

HER2 阳性晚期胃癌二线治疗方案有效性和安全性的网状 Meta 分析^Δ

李娜^{1*}, 黎苏², 李柯蒙³, 黄丹雪^{2#} (1. 大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院消化内科, 沈阳 110042; 2. 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; 3. 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 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2449-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.17



摘要 **目的** 评价人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性晚期胃癌二线治疗方案的有效性及安全性。**方法** 检索 PubMed、中国知网等中英文数据库,收集 HER2 阳性晚期胃癌患者二线治疗的Ⅲ期随机对照试验(RCT),检索时限为建库至 2026 年 4 月 1 日。筛选文献、提取数据、评价纳入文献质量后,采用 R 4.3.2 软件进行网状 Meta 分析,对各干预措施的特征性不良事件(AEs)进行描述性比较,再通过更换效应模型进行敏感性分析以评估结果的稳健性。**结果** 共纳入 5 项 RCT,涉及 6 种干预方案。有效性方面,相较于恩美曲妥珠单抗、单纯化疗、拉帕替尼+紫杉醇,安尼妥单抗+化疗可显著延长患者的中位总生存期(OS)和中位无进展生存期(PFS)($P<0.05$)。相较于雷莫西尤单抗+紫杉醇、恩美曲妥珠单抗,德曲妥珠单抗亦可显著延长患者的中位 OS 和中位 PFS($P<0.05$),累积排序概率曲线下面积(SUCRA)排前 2 位的均为安尼妥单抗+化疗和德曲妥珠单抗。安全性方面,任意级别 AEs 发生率的 SUCRA (41.6%~57.1%)总体相近; ≥ 3 级 AEs 及严重 AEs 发生率的 SUCRA 分别为以恩美曲妥珠单抗(19.3%)和单纯化疗(25.9%)最低;治疗相关死亡发生率的 SUCRA 以安尼妥单抗+化疗最低(3.7%),因 AEs 导致治疗中断发生率的 SUCRA 以德曲妥珠单抗最低(4.3%),二者 SUCRA 均以拉帕替尼+紫杉醇最高(78.3%、85.6%)。特征性 AEs 方面,间质性肺病/肺炎的发生率在德曲妥珠单抗组患者中最高(13.93%),腹泻的发生率在拉帕替尼+紫杉醇组患者中最高(77.10%),高血压主要见于雷莫西尤单抗+紫杉醇组患者(23.85%)。敏感性分析结果与主分析结果一致。**结论** 对于 HER2 阳性晚期胃癌患者的二线治疗,安尼妥单抗+化疗和德曲妥珠单抗均表现出较优的 OS 和 PFS 获益趋势;安全性方面,各干预措施任意级别 AEs 的发生率相近,但不同方案的特征性 AEs 谱差异显著,临床需密切关注并实施全程化管理。

关键词 晚期胃癌;人表皮生长因子受体 2 阳性;二线治疗;安尼妥单抗;德曲妥珠单抗;网状 Meta 分析

A network meta-analysis of the efficacy and safety of second-line treatment regimens for HER2-positive advanced gastric cancer

LI Na¹, LI Su², LI Kemeng³, HUANG Danxue² (1. Dept. of Gastroenterology, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 2. Dept. of Pharmacy, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 3. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of second-line treatment regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. **METHODS** Phase III randomized controlled trials(RCTs) about second-line treatment regimens for HER2-positive advanced gastric cancer patients were retrieved from PubMed, CNKI, and other Chinese and English databases. The search period spanned from the inception to April 1, 2026. After screening the literature, extracting data, and assessing the quality of the included studies, a network meta-analysis was conducted using R 4.3.2 software. Descriptive comparisons of characteristic adverse events (AEs) for each intervention were performed, followed by sensitivity analyses using different effect models to evaluate the robustness of the results. **RESULTS** A total of 5 RCTs involving 6 intervention regimens were included. Regarding efficacy, compared with trastuzumab emtansine, chemotherapy alone, and lapatinib+paclitaxel, anbenitamab+chemotherapy significantly prolonged patients' median overall survival (OS) and median progression-free survival (PFS) ($P<0.05$). Compared with ramucirumab+paclitaxel and trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan also significantly prolonged patients' median OS and median PFS ($P<0.05$). The top two treatment regimens in terms of

Δ 基金项目 辽宁省科技计划联合计划项目(自然科学基金-面上项目)(No.2024-MSLH-271)

* **第一作者** 副主任药师,硕士。研究方向:胃肠胰腺等消化道恶性肿瘤综合治疗。E-mail:lina890524@163.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:抗肿瘤药品临床综合评价。E-mail:huangdanxue@163.com

surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) were both anbenitamab+chemotherapy and trastuzumab deruxtecan. In terms of safety, the SUCRA for the incidence of adverse events (AEs) of any grade (41.6%-57.1%) was generally similar across treatments. The SUCRA for the incidence of grade ≥ 3 AEs and serious AEs was lowest for trastuzumab emtansine (19.3%) and chemotherapy alone (25.9%), respectively. The SUCRA for treatment-related mortality was lowest for anbenitamab+chemotherapy (3.7%), while the SUCRA for treatment discontinuation due to AEs was lowest for trastuzumab deruxtecan (4.3%); for both, the SUCRA was highest for lapatinib+paclitaxel (78.3% and 85.6%, respectively). Regarding characteristic AEs, the incidence of interstitial lung disease/pneumonitis was highest in the trastuzumab deruxtecan group (13.93%), the incidence of diarrhea was highest in the lapatinib+paclitaxel group (77.10%), and hypertension was primarily observed in the ramucirumab+paclitaxel group (23.85%). The results of the sensitivity analysis were consistent with those of the main analysis. **CONCLUSIONS** For second-line treatment regimens of patients with HER2-positive advanced gastric cancer, both anbenitamab+chemotherapy and trastuzumab deruxtecan demonstrate a trend toward superior OS and PFS benefits; in terms of safety, the incidence rates of AEs of any grade are similar across the intervention groups, but the characteristic profiles of AEs differ significantly among the regimens, requiring close clinical monitoring and comprehensive management throughout treatment.

KEYWORDS advanced gastric cancer; HER2-positive; second-line treatment; anbenitamab; trastuzumab deruxtecan; network meta-analysis

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,每年导致超过75万人死亡^[1]。尽管医疗技术不断进步,但仍有超过50%的胃癌患者在确诊时已出现转移或存在无法切除的病灶^[2]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性胃癌约占所有胃癌病例的15%~20%^[3]。对于HER2阳性晚期胃癌的一线治疗,曲妥珠单抗联合化疗(ToGA研究)^[4]或曲妥珠单抗联合化疗再联合帕博利珠单抗(KEYNOTE-811研究)^[5]已成为标准治疗方案,上述方案可使患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著改善。然而,几乎所有HER2阳性晚期胃癌患者最终会对一线治疗药物产生耐药,故其疾病进展后的二线治疗选择长期面临巨大挑战^[6]。

既往多项试验试图建立标准的抗HER2阳性晚期胃癌二线治疗策略,包括拉帕替尼联合紫杉醇(TyTAN研究^[7])和恩美曲妥珠单抗(GATSBY研究^[8]),但结果均不理想。这使得该类患者的二线治疗一度局限于单纯化疗(紫杉醇或伊立替康)或联合抗血管生成药物(雷莫西尤单抗),但临床获益有限,患者中位OS不超过1年^[9]。近期DESTINY-Gastric04 III期试验表明,相较于雷莫西尤单抗联合紫杉醇,德曲妥珠单抗可显著改善患者的生存期^[10],由此确立了德曲妥珠单抗作为HER2阳性晚期胃癌二线标准治疗药物的地位。另外,安尼妥单抗在KC-WISE III期研究中同样显示出显著优于单纯化疗的效果,也为HER2阳性晚期胃癌患者的二线治疗提供了新的选择^[11]。目前,尚缺乏评估HER2阳性晚期胃癌二线治疗方案风险-获益的“头对头”研究。为此,本研究拟采用网状Meta分析方法,系统评估HER2阳性晚期胃癌二线治疗方案的有效性与安全性,旨在为临床精准治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究的文献类型为Ⅲ期前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为经组织学或细胞学确诊的晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者。所有患者经组织学确认为HER2阳性[免疫组织化学(immuno histochemistry, IHC)3+,或IHC 2+且荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阳性],且在一线治疗期间或之后出现疾病进展。患者性别、年龄、种族不限。

1.1.3 干预措施

试验组患者接受二线靶向治疗(靶向药物单药或联合化疗)方案,对照组患者接受相应的对照治疗(如安慰剂+化疗、其他靶向药物或单纯化疗)方案。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括:中位OS、中位PFS、任意级别不良事件(adverse events, AEs)发生率、 ≥ 3 级AEs发生率、治疗相关死亡发生率、因AEs导致治疗中断发生率、严重不良事件(serious adverse events, SAEs)发生率。AEs分级根据美国国家癌症研究所《常见不良事件评价标准5.0版》(*Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0*, CTCAE 5.0)^[12]进行判定。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)非中英文文献;(2)缺乏结局和无法获得研究数据的文献;(3)重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、万方数据、中国知网、维普网。采用主题词与自

由词相结合的方式检索,检索时限为建库至2026年4月1日。中文检索词包括“晚期/转移性/不可切除胃癌”“人表皮生长因子受体2阳性”“HER2阳性”“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”“维迪西妥单抗”“奈拉替尼”“吡咯替尼”“图卡替尼”“伊尼妥单抗”“安尼妥单抗”“雷莫西尤单抗”等。英文检索词包括“gastric cancer”“stomach cancer”“gastric carcinoma”“gastric adenocarcinoma”“gastric neoplasm”“malignant tumor of the stomach”“advanced”“metastatic”“unresectable”“human epidermal growth factor receptor 2-positive”“HER2-positive”“trastuzumab”“pertuzumab”“trastuzumab emtansine”“trastuzumab deruxtecan”“lapatinib”“disitamab vedotin”“neratinib”“pyrotinib”“tucatinib”“inetetamab”“anbenitamab”“ramucirumab”等。同时,检索纳入文献的参考文献以补充获取潜在相关研究;若同一研究涉及多篇文献,则选择信息最完整者(覆盖最多结局指标)纳入分析;对于关键数据缺失的研究,通过邮件联系通信作者获取。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者独立进行文献筛选和数据提取并交叉核对;如果遇到分歧,则由第3名研究者判断。提取内容主要包括第一作者、发表年份、患者中位年龄、样本量、干预措施、结局指标。

1.4 文献质量评价

由2名研究者独立使用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价本研究纳入RCT的质量,具体包括:随机序列生成、分配隐藏、对参与者和研究者施盲、对结局评估者施盲、不完整结局数据、选择性报告结果及其他偏倚来源;每项评估均分为“低风险”“高风险”“不清楚”^[13]。

1.5 统计学方法

采用R 4.3.2软件的“gemtc”和“ggplot2”程序包,合并不同干预措施并绘制证据关系图。若各干预措施形成闭环,进行不一致性检验:若 $P>0.05$ (表明一致性良好),采用一致性模型;反之,则采用不一致性模型;若不存在闭环,表明仅含间接比较,则直接使用一致性模型。对于OS、PFS等时间-事件变量,以风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示;对于任意级别AEs、 ≥ 3 级AEs、治疗相关死亡、因AEs导致治疗中断及SAEs发生率等二分类变量,以比值比(odds ratio, OR)及其95%CI表示。采用 I^2 检验分析各研究间的统计学异质性,当 $I^2<50\%$ 、 $P>0.10$ 时,提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。基于马尔可夫链蒙特卡罗方法,设置4条并行链(抽样间隔为5),预迭代10 000次,随后正式迭代

20 000次,进行数据处理;采用累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA),对干预措施的疗效及安全性进行排序(SUCRA值越大,疗效越好;SUCRA值越小,安全性越好)^[14]。本研究进一步关注纳入研究中各干预措施的特征性AEs,提取相关发生率数据进行汇总和描述性比较。为进一步评估结果的稳健性,本研究采用与主分析不同的效应模型(若主分析为固定效应模型,则补充随机效应模型;反之亦然)进行敏感性分析,通过比较两种模型下干预措施的SUCRA排序一致性来判断结果是否依赖于模型选择。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程与文献质量评价结果

初检共获得相关文献5 847篇;经阅读文题、摘要及全文后,最终纳入5篇文献^[7-8,10-11,15],其中De Vita等^[15]的研究是基于RAINBOW III期研究的事后亚组分析。5项RCT共计1 953例患者,涉及6种干预措施,分别是:拉帕替尼+紫杉醇、恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗、雷莫西尤单抗+紫杉醇、安尼妥单抗+化疗、单纯化疗。文献筛选流程图见图1,纳入研究的基本信息见表1。

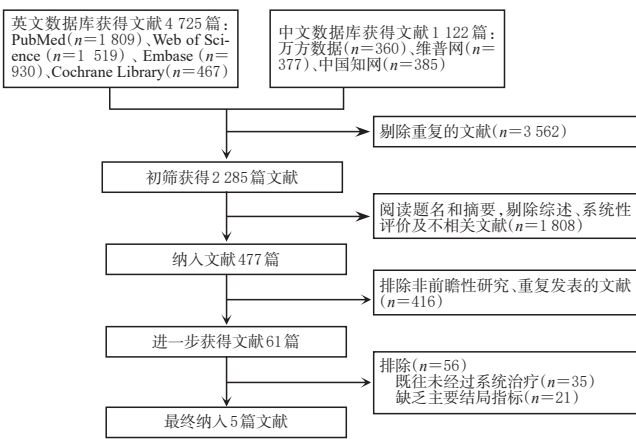


图1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	例数		中位年龄/岁		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Sato ^[7] 2014	132	129	61	60	拉帕替尼+紫杉醇	单纯化疗	①②③④⑤⑥
Thuss-Patience ^[8] 2017	117	228	62	62	恩美曲妥珠单抗	单纯化疗	①②③④⑤⑥⑦
Shitara ^[10] 2025	246	248	63	64	德曲妥珠单抗	雷莫西尤单抗+紫杉醇	①②③④⑤⑥⑦
Liu ^[11] 2026	95	93	64	61	安尼妥单抗+化疗	单纯化疗	①②③④⑤⑥⑦
De Vita ^[15] 2019	330	335	61	58	雷莫西尤单抗+紫杉醇	单纯化疗	①②③④⑤⑥⑦

①:中位OS;②:中位PFS;③:任意级别AEs发生率;④: ≥ 3 级AEs发生率;⑤:治疗相关死亡发生率;⑥:因AEs导致治疗中断发生率;⑦:SAEs发生率。

5项研究^[7-8,10-11,15]中,2项研究未对研究者及参与者实施盲法^[7,10],3项研究未分配隐藏^[7-8,10]。所有研究均对结果测评者实施盲法,结局数据均完整,均未选择性报告结果,均无其他偏倚来源。结果见图2、图3。

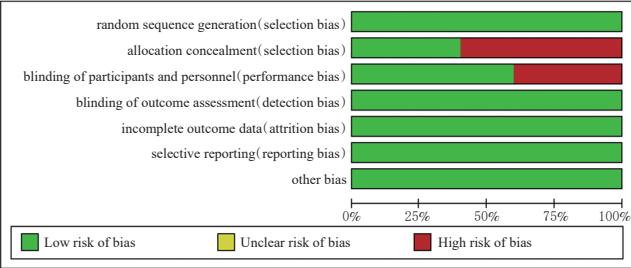


图2 偏倚风险条形图

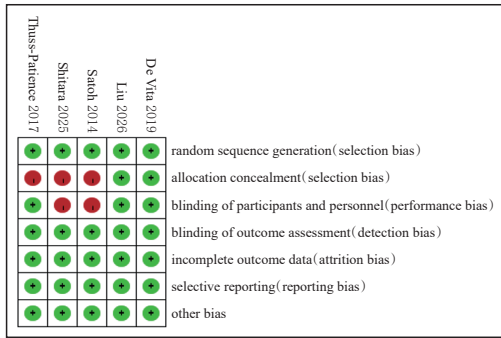


图3 偏倚风险总图

2.2 网状Meta分析结果

2.2.1 各结局指标的证据关系图

5项研究均为双臂研究^[7-8,10-11,15]。因其证据关系无闭环,故采用一致性模型进行分析。以中位OS为例,其证据关系图见图4,图中直线表示进行比较的RCT,线段粗细代表研究数量(均为1项),圆点表示干预措施(共涉及6种干预措施)。

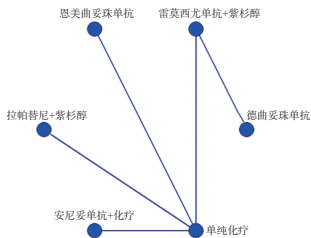


图4 中位OS的证据关系图

2.2.2 中位OS

5项研究报道了中位OS^[7-8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=22\%$, $P=0.271$),采用固定效应模型。结果(图5)显示,与恩美曲妥珠单抗、单纯化疗、拉帕替尼+紫杉醇相比,安尼妥单抗+化疗可显著延长患者的中位OS($P<0.05$);与雷莫西尤单抗+紫杉醇、恩美曲妥珠单抗相比,德曲妥珠单抗亦可显著延长患者的中位OS($P<0.05$)。其余干预措施间患者的中位OS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA从大到小依次为:安尼妥单抗+化疗(96.3%)>德曲妥珠单抗(80.3%)>雷莫西尤单抗+紫杉醇(50.0%)>拉帕替尼+紫杉醇(44.3%)>单纯化疗(22.5%)>恩美曲妥珠单抗(6.5%)。



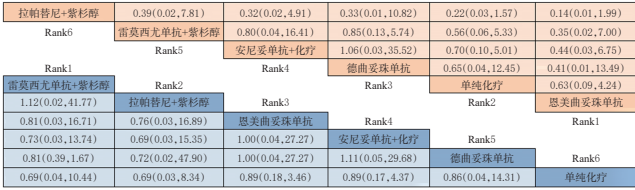
蓝色:中位OS;橘色:中位PFS;a:组间比较, $P<0.05$ 。
图5 中位OS和中位PFS的网状Meta分析结果[HR(95%CI)]

2.2.3 中位PFS

5项研究报道了中位PFS^[7-8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=20\%$, $P=0.293$),采用固定效应模型。结果(图5)显示,与恩美曲妥珠单抗、单纯化疗、拉帕替尼+紫杉醇相比,安尼妥单抗+化疗可显著延长患者的中位PFS($P<0.05$);与雷莫西尤单抗+紫杉醇、拉帕替尼+紫杉醇、单纯化疗、恩美曲妥珠单抗相比,德曲妥珠单抗可显著延长患者的中位PFS($P<0.05$);与拉帕替尼+紫杉醇、单纯化疗、恩美曲妥珠单抗相比,雷莫西尤单抗+紫杉醇亦可显著延长患者的中位PFS($P<0.05$)。其余干预措施间患者的中位PFS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA从大到小依次为:安尼妥单抗+化疗(90.2%)>德曲妥珠单抗(86.9%)>雷莫西尤单抗+紫杉醇(62.1%)>拉帕替尼+紫杉醇(34.1%)>单纯化疗(21.3%)>恩美曲妥珠单抗(5.4%)。

2.2.4 任意级别AEs发生率

5项研究报道了任意级别AEs发生率^[7-8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=4\%$, $P=0.384$),采用固定效应模型。结果(图6)显示,各干预措施间患者的任意级别AEs发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA从小到大依次为:雷莫西尤单抗+紫杉醇(41.6%)<拉帕替尼+紫杉醇(42.6%)<恩美曲妥珠单抗(50.5%)<安尼妥单抗+化疗(53.8%)<德曲妥珠单抗(54.3%)<单纯化疗(57.1%)。



蓝色:任意级别AEs发生率;橘色: ≥ 3 级AEs发生率。
图6 任意级别AEs发生率和 ≥ 3 级AEs发生率的网状Meta分析结果[OR(95%CI)]

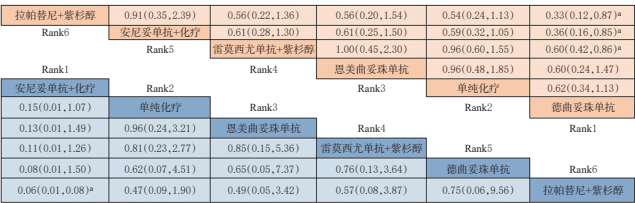
2.2.5 ≥ 3 级AEs发生率

5项研究报道了 ≥ 3 级AEs发生率^[7-8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=11\%$, $P=0.353$),采用固定效应模型。结果(图6)显示,各干预措施间患者的 ≥ 3 级AEs发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA从小到大依次为:恩美曲妥珠单抗(19.3%)<单纯化疗(34.9%)<德曲妥珠单抗(50.1%)<安尼妥单抗+化疗

(51.1%)<雷莫西尤单抗+紫杉醇(58.7%)<拉帕替尼+紫杉醇(85.9%)。

2.2.6 治疗相关死亡、因 AEs 导致治疗中断、SAEs 发生率

5 项研究报道了治疗相关死亡发生率^[7-8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=14\%$, $P=0.332$),采用固定效应模型进行分析。结果(图 7)显示,与拉帕替尼+紫杉醇相比,安尼妥单抗+化疗可显著降低患者的治疗相关死亡发生率($P<0.05$);其余干预措施间患者的治疗相关死亡发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA 从小到大依次为:安尼妥单抗+化疗(3.7%)<单纯化疗(45.6%)<恩美曲妥珠单抗(49.8%)<雷莫西尤单抗+紫杉醇(56.3%)<德曲妥珠单抗(66.4%)<拉帕替尼+紫杉醇(78.3%)。



蓝色:治疗相关死亡发生率;橘色:因 AEs 导致治疗中断发生率;
a:组间比较, $P<0.05$ 。

图 7 治疗相关死亡发生率和因 AEs 导致治疗中断发生率的网状 Meta 分析结果[OR(95%CI)]

5 项研究报道了因 AEs 导致治疗中断的发生率^[7-8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=10\%$, $P=0.348$),采用固定效应模型进行分析。结果(图 7)显示,与拉帕替尼+紫杉醇、安尼妥单抗+化疗、雷莫西尤单抗+紫杉醇相比,德曲妥珠单抗可显著降低患者因 AEs 导致治疗中断的发生率($P<0.05$);其余干预措施间患者因 AEs 导致治疗中断的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA 从小到大依次为:德曲妥珠单抗(4.3%)<单纯化疗(38.4%)<恩美曲妥珠单抗(43.7%)<雷莫西尤单抗+紫杉醇(45.2%)<安尼妥单抗+化疗(82.7%)<拉帕替尼+紫杉醇(85.6%)。

4 项研究报道了 SAEs 发生率^[8,10-11,15],各研究间无统计学异质性($I^2=12\%$, $P=0.396$),采用固定效应模型进行分析。结果(图 8)显示,各干预措施间患者的 SAEs 发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SUCRA 从小到大依次为:单纯化疗(25.9%)<恩美曲妥珠单抗(40.9%)<安尼妥单抗+化疗(55.4%)<雷莫西尤单抗+紫杉醇(61.6%)<德曲妥珠单抗(66.3%)。

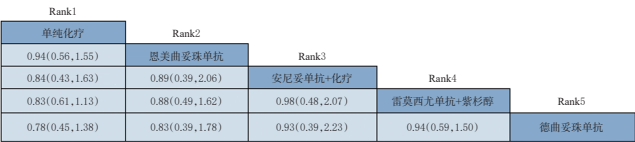


图 8 SAEs 发生率的网状 Meta 分析结果[OR(95%CI)]

2.2.7 特征性 AEs 发生率

各组患者的 AEs 谱存在明显差异:间质性肺病/肺炎在德曲妥珠单抗组患者中的发生率最高(13.93%),其余组患者均低于 3%;心脏事件在各组患者中的发生率均低于 5%;腹泻以拉帕替尼+紫杉醇组患者最高(77.10%),其次为安尼妥单抗+化疗组(48.94%);高血压主要见于雷莫西尤单抗+紫杉醇组患者(23.85%),其余组均低于 1%。结果见表 2。

表 2 各干预措施特征性 AEs 的发生率(%)

特征性 AEs	安尼妥单抗+化疗	德曲妥珠单抗	恩美曲妥珠单抗	拉帕替尼+紫杉醇	雷莫西尤单抗+紫杉醇
间质性肺病/肺炎	—	13.93	0.45	2.29	0
心脏事件	3.19	2.46	0.45	2.29	0.92
腹泻	48.94	25.82	15.18	77.10	33.64
高血压	—	0.41	0	0	23.85

—:未报道。

2.3 敏感性分析结果

各结局指标的网状 Meta 分析模型都有较好的拟合度和收敛度,提示统计结果可靠。运用不同效应模型重新对数据进行统计分析并计算 SUCRA,其排序结果与原效应模型相同,说明本研究结果稳健。

3 讨论

胃癌是我国高发的恶性肿瘤,因异质性强、预后较差,临床诊疗面临诸多挑战。自 ToGA 研究确立了抗 HER2 治疗在一线方案中的核心地位后,HER2 阳性晚期胃癌患者的整体生存情况得以显著改善^[4]。然而,临床实践表明,HER2 阳性晚期胃癌患者在一线治疗进展后,其二线治疗的药物选择长期缺乏高等级循证医学证据的支撑。RAINBOW 试验曾证实雷莫西尤单抗联合紫杉醇在二线治疗中的优势^[16],但随着生物标志物导向疗法的深入开展,治疗模式也随之发生转变。本研究采用网状 Meta 分析方法,系统评估 HER2 阳性晚期胃癌患者二线治疗方案的有效性与安全性,旨在为临床精准治疗提供循证依据。

本研究结果显示,无论是中位 OS 还是中位 PFS,安尼妥单抗+化疗和德曲妥珠单抗的 SUCRA 均排前 2 位,展现出较优的 OS、PFS 获益趋势。这一结果表明,在一线曲妥珠单抗治疗失败后,患者继续使用强效 HER2 靶向治疗,相较于转换为抗血管生成治疗,往往具有更强的治疗针对性和更确切的临床获益。安尼妥单抗是一种新型双特异性抗体,可同时结合 2 个不同的 HER2 表位,且这 2 个胞外区结构域分别与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗所靶向的结构域(结构域 IV、II)相同^[17]。临床实践显示,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗虽可双重阻断上述 2 个结构域,但未能给 HER2 阳性晚期胃癌患者带来显著的生存获益;然而,安尼妥单抗却展现出了更全面的 HER2 信号阻断作用^[18]。德曲妥珠单抗是一种抗体-药物耦联物,由人源化抗 HER2 单克隆抗体通过基于四肽的可裂解连接器与拓扑异构酶 I 抑制剂载荷(依喜替康衍

生物,简称“DXd”)连接而成。该结构可向肿瘤细胞递送大量高活性的DXd,不易发生传统化疗交叉耐药;同时,其可通过强效的“旁观者”效应清除邻近的HER2低表达或阴性肿瘤细胞,从而有效克服肿瘤异质性问题^[19-20]。由此可见,安尼妥单抗、德曲妥珠单抗分别通过其双特异性抗体和抗体-药物耦联物的独特设计,为一线曲妥珠单抗治疗失败的HER2阳性晚期胃癌患者提供了2种高效且机制互补的二线靶向治疗策略。尽管上述结果令人鼓舞,然而本课题组发现,在纳入的原始研究中,对照组存在一定异质性(治疗方案包括单纯化疗、靶向药物联合化疗),这可能对干预措施的SUCRA排序造成潜在偏倚,从而影响结果判定的稳健性。因此,上述2种药物在改善HER2阳性晚期胃癌患者中位OS、PFS方面的优势仍需结合临床实际进一步验证。

本研究结果显示,在总体安全性方面,不同干预措施任意级别AEs发生率相近(SUCRA为41.6%~57.1%),提示新型抗HER2药物(如安尼妥单抗和德曲妥珠单抗)并未以增加总体毒性为代价换取疗效获益,其毒性谱虽各具特征,但总体毒性负担与其他干预方案相当。不同干预措施间患者的≥3级AEs及SAEs发生率比较,差异均无统计学意义,SUCRA排序分别以恩美曲妥珠单抗(19.3%)和单纯化疗(25.9%)最低。治疗相关死亡方面,安尼妥单抗+化疗使用者的发生风险相对较低。因AEs导致治疗中断方面,德曲妥珠单抗使用者的发生风险相对较低。拉帕替尼+紫杉醇使用者治疗相关死亡和因AEs导致治疗中断发生率的SUCRA(分别为78.3%、85.6%)均最高,提示该方案的安全性风险相对较高。

本研究结果还显示,各干预措施的特征性AEs发生率存在明显差异,这些差异与药物作用机制密切相关:间质性肺病/肺炎是临床需特别关注的德曲妥珠单抗相关AEs,其发生率(13.93%)显著高于其他干预措施。德曲妥珠单抗引发间质性肺病/肺炎的病理生理学机制尚不明确,可能与免疫细胞对药物的靶向非依赖性摄取有关^[21]。为确保临床对间质性肺病/肺炎的早期发现和及时干预,建议临床主动监测患者体征和症状,结合影像学手段识别潜在病例、及时中断治疗并尽早开始糖皮质激素干预^[22]。心脏事件是曲妥珠单抗类药物的常见不良反应,主要表现为左室射血分数下降,可能与药物直接损伤心肌细胞有关^[23]。本研究中,各干预措施使用者的心脏事件总体发生率较低(均低于5%),但临床仍需执行严格的心功能监测。拉帕替尼+紫杉醇组患者的腹泻发生率(77.10%)远高于其他干预方案。鉴于胃癌患者基线消化道症状普遍且营养储备有限,对腹泻的耐受性较差,拉帕替尼高发的腹泻负担可能导致剂量调整和治疗中断。本研究中,该方案的治疗相关死亡和因AEs导致治疗中断的发生风险亦较高,进一步支持上述推

断。高血压主要见于雷莫西尤单抗+紫杉醇组患者(23.85%),与抗血管生成治疗的相关不良反应特征一致^[24],临床需在用药期间加强患者血压监测。

需注意的是,拉帕替尼在我国的可及性已发生根本性变化:2025年7月,国家药品监督管理局发布公告,拉帕替尼原研药正式退出我国市场;与此同时,国内目前尚无仿制药获批上市。尽管该药在海外多个国家/地区仍保持正常销售与临床应用,但我国患者已无法通过正规渠道获取。这一可及性现状提示,临床在参考本研究结论时,需充分结合国内现行药品供应体系的约束条件,以免脱离本土临床应用场景。

本研究存在以下局限性:(1)干预措施证据网络结构不完整。本研究纳入干预措施之间并未形成闭环,无法进行一致性检验以评估直接与间接证据的一致性程度,所得间接比较结果的可信度低于直接比较证据;加之仅纳入Ⅲ期RCT以控制偏倚,导致文献数量有限,可能削弱统计效力。(2)关键桥梁研究的证据等级较低。为连接不同试验方案,本研究纳入了De Vita等^[15]的研究(RAINBOW试验的事后亚组分析)。该研究并非预先设计的亚组分析,未针对HER2阳性人群进行随机化分层。尽管其是目前“雷莫西尤单抗+紫杉醇 vs. 单纯化疗”直接比较数据的唯一来源,但其较低的证据等级给间接比较结果带来了额外的不确定性。(3)核心干预措施对应的对照措施有所不同。本研究中,安尼妥单抗+化疗的对照措施(单纯化疗)的预期疗效低于德曲妥珠单抗的对照措施(雷莫西尤单抗联合化疗方案),可能因上述疗效差异而产生系统偏倚。(4)因各结局指标最多仅涉及5项研究,尚不满足漏斗图、Egger检验等方法检验效能的基本要求,故本研究未进行发表偏倚分析。

综上所述,对于HER2阳性晚期胃癌患者的二线治疗,安尼妥单抗+化疗和德曲妥珠单抗表现出较优的OS和PFS获益趋势,提示这2种方案可作为该类人群的二线治疗选择。各干预措施任意级别AEs的发生率相近,但不同干预措施的特征性AEs各异:对于德曲妥珠单抗,临床需重点关注间质性肺病/肺炎的发生风险;对于拉帕替尼+紫杉醇,临床需重点关注腹泻的发生风险;对于雷莫西尤单抗+紫杉醇,临床需重点关注高血压的发生风险。临床应结合患者基线特征进行个体化权衡,并对不同方案的特征性AEs实施全程化管理。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Ajani J A, Lee J, Sano T, et al. Gastric adenocarcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17036.
- [3] Koopman T, Smits M M, Louwen M, et al. HER2 posi-

- tivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinico-pathological analysis and comparison[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(8): 1343-1351.
- [4] 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.
- [5] Janjigian Y Y, Kawazoe A, Bai Y, et al. 1400O 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.
- [6] 汪浩浩, 陈庆杰, 罗长江. 曲妥珠单抗在HER2阳性胃癌中耐药机制研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(7): 728-732.
- [7] Satoh T, Xu R H, Chung H C, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN: a randomized, phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19): 2039-2049.
- [8] Thuss-Patience P C, Shah M A, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 640-653.
- [9] Patel A K, Sethi N S, Park H. Gastric cancer: a review[J]. *JAMA*, 2026, 335(5): 439.
- [10] Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, et al. Trastuzumab deruxtecan or ramucirumab plus paclitaxel in gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(4): 336-348.
- [11] Liu R, Zhao J, Zhang R, et al. Anbenitamab in previously treated HER2-positive gastric cancer (KC-WISE): pre-specified interim analysis of a randomized, phase III clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2026, 37(6): 777-786.
- [12] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 [EB/OL]. [2026-04-25]. [https://www.ctc.ucl.ac.uk/Trial-Documents/Uploaded/Common%20Terminology%20Criteria%20for%20Adverse%20Events%20\(CTCAE\)%20v5.0_14092023_0.pdf](https://www.ctc.ucl.ac.uk/Trial-Documents/Uploaded/Common%20Terminology%20Criteria%20for%20Adverse%20Events%20(CTCAE)%20v5.0_14092023_0.pdf).
- [13] Higgins J P T, Altman D G, Gotzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [14] 张晓青, 刘帅, 张凯, 等. 不同化疗联合方案一线治疗转移性结直肠癌的网状Meta分析[J]. *中国药房*, 2025, 36(17): 2197-2204.
- [15] De Vita F, Borg C, Farina G, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(23): 2723-2731.
- [16] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235.
- [17] Zhao C H, Zhao J, Chen Y G, et al. Anbenitamab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive gastric or gastroesophageal junction carcinoma who failed previous therapy containing trastuzumab: a multicenter, phase II study (KC-WISE 01)[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(12): 1755-1759.
- [18] Tabernero J, Hoff P M, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1372-1384.
- [19] Shitara K, Iwata H, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 827-836.
- [20] Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097-5108.
- [21] Conte P, Ascierto P A, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(2): 100404.
- [22] 张剑, 韩茜, 徐菲, 等. 德曲妥珠单抗所致间质性肺病全程管理策略[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(12): 1067-1079.
- [23] 朱小丽, 吕琛, 杜雪亭, 等. 曲妥珠单抗联合化疗致心脏毒性的影响因素分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(8): 992-995.
- [24] 马婕, 王文娟, 余静. 抗血管生成靶向药物相关性高血压的机制及研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(9): 841-844, 852.

(收稿日期: 2026-05-14 修回日期: 2026-09-03)

(本文责编: 张元媛)