 0.85)	57.0 vs. 48.6
Janjigian 2024 ^[11]	350 vs. 348	Pem_Tra_chemo vs. Tra_chemo	20.0 vs. 16.8	0.80(0.67, 0.94)	10.0 vs. 8.1	0.73(0.61, 0.87)	72.6 vs. 59.8
Shah 2017 ^[12]	124 vs. 124	Tra_chemo vs. TraHD_chemo	12.5 vs. 10.6	1.24(0.86, 1.78)	5.7 vs. 5.6	1.04(0.76, 1.40)	56.9 vs. 58.9
Hecht 2016 ^[13]	249 vs. 238	Lap_chemo vs. chemo	12.2 vs. 10.5	0.91(0.73, 1.12)	6.0 vs. 5.4	0.82(0.68, 1.00)	53 vs. 39

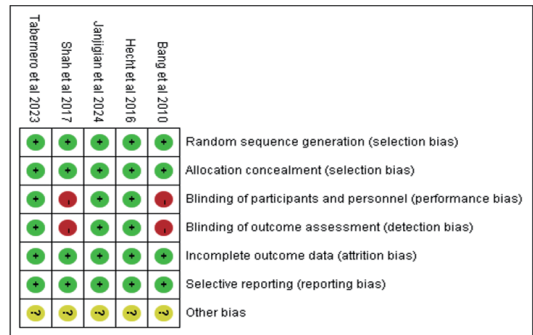
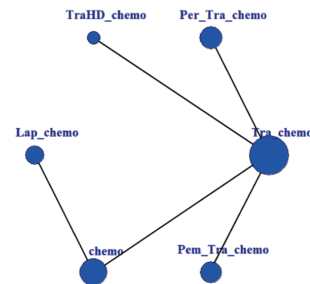


图2 偏倚风险总图

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 结局指标的证据关系和一致性检验

纳入的5项研究均提供了OS、PFS、ORR、任意级别不良事件发生率、 ≥ 3 级不良事件发生率的数据,各干预方案之间的比较均为单一研究比较,结果见图3。对各结局指标进行一致性和不一致性检验,结果表明,这两类模型之间的DIC变化幅度较小,表明模型满足一致性假设,见表2。



注:图中直线表示进行直接比较的研究,线段粗细表示直接比较的研究数;圆点表示干预方案,圆点大小表示采用该干预方案的样本量。

图3 HER2阳性晚期胃癌一线干预方案的网状图

2.3.2 OS

联赛图结果(图4)显示,与chemo相比较,Tra_chemo、Per_Tra_chemo、TraHD_chemo、Pem_Tra_chemo、Lap_chemo患者的OS的HR均小于1,从数值上看有降低死亡风险的趋势,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。OS的SUCRA由高到低依次为: Pem_Tra_chemo(77.8%)、TraHD_chemo(74.2%)、Per_Tra_chemo(69.8%)、Tra_chemo(43.6%)、Lap_chemo(24.7%)、chemo(9.9%)。结果表明,含曲妥珠单抗的方案(包括TraHD_chemo、Pem_Tra_chemo和Per_Tra_chemo、Tra_chemo)在OS方面表现相对较好,Lap_chemo、chemo表现相对较差。

表2 各结局指标的一致性和不一致性检验结果

指标	一致性检验结果	不一致性检验结果
OS	DIC=10.010 991, I ² =20%	DIC=10.014 838, I ² =20%
PFS	DIC=9.976 319, I ² =20%	DIC=9.967 030, I ² =20%
ORR	DIC=20.135 700, I ² =11%	DIC=20.107 350, I ² =10%
任意级别不良事件发生率	DIC=20.629 630, I ² =13%	DIC=20.532 970, I ² =12%
≥3级不良事件发生率	DIC=20.078 340, I ² =10%	DIC=19.890 798, I ² =10%

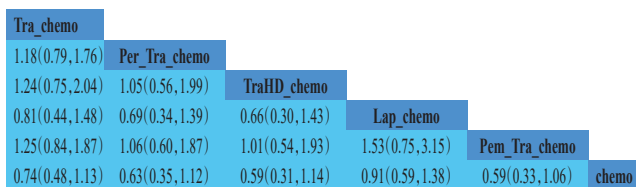
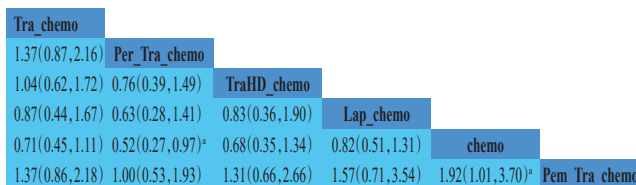


图4 OS的网状Meta分析联赛图[HR(95%CI)]

2.3.3 PFS

联赛图结果(图5)显示,仅Per_Tra_chemo和Pem_Tra_chemo与chemo相比患者的PFS差异有统计学意义($P < 0.05$),具有显著降低疾病进展风险的效果,其余各干预方案之间在风险层面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PFS的SUCRA由高到低依次为:Per_Tra_chemo(83.0%)、Pem_Tra_chemo(82.8%)、TraHD_chemo(50.1%)、Tra_chemo(44.4%)、Lap_chemo(32.4%)、chemo(7.3%)。结果表明,Per_Tra_chemo与Pem_Tra_chemo方案在PFS方面表现相对较好,TraHD_chemo、Tra_chemo和Lap_chemo方案的PFS获益依次递减,chemo方案的PFS获益最差。



a: $P < 0.05$ 。

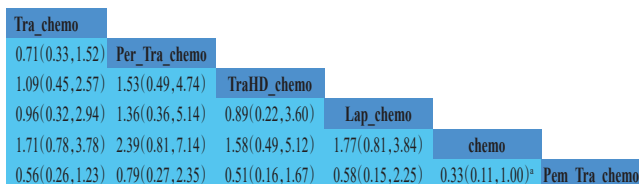
图5 PFS的网状Meta分析联赛图[HR(95%CI)]

2.3.4 ORR

联赛图结果(图6)显示,仅Pem_Tra_chemo与chemo相比患者的ORR差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各干预方案之间在风险层面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ORR的SUCRA由高到低依次为: Pem_Tra_chemo(87.4%)、Per_Tra_chemo(72.2%)、Lap_chemo(50.0%)、Tra_chemo(43.6%)、TraHD_chemo(39.0%)、chemo(7.8%)。结果表明, Pem_Tra_chemo与Per_Tra_chemo方案在ORR方面表现相对较好, Lap_chemo、Tra_chemo和TraHD_chemo居中,chemo方案的ORR表现最不理想。

2.3.5 任意级别不良事件发生率

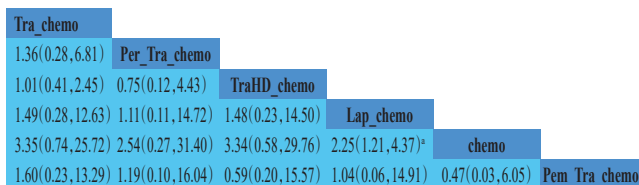
联赛图结果(图7)显示,仅Lap_chemo与chemo相比患者任意级别不良事件发生率差异有统计学意义($P < 0.05$),其余各干预方案之间在安全层面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。任意级别不良事件发生率的



a: $P < 0.05$ 。

图6 ORR的网状Meta分析联赛图[OR(95%CI)]

SUCRA由高到低依次为:chemo(87.1%)、Pem_Tra_chemo(53.8%)、Per_Tra_chemo(47.9%)、Lap_chemo(47.2%)、TraHD_chemo(33.1%)、Tra_chemo(30.9%)。结果表明,chemo方案表现最为安全,Pem_Tra_chemo方案的安全性也相对较好,而TraHD_chemo和Tra_chemo方案的不良事件发生风险相对更高,安全性表现较差。



a: $P < 0.05$ 。

图7 任意级别不良事件发生率的网状Meta分析联赛图[OR(95%CI)]

对临床比较关注的的心脏相关不良事件和腹泻不良事件单独进行Meta分析。结果显示,对于心脏相关不良事件(图8A),与chemo相比较,Per_Tra_chemo和TraHD_chemo的心脏相关不良事件发生率的OR均大于1,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示上述方案与chemo相比在数值上存在更高的心脏相关不良事件发生趋势。心脏相关不良事件发生率的SUCRA由高到低依次为: Tra_chemo(65.9%)、Pem_Tra_chemo(62.2%)、chemo(56.9%)、Lap_chemo(47.9%)、TraHD_chemo(35.8%)、Per_Tra_chemo(28.0%)。结果表明, Per_Tra_chemo、TraHD_chemo两种方案心脏相关不良事件发生风险相对更高。对于腹泻不良事件(图8B),与chemo相比较, Tra_chemo、Per_Tra_chemo、TraHD_chemo、Lap_chemo、Pem_Tra_chemo的腹泻不良事件发生率的OR值均大于1,但差异无统计学意义($P > 0.05$),提示上述联合方案与chemo相比在数值上存在更高的腹泻不良事件发生趋势。腹泻不良事件发生率的SUCRA由高到低依次为:chemo(86.2%)、Tra_chemo(68.8%)、Pem_Tra_chemo(55.3%)、TraHD_chemo(43.0%)、Lap_chemo(29.7%)、Per_Tra_chemo(16.8%)。结果表明, Per_Tra_chemo、Lap_chemo、TraHD_chemo方案腹泻不良事件发生风险相对更高。

2.3.6 ≥3级不良事件发生率

联赛图结果(图9)显示, Lap_chemo较chemo、Per_Tra_chemo较Tra_chemo具有更高的≥3级不良事

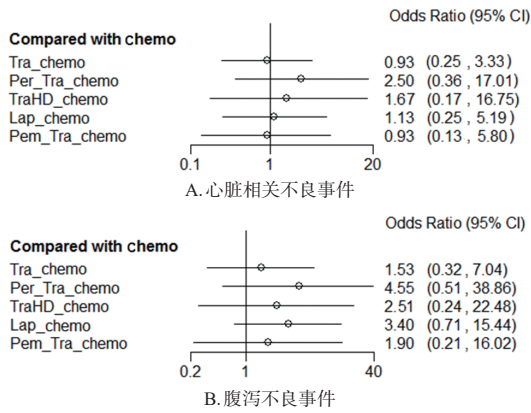
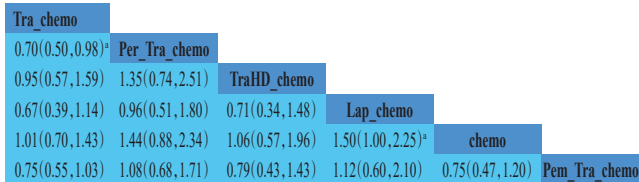


图8 心脏相关不良事件与腹泻不良事件发生率的网状Meta分析森林图

件发生率($P < 0.05$),其余各干预方案之间在 ≥ 3 级不良事件风险层面差异无统计学意义($P > 0.05$)。 ≥ 3 级不良事件发生率的SUCRA由高到低依次为:Tra_chemo (79.0%)、chemo (77.6%)、TraHD_chemo (65.4%)、Pem_Tra_chemo (32.9%)、Per_Tra_chemo (23.7%)、Lap_chemo (21.4%)。结果表明,Tra_chemo与chemo方案在 ≥ 3 级不良事件发生风险方面表现更为安全,TraHD_chemo方案的安全性也相对较好,而Pem_Tra_chemo、Per_Tra_chemo和Lap_chemo方案的 ≥ 3 级不良事件发生风险相对较高,安全性表现较差。



a: $P < 0.05$ 。

图9 ≥ 3 级不良事件发生率的网状Meta分析联赛图 [OR(95%CI)]

2.3.7 亚组分析结果

OS的亚组分析结果显示,肿瘤原发部位为胃或HER2状态为HER2(2+)且FISH+时,OS差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表3。对于PFS和ORR,由于缺少相关研究数据,因此未对其进行亚组分析。

表3 OS的亚组分析结果

分层标准	亚组	HR(95%CI)	P
肿瘤原发部位	胃	0.71(0.54,0.94)	0.018
	胃食管结合部	0.69(0.47,1.00)	0.050
HER2状态	HER2(3+)	0.67(0.42,1.07)	0.093
	HER2(2+)/FISH+	0.73(0.55,0.98)	0.037

2.4 发表偏倚检验

Egger's 检验结果显示,OS($P = 0.171$)和PFS($P = 0.051$)均无发表偏倚。

3 讨论

随着ToGA研究首次证实HER2阳性晚期胃癌患者可以从HER2靶向治疗中获益,曲妥珠单抗联合化疗成为HER2阳性晚期胃癌一线标准干预方案^[9]。但此后近十年,一线治疗领域几乎没有新的突破,不论是提高曲妥珠单抗的剂量、跨线治疗、双靶治疗或是更换其他抗HER2药物,均未取得很好的阳性结果。胃癌的高度异质性可能是导致以生物标志物为指导的靶向疗法在临床试验中失败的主要原因^[14]。随着免疫治疗时代来临,KEYNOTE-811研究在ToGA研究基础上联合帕博利珠单抗一线治疗晚期胃癌的探索取得了成功,研究结果显示,Pem_Tra_chemo组的ORR(72.6% vs. 59.8%)和OS(20.0个月 vs. 16.8个月)均较Tra_chemo组有显著改善^[11]。

本研究中,对于OS,TraHD_chemo、Pem_Tra_chemo、Per_Tra_chemo、Tra_chemo、Lap_chemo与chemo相比的HR均小于1,展现出一定的生存获益趋势,但差异均无统计学意义,其余各干预方案之间在OS方面也未能达到显著差异,这可能与胃癌的HER2表达存在很大的异质性有关,导致抗HER2药物在HER2阳性晚期胃癌治疗方面疗效不佳。对于PFS,Pem_Tra_chemo和Per_Tra_chemo显著优于chemo,表明Pem_Tra_chemo和Per_Tra_chemo这两种方案可延长HER2阳性晚期胃癌患者的PFS,降低肿瘤进展风险,为患者争取到更长的疾病稳定期,但最终仍未能转化为OS的延长;其余各干预方案之间在PFS上均无显著差异。另外,本研究纳入的Janjigian等^[11]的研究显示,程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)综合阳性评分(combined positive score,CPS) ≥ 1 的人群具有更高的OS获益[HR(95%CI)=0.79(0.66,0.95)],而CPS < 1 的人群OS改善不明显[HR(95%CI)=1.10(0.72,1.68)]。本研究原计划针对PD-L1表达进行亚组分析,但由于所纳入的其他RCT均未报道CPS ≥ 1 人群的OS结果,因此未能对CPS ≥ 1 的人群进行网状Meta分析。但根据Janjigian等^[11]的研究结果,对于HER2阳性且PD-L1 CPS ≥ 1 的人群,Pem_Tra_chemo可能有更好的生存获益。

心脏毒性是曲妥珠单抗在临床治疗过程中常见的不良反应,表现为左室射血分数下降,可能与药物直接损伤心肌细胞相关。小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼和曲妥珠单抗具有不同的毒性特征,最常见的就是腹泻。与乳腺癌患者相比,胃癌患者对胃肠道不良反应的耐受性可能更差,从而导致疗效下降,患者依从性降低。在本研究的安全性评估中,对于心脏相关不良事件发生率的网状Meta分析结果显示,Per_Tra_chemo和TraHD_chemo心脏相关不良事件发生风险相对较高。

由此可见,抗HER2药物联合使用或者更高剂量的曲妥珠单抗会增加心脏相关不良事件的发生风险。对于腹泻不良事件发生率的网状Meta分析结果显示,Per_Tra_chemo、Lap_chemo、TraHD_chemo腹泻不良事件发生风险相对更高,表明除了小分子酪氨酸激酶抑制剂有较高的腹泻发生风险外,抗HER2药物联合使用也会增加腹泻的发生风险。本研究纳入的5篇RCT中,仅Janjigian等^[1]的研究报道了免疫相关不良事件的数据,因此未对免疫相关不良事件进行网状Meta分析,该研究结果显示,Pem_Tra_chemo对比Tra_chemo的免疫相关不良事件发生率明显升高(10.3% vs. 3.5%)。这表明chemo凭借相对单一的作用机制,在不良反应管理上更具优势,其常见的不良反应发生率相对较低,整体安全性表现较好;而Pem_Tra_chemo和Per_Tra_chemo方案尽管在抗肿瘤疗效上表现出更长的PFS,但由于涉及多种作用机制的药物联合使用,免疫相关不良反应以及靶向药物特异性毒性的发生风险有所增加,整体安全性表现较为一般。

本研究存在一定的局限性:(1)为了尽量保证研究间的同质性和可比性,降低异质性和偏倚风险,本研究仅纳入了Ⅲ期RCT,导致研究样本的文献基数相对有限,可能影响结论的统计效力;(2)5篇RCT中,2项开放标签设计增加了受试者与研究者主观认知干扰的可能性,进而引入潜在的偏倚风险;(3)各研究间在患者基线特征、干预方案(剂量强度、治疗周期)及随访时长等关键维度具有异质性,可能影响结果的可靠性。

综上所述,在HER2阳性晚期胃癌一线干预方案中,Pem_Tra_chemo和Per_Tra_chemo方案的疗效相对较好,但是以上两种方案安全性风险较高,需要密切关注和全程化管理。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

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] MORGAN E, ARNOLD M, CONSTANZA CAMARGO M, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: a population-based modelling study[J]. EClinicalMedicine, 2022, 47: 101404.

[3] HUNDAHL S A, PHILLIPS J L, MENCK H R. The national cancer data base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis[J].

Cancer, 2000, 88(4):921-932.

[4] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648.

[5] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 181:103841.

[6] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1):57.

[7] KIM W H, GOMEZ-IZQUIERDO L, VILARDELL F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2018, 26(4):239-245.

[8] 张芮毫,张明. 进展期胃癌抗HER2治疗研究进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(2):218-224.

[9] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742):687-697.

[10] TABERNERO J, HOFF P M, SHEN L, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial[J]. Gastric Cancer, 2023, 26(1):123-131.

[11] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, BAI Y, et al. Final overall survival for the phase III, KEYNOTE-811 study of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ advanced, unresectable or metastatic G/GEJ adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2024, 35:S877-S878.

[12] SHAH M A, XU R H, BANG Y J, et al. HELOISE: phase III b randomized multicenter study comparing standard-of-care and higher-dose trastuzumab regimens combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(22):2558-2567.

[13] HECHT J R, BANG Y J, QIN S K, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: trio-013/LOGiC: a randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5):443-451.

[14] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR S R, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2025, 405(10494):2087-2102.

(收稿日期:2025-07-17 修回日期:2025-10-13)

(编辑:舒安琴)