TKI类药物治疗HER2阳性乳腺癌的疗效与安全性的Meta分析Δ

徐吟雪*，沈晓岚，陆秀芬，张学会#（南京医科大学附属江苏盛泽医院药学部，江苏 苏州 215228）

中图分类号 R979.1　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408(2024)03-0361-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.17

摘　要　目的 评价酪氨酸激酶抑制剂（TKI）类药物治疗人表皮生长因子受体2（HER2）阳性乳腺癌的疗效和安全性，为临床用药提供循证学依据。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science数据库发表的关于TKI类药物（试验组）对比不含TKI类药物（对照组）的方案治疗HER2阳性乳腺癌的随机对照研究（RCT），检索年限为建库到2023年4月，使用RevMan 5.4.1和Stata 17软件进行Meta分析和敏感性分析。**结果** 共纳入RCT 24篇，HER2阳性乳腺癌患者15 538例。Meta分析结果显示，与对照组相比，试验组的无进展生存期（PFS）[HR＝0.91，95%CI（0.80，1.02），*P*＝0.12]、总生存期（OS）[HR＝0.95，95%CI（0.89，1.01），*P*＝0.11]、客观缓解率（ORR）[OR＝1.21，95%CI（0.86，1.69），*P*＝0.27]和病理完全缓解率（pCR）[OR＝1.44，95%CI（0.91，2.27），*P*＝0.12]差异无统计学意义；在3/4级药品不良反应中，试验组患者发生贫血[OR＝1.77，95%CI（1.16，2.70），*P*＝0.008]、皮疹[OR＝11.26，95%CI（7.32，17.31），*P*＜0.000 01]、甲沟炎[OR＝8.67，95%CI（1.62，46.53），*P*＝0.01]、腹泻[OR＝10.17，95%CI（5.03，20.58），*P*＜0.000 01]、口腔黏膜炎[OR＝9.34，95%CI（3.13，27.83），*P*＜0.000 1]、天冬氨酸转氨酶升高[OR＝2.09，95%CI（1.13，3.84），*P*＝0.02]和低钾血症[OR＝2.37，95%CI（1.31，4.30），*P*＝0.005]的发生率显著高于对照组。亚组分析结果显示，与安慰剂组相比，TKI能提高OS、ORR（*P*＜0.05）；与曲妥珠单抗组相比，TKI在改善PFS、OS、ORR、pCR指标方面没有优势；而与曲妥珠单抗组相比，TKI联合曲妥珠单抗能显著提高患者的PFS、OS、ORR和pCR（*P*＜0.05）。敏感性分析提示结果较为稳健，发表偏倚风险较小。**结论** 与曲妥珠单抗相比，TKI类药物治疗HER2阳性乳腺癌在改善PFS、OS、ORR、pCR方面没有优势，但TKI类药物和曲妥珠单抗联用能显著提高患者的PFS、OS、ORR、pCR；TKI类药物可增加3/4级贫血、皮疹、甲沟炎、腹泻、口腔黏膜炎、天冬氨酸转氨酶升高和低钾血症的风险。

关键词　酪氨酸激酶抑制剂；人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌；疗效；安全性

Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of HER2-positive breast cancer: a meta-analysis

XU Yinxue, SHEN Xiaolan, LU Xiufen, ZHANG Xuehui (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Jiangsu Shengze Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215228, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the treatment of HER2-positive breast cancer in order to provide evidence-based evidence for clinical medication. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science, randomized controlled trial (RCT) about TKI (trial group) versus drugs excluding TKI (control group) in the treatment of HER2-positive breast cancer were collected from the establishment of the database to April 2023. Meta-analysis and sensitivity analysis were performed by using RevMan 5.4.1 and Stata 17 software. **RESULTS** Total of 24 RCT studies were included, involving 15 538 HER2-positive breast cancer patients. The meta-analysis results showed that compared with the control group, the progression-free survival (PFS) [HR＝0.91, 95%CI (0.80, 1.02), *P*＝0.12], overall survival (OS) [HR＝0.95, 95%CI (0.89, 1.01), *P*＝0.11], objective response rate (ORR) [OR＝1.21, 95%CI (0.86, 1.69), *P*＝0.27], and pathological complete response rate (pCR) [OR＝1.44, 95%CI (0.91, 2.27), *P*＝0.12] had no statistically significant difference in the trial group; among the 3/4 grade ADRs, the trial group had a higher incidence of anemia [OR＝1.77, 95%CI (1.16, 2.70), *P*＝0.008], rash [OR＝11.26, 95%CI (7.32, 17.31), *P*＜0.000 01], paronychia [OR＝8.67, 95%CI (1.62, 46.53), *P*＝0.01], diarrhea [OR＝10.17, 95%CI (5.03, 20.58), *P*＜0.000 01], oral mucositis inflammation [OR＝9.34, 95%CI (3.13, 27.83), *P*＜0.000 1], elevated aspartate aminotransferase [OR＝2.09, 95%CI (1.13, 3.84), *P*＝0.02], and hypokalemia [OR＝2.37, 95%CI (1.31, 4.30), *P*＝0.005] than that of the control group. Subgroup analysis results showed that compared with the placebo group, TKI could

Δ **基金项目** 苏州市吴江区第二批“科教兴卫”项目（No.WWK202105）

＊ **第一作者** 药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0512-63097280。E-mail：690255844@qq.com

通信作者 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0512-63097280。E-mail：zhangxuehui111@163.com

improve OS and ORR ($P<0.05$), while compared with trastuzumab, TKI had no advantage in PFS, OS, ORR, and pCR, and TKI combined with trastuzumab could significantly improve PFS, OS, ORR, and pCR compared with the trastuzumab group ($P<0.05$). Sensitivity analysis suggested that the results were relatively robust and the risk of publication bias was low. **CONCLUSIONS** Compared with trastuzumab, TKI has no advantages in PFS, OS, ORR and pCR in the treatment of HER2-positive breast cancer, but TKI combined with trastuzumab can significantly improve PFS, OS, ORR and pCR; TKI can increase the risk of grade 3/4 anemia, rash, paronychia, diarrhea, oral mucositis, elevated aspartate aminotransferase, and hypokalemia.
KEYWORDS tyrosine kinase inhibitor; HER2-positive breast cancer; efficacy; safety

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤[1]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)过度表达在乳腺癌患者中占15%～20%[2]。HER2过表达虽然是一个消极的预后因素,但也是抗HER2靶向治疗反应的积极预测因素,在过去几十年中,抗HER2治疗显著提高了乳腺癌患者的生存率[2]。因此,抗HER2靶向小分子抑制剂,如酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)已被研究证实对HER2阳性乳腺癌患者具有良好的治疗效果。基于TKI类药物的治疗方案已被纳入HER2阳性乳腺癌患者的管理中,目前已在临床实践中使用[3]。用于治疗HER2阳性乳腺癌的TKI类药物有拉帕替尼、吡咯替尼、图卡替尼、奈拉替尼和阿法替尼,其中图卡替尼上市较晚,于2020年在美国上市。与此同时,近年来其他的TKI类药物又有新的临床研究数据公布,但其疗效和安全性尚不明确。因此,评价TKI类药物治疗HER2阳性乳腺癌的疗效与安全性是十分重要的。本研究采用Meta分析的方法,系统评价了TKI类药物治疗HER2阳性乳腺癌的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用主题词和自由词相结合的方法,以“乳腺肿瘤”“乳腺癌”“TKI”“拉帕替尼”“吡咯替尼”“图卡替尼”“奈拉替尼”和“阿法替尼”为检索词,检索中国知网、万方数据库和维普网;以“breast neoplasms”“breast cancer”“TKI”“lapatinib”“pyrotinib”“tucatinib”“neratinib”“afatinib”为检索词,检索PubMed、Cochrane Library、Embase和Web of Science数据库。检索时限均为建库至2023年4月。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

本研究的纳入标准包括:(1)研究对象——确诊为HER2阳性乳腺癌的患者;(2)公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),语种限定为中文或英文;(3)比较与干预措施——试验组患者给予含TKI类药物方案治疗,对照组患者给予不含TKI类药物的方案治疗;(4)结局指标——至少包含无进展生存期(progression-free survival,PFS)、总生存期(overall survival,OS)、客观缓解率(objective response rate,ORR)、病理完全缓解率(pathological complete response rate,pCR)及3/4级药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)发生率中的任一项结局指标。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)属于同一临床试验的文献,只选取信息最丰富且发表最新的文献,以免重复;(2)数据不全的RCT;(3)无主要结局指标的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

数据提取由2名研究人员独立进行,如遇分歧则进行讨论或寻求第三方解决。提取的文献数据包括以下内容:作者和发表年份、样本量、干预措施(试验组和对照组)、临床试验编号、结局指标。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0作为文献质量评价标准,文献质量评价包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法的实施、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源等方面。评价的判断包括“偏倚低风险”“偏倚风险未知”“偏倚高风险”。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1和Stata 17软件进行统计分析。以χ^2检验分析各研究间异质性,若$P>0.1$,$I^2<50\%$,则说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,说明各研究间存在异质性,选择随机效应模型,并进一步行亚组分析讨论异质性来源;若找不到异质性来源,则采用描述性分析。采用敏感性分析评价结果的稳健性;采用倒漏斗图和Egger's检验进行发表偏倚分析[4]。

PFS及OS使用风险比(hazard ratio,HR)及其95%置信区间(confidence interval,CI)作为效应分析统计量。ORR和pCR及3/4级ADR发生率使用比值比(odds ratio,OR)及其95%CI作为效应分析统计量。以$\alpha=0.05$作为检验水准。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得14 179篇文献，依据上述纳入和排除标准进行筛选，最终纳入文献24篇，均为RCT，共计15 538例患者，其中试验组8 024例，对照组7 514例。具体筛选流程图如图1。

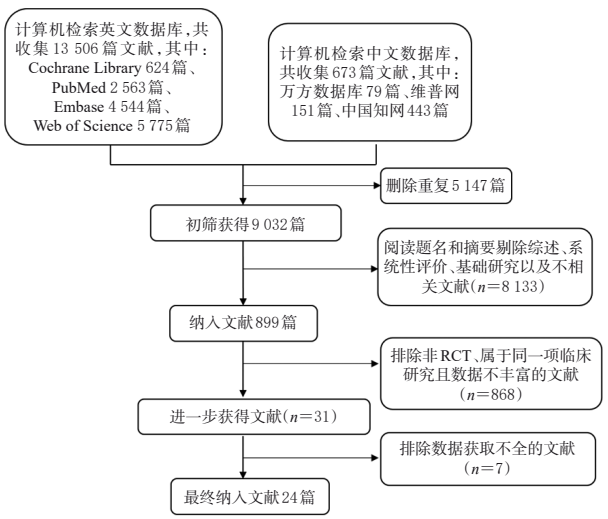


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究基本特征

纳入文献的基本特征如表1所示，其中16项RCT的试验组使用拉帕替尼[5—20]，2项RCT的试验组使用奈拉替尼[21—22]，1项RCT的试验组使用图卡替尼[23]，1项RCT的试验组使用阿法替尼[24]，4项RCT的试验组使用吡咯替尼[25—28]。

2.3 纳入研究的质量评价

24项研究均为RCT；所有研究的随机分配方法均是低风险；8项研究[7,10,12,14,16—17,21,24]的分配隐藏为低风险；6项研究[5,10—11,22—23,25]对研究者和受试者均采用盲法，所有研究在结局评估时使用盲法；所有研究结局数据完整；所有研究未选择性报告结果；所有研究均不清楚是否存在其他偏倚来源，详见图2、图3。

2.4 疗效指标Meta分析结果

2.4.1 PFS

10篇文献[9,11,14—16,19,21,23—24,26]报道了PFS，各研究间异质性检验结果为$P<0.000\ 01$，$I^2=92\%$。采用随机效应模型的Meta分析显示，两组间的PFS差异无统计学意义[HR=0.91，95%CI(0.80，1.02)，$P=0.12$]，见图4。

2.4.2 OS

16篇文献[8—12,14—20,22—24,28]报道了OS，各研究间异质性检验结果为$P=0.000\ 3$，$I^2=63\%$。采用随机效应模型的Meta分析显示，两组间的OS差异无统计学意义[HR=0.95，95%CI(0.89，1.01)，$P=0.11$]，见图5。

2.4.3 ORR

8篇文献[9,11,14—16,19,21,24]报道了ORR，各研究间异质性检验结果为$P=0.0003$，$I^2=75\%$。采用随机效应模型的Meta分析显示，两组间ORR的差异无统计学意义[OR=1.21，95%CI(0.86，1.69)，$P=0.27$]，见图6。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	样本量（试验组/对照组）/例	干预措施		临床试验编号	结局指标	乳腺癌临床分期
		试验组	对照组			
Alba 2014[5]	52/50	拉帕替尼+表柔比星+环磷酰胺+多西紫杉醇	曲妥珠单抗+表柔比星+环磷酰胺+多西紫杉醇	NCT00841828	pCR、ADR发生率	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ
Bonnefoi 2015[6]	52/53	拉帕替尼+曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	NCT00450892	pCR、ADR发生率	Ⅳ
Robidoux 2013[7]	171/177	拉帕替尼+曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	NCT00486668	pCR、ADR发生率	Ⅱ、Ⅲ
Huober 2019[8]	152/149	拉帕替尼+曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	NCT00553358	OS	Ⅰ
Gelmon2015[9]	326/326	拉帕替尼+紫杉醇	曲妥珠单抗+紫杉醇	NCT00667251	PFS、OS、ORR、ADR发生率	Ⅲ、Ⅳ
Goss 2013[10]	1 571/1 576	拉帕替尼	安慰剂	NCT00374322	OS、ADR发生率	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ
Guan 2013[11]	222/222	拉帕替尼+紫杉醇	安慰剂+紫杉醇	NCT00281658	OS、PFS、ORR、ADR发生率	Ⅳ
Guarneri 2021[12]	43/36	拉帕替尼+曲妥珠单抗+化疗	曲妥珠单抗+化疗	NCT00429299	OS	Ⅱ、Ⅲ
Hurvitz 2020[13]	58/34	拉帕替尼+曲妥珠单抗+紫杉醇+卡培他滨	曲妥珠单抗+紫杉醇+卡培他滨	NCT00769470	pCR、ADR发生率	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ
Johnston 2021[14]	120/117	拉帕替尼+曲妥珠单抗+内分泌治疗	曲妥珠单抗+内分泌治疗	NCT01160211	PFS、ORR、OS、ADR发生率	Ⅳ
Pivot 2015[15]	271/269	拉帕替尼+卡培他滨	曲妥珠单抗+卡培他滨	NCT00820222	PFS、OS、ORR、ADR发生率	Ⅳ
Sim 2019[16]	75/74	拉帕替尼+长春瑞滨	长春瑞滨	NCT01730677	PFS、OS、ORR、ADR发生率	Ⅳ
Untch 2018[17]	308/307	拉帕替尼+表柔比星+环磷酰胺+多西他赛	曲妥珠单抗+表柔比星+环磷酰胺+多西他赛	NCT00567554	OS	Ⅲ、Ⅳ
Fernandez-Martinez 2020[18]	118/120	拉帕替尼+曲妥珠单抗+紫杉醇	曲妥珠单抗+紫杉醇	NCT00770809	pCR、OS	Ⅱ、Ⅲ
Takano 2018[19]	43/43	拉帕替尼+卡培他滨	曲妥珠单抗+卡培他滨	UMIN000005219	PFS、OS、ORR、ADR发生率	Ⅲ、Ⅳ
Piccart-Gebhart 2016[20]	2 093/2 097	拉帕替尼+曲妥珠单抗	曲妥珠单抗	NCT00490139	OS、ADR发生率	Ⅰ
Awada 2016[21]	242/237	奈拉替尼+紫杉醇	曲妥珠单抗+紫杉醇	NCT00915018	PFS、ORR、ADR发生率	Ⅲ、Ⅳ
Chan 2021[22]	670/664	奈拉替尼	安慰剂	NCT00878709	OS、ADR发生率	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ
Curigliano 2022[23]	404/197	图卡替尼+曲妥珠单抗+卡培他滨	安慰剂+曲妥珠单抗+卡培他滨	NCT02614794	PFS、OS、ADR发生率	Ⅳ
Harbeck 2016[24]	339/169	阿法替尼+长春瑞滨	曲妥珠单抗+长春瑞滨	NCT01125566	PFS、OS、ORR、ADR发生率	Ⅳ
Wu 2022[25]	178/177	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛	NCT03588091	pCR、ADR发生率	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ
Xu 2022[26]	297/293	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛	安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛	NCT03863223	PFS	Ⅳ
Ding 2021[27]	34/33	吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛+卡铂	曲妥珠单抗+多西他赛+卡铂	NCT03756064	pCR	Ⅱ、Ⅲ
Jiang 2022[28]	185/94	吡咯替尼+卡培他滨	安慰剂+卡培他滨	NCT 02973737	OS	Ⅲ、Ⅳ

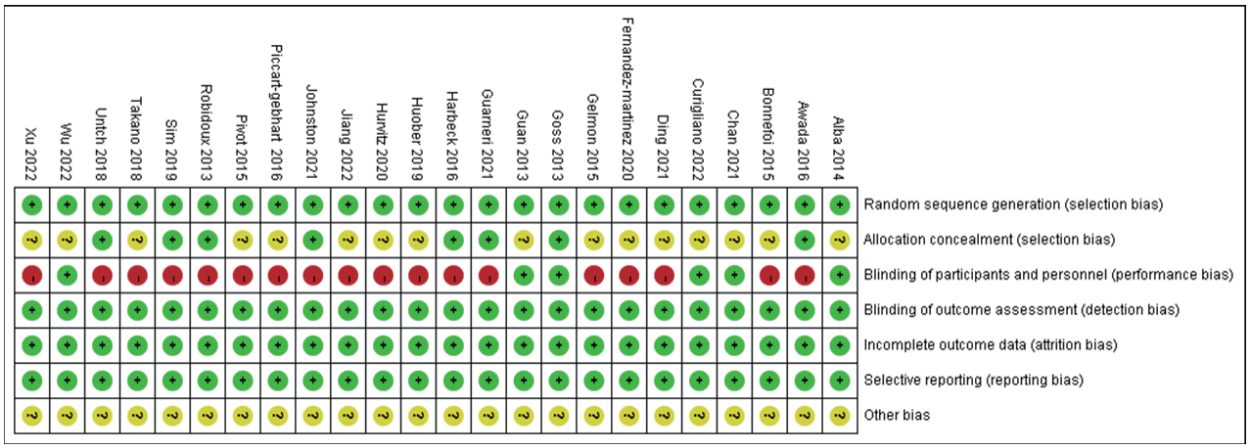


图2　偏倚风险总图

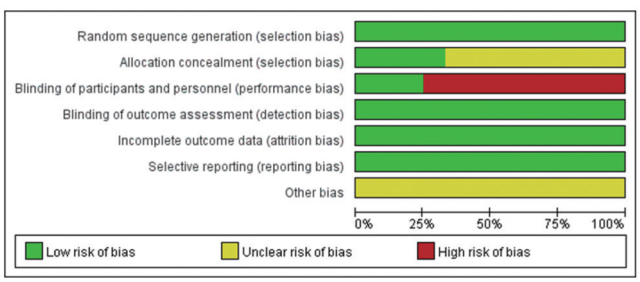


图3　偏倚风险条形图

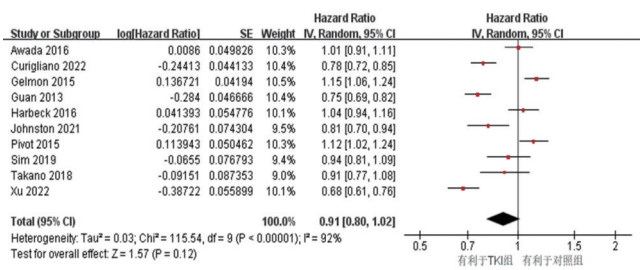


图4　PFS的Meta分析森林图

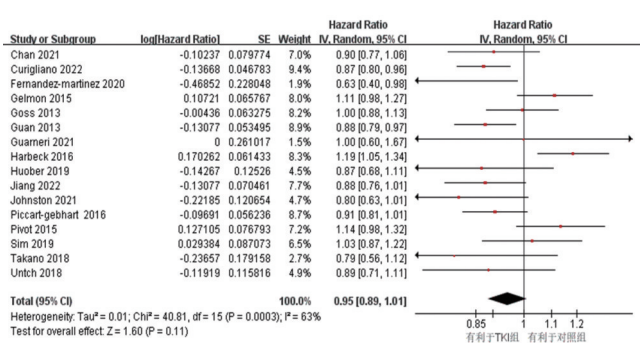


图5　OS的Meta分析森林图

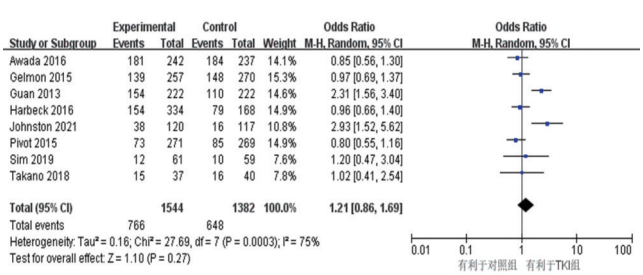


图6　ORR的Meta分析森林图

2.4.4　pCR

7篇文献[5—7,13,18,25,27]报道了pCR，各研究间异质性检验结果为$P=0.002$，$I^2=71\%$。采用随机效应模型的Meta分析显示，两组间的pCR差异无统计学意义[OR=1.44，95%CI(0.91，2.27)，$P=0.12$]，见图7。

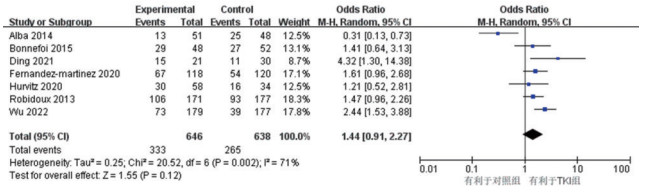


图7　pCR的Meta分析森林图

2.5　安全性指标的Meta分析

17篇文献[5—7,9—11,13—16,19—25]报道了3/4级ADR。Meta分析结果显示，试验组患者贫血、皮疹、甲沟炎、腹泻、口腔黏膜炎、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase，AST)升高和低钾血症的发生率显著高于对照组；而丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase，ALT)升高和胆红素升高的发生率与对照组相比，差异无统计学意义。详见表2。

表2　两组3/4级不良反应发生率的Meta分析

不良反应	纳入研究数	异质性		统计分析	
		I^2/%	P	OR(95%CI)	P
贫血	10[6—7,11,13,16,19,21,23—25]	2	0.42	1.77(1.16,2.70)	0.008
皮疹	14[5—7,9—11,14—15,19—22,24—25]	1	0.44	11.26(7.32,17.31)	<0.000 01
甲沟炎	3[19,21,24]	0	0.88	8.67(1.62,46.53)	0.01
腹泻	16[5—7,9—11,13—15,19—25]	89	<0.000 01	10.17(5.03,20.58)	<0.000 01
口腔黏膜炎	7[10,14 16,21,23—25]	0	0.96	9.34(3.13,27.83)	<0.000 1
ALT升高	9[5,7,14—15,19,21,23—25]	44	0.07	1.28(0.81,2.02)	0.28
AST升高	6[14—15,19,21,23,25]	35	0.18	2.09(1.13,3.84)	0.02
胆红素升高	3[15,19,23]	0	0.46	0.71(0.28,1.77)	0.46
低钾血症	6[13,16,19,21,24—25]	20	0.29	2.37(1.31,4.30)	0.005

2.6　亚组分析

以PFS、OS、ORR和pCR为指标，按患者用药类型进行亚组分析，结果如表3所示。结果显示，经亚组分析后异质性有减小。TKI±化疗组患者的OS[HR=0.75，

95%CI（0.69，0.82），P=0.01]和ORR[OR=2.09，95%CI（1.46，2.99），P<0.000 1]显著高于安慰剂±化疗组，PFS[HR=0.83，95%CI（0.67，1.03），P=0.09]的差异无统计学意义（pCR指标未纳入文献）。TKI±化疗组患者的PFS[HR=1.06，95%CI（0.99，1.14），P=0.10]、OS[HR=1.07，95%CI（0.96，1.20），P=0.24]和ORR[OR=0.90，95%CI（0.75，1.09），P=0.28]与曲妥珠单抗±化疗组的差异无统计学意义（pCR指标仅纳入1篇文献）。TKI+曲妥珠单抗±化疗组患者的PFS[HR=0.75，95%CI（0.68，0.84），P<0.000 01]、OS[HR=0.87，95%CI（0.82，0.93），P<0.000 1]和pCR[OR=1.76，95%CI（1.39，2.23），P<0.000 01]显著高于曲妥珠单抗±化疗组（ORR指标仅纳入1篇文献）。

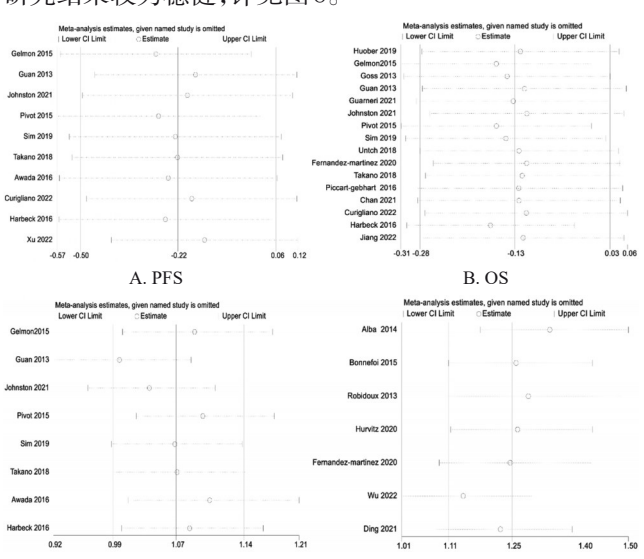
表3　两组患者的亚组分析结果

指标	用药类型	研究数量	研究总病例数	对照组例数	试验组例数	异质性检验		HR/OR（95%CI）	P
						P	I^2/%		
PFS	①	2[11,16]	593	296	297	0.02	83	0.83（0.67，1.03）	0.09
	②	5[9,15,19,21,24]	2 265	1 044	1 221	0.07	53	1.06（0.99，1.14）	0.10
	③	3[14,23,26]	905	347	558	0.07	62	0.75（0.68，0.84）	<0.000 01
OS	①	5[10—11,16,22,28]	5 353	2 630	2 723	0.34	11	0.75（0.69，0.82）	0.01
	②	5[9,15,17,19,24]	2 075	1 114	961	0.07	53	1.07（0.96，1.20）	0.24
	③	6[8,12,14,18,20,23]	5 646	2 716	2 930	0.64	0	0.87（0.82，0.93）	<0.000 1
ORR	①	2[11,16]	593	296	297	0.2	38	2.09（1.46，2.99）	<0.000 1
	②	5[9,15,19,21,24]	2 265	1 044	1 221	0.93	0	0.90（0.75，1.09）	0.28
	③	1[14]	237	117	120	/	/	2.93（1.52，5.62）	0.001
pCR	①	/	/	/	/	/	/	/	/
	②	1[5]	102	50	52	/	/	0.31（0.13，0.73）	0.007
	③	6[6—7,13,18,25,27]	1 205	594	611	0.32	15	1.76（1.39，2.23）	<0.000 01

注：①TKI±化疗 vs. 安慰剂±化疗；②TKI±化疗 vs. 曲妥珠单抗±化疗；③TKI+曲妥珠单抗±化疗 vs. 曲妥珠单抗±化疗。

2.7　敏感性分析

以PFS、OS、ORR和pCR为指标进行敏感性分析，结果显示，逐一剔除各项研究后，得到的95%CI均未跨过无效线，且合并效应量的点仍在原95%CI内，提示本研究结果较为稳健，详见图8。



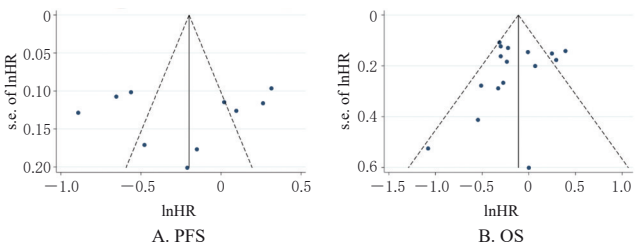
A. PFS　B. OS

C. ORR　D. pCR

图8　各指标的敏感性分析图

2.8　发表偏倚分析

以PFS为指标，得到Egger's检验的P值为0.697，各研究散点分布基本对称，表示本研究存在发表偏倚的可能性较小，详见图9A。以OS为指标，得到Egger's检验的P值为0.508，各研究散点分布基本对称，表示本研究存在发表偏倚的可能性较小，详见图9B。由于其他指标纳入的研究少于9篇，所以没有进行发表偏倚评价。



A. PFS　B. OS

图9　PFS与OS的倒漏斗图

3　讨论

过度表达HER2的乳腺癌具有侵袭性，并与不良预后相关[2]。HER2靶向疗法的发展彻底改变了HER2阳性乳腺癌患者的治疗模式和结果。在过去的几年里，多种HER2靶向药物已被批准用于乳腺癌，如TKI类药物拉帕替尼、吡咯替尼、图卡替尼、奈拉替尼和阿法替尼。

本文Meta分析显示，与曲妥珠单抗相比，TKI类药物在PFS、OS、ORR和pCR指标上是没有优势的，这提示以曲妥珠单抗为基础的治疗仍然是HER2阳性乳腺癌患者的首选治疗方法。

亚组分析发现，与安慰剂相比，TKI类药物在改善OS、ORR指标上有显著优势。ExteNET研究结果显示，奈拉替尼与安慰剂相比，在改善OS上有着显著优势[22]。同时，PHENIX研究显示，在曲妥珠单抗治疗失败的患者中，吡咯替尼联合卡培他滨可提高ORR和PFS[29]。而本研究的亚组分析显示，TKI类药物与安慰剂组相比，患者的PFS差异无统计学意义，可能原因是仅纳入了2篇文献，样本量较小，因此需要更多大样本的临床试验进行验证。最新中国临床肿瘤学会相关指南指出，对于曲妥珠单抗治疗失败的患者，Ⅰ级推荐为吡咯替尼联合卡培他滨，Ⅲ级推荐为TKI类药物联合其他化疗。这提示TKI类药物可作为HER2阳性乳腺癌患者曲妥珠单抗耐药后的治疗药物。

亚组分析结果还显示，TKI类药物联合曲妥珠单抗与曲妥珠单抗相比，能显著改善患者的PFS、OS、ORR和pCR，这提示TKI类药物与曲妥珠单抗双药联合可有效改善患者预后。

本研究结果还显示，试验组患者3/4级贫血、皮疹、甲沟炎、腹泻、口腔黏膜炎、AST升高和低钾血症的发生率显著高于对照组，而ALT升高和胆红素升高的发生率

差异均无统计学意义。皮疹、腹泻、甲沟炎、口腔黏膜炎和肝损伤是TKI类药物特有的ADR，目前临床上尚缺乏对TKI类药物所致ADR的统一诊治策略。值得注意的是，本研究发现，TKI类药物引发低钾血症的风险较高，这是说明书上未记载的新ADR，提示临床上使用TKI类药物时应注意监测血钾水平，如若发生低钾血症应及时补钾。

敏感性分析和发表偏倚结果显示，本研究所得结果较为稳健，且发表偏倚风险较小。

综上所述，HER2阳性乳腺癌患者的首选治疗方法仍然是曲妥珠单抗，若患者发生曲妥珠单抗耐药，则可选择TKI类药物；TKI类药物虽然对HER2阳性乳腺癌治疗有效，但仍存在诸如3/4级贫血、皮疹、甲沟炎、腹泻、黏膜炎、AST升高和低钾血症等ADR。本研究的局限性包括：(1)部分文献样本量较小；(2)少数研究质量偏低；(3)部分指标间的异质性较高，可能与临床试验的样本量小、不同组间使用的对照药物不同、研究环境不同有关。由于上述局限性的存在，本研究的结论仍需大样本、高质量的随机对照试验进行确证。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[2] MARTÍNEZ-SÁEZ O, PRAT A. Current and future management of HER2-positive metastatic breast cancer[J]. JCO Oncol Pract, 2021, 17(10): 594-604.

[3] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG Y H, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with≥2 HER2-directed regimens: phase Ⅲ NALA trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3138-3149.

[4] EGGER M, SMITH G D, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ Clinical Research, 1997, 315(1): 629-634.

[5] ALBA E, ALBANELL J, HABA J J, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial[J]. Br J Cancer, 2014, 110(5): 1139-1147.

[6] BONNEFOI H, JACOT W, SAGHATCHIAN M, et al. Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase Ⅱ EORTC 10 054 study[J]. Ann Oncol, 2015, 26(2): 325-332.

[7] ROBIDOUX A, TANG G, RASTOGI P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12): 1183-1192.

[8] HUOBER J, HOLMES E, BASELGA J, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): updated results of a randomised multicenter phase Ⅲ neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2019, 118: 169-177.

[9] GELMON K A, BOYLE F M, KAUFMAN B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14): 1574-1583.

[10] GOSS P E, SMITH I E, O'SHAUGHNESSY J, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(1): 88-96.

[11] GUAN Z Z, XU B H, DESILVIO M L, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16): 1947-1953.

[12] GUARNERI V, DIECI M V, GRIGUOLO G, et al. Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: survival analyses of the CHER-Lob trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 153: 133-141.

[13] HURVITZ S A, CASWELL-JIN J L, MCNAMARA K L, et al. Pathologic and molecular responses to neoadjuvant trastuzumab and/or lapatinib from a phase Ⅱ randomized trial in HER2-positive breast cancer (TRIO-US B07)[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5824.

[14] JOHNSTON S R D, HEGG R, IM S A, et al. Phase Ⅲ, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of ALTERNATIVE[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(1): 79-89.

[15] PIVOT X, MANIKHAS A, ŻURAWSKI B, et al. CEREBEL (EGF_{111438}): a phase Ⅲ, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(14): 1564-1573.

[16] SIM S H, PARK I H, JUNG K H, et al. Randomised phase 2 study of lapatinib and vinorelbine vs vinorelbine in pa-

tients with HER2+ metastatic breast cancer after lapatinib and trastuzumab treatment (KCSG BR11-16)[J]. Br J Cancer, 2019, 121(12): 985-990.

[17] UNTCH M, MINCKWITZ G V, GERBER B, et al. Survival analysis after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the geparquinto (G5) Study (GBG 44)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(13): 1308-1316.

[18] FERNANDEZ-MARTINEZ A, KROP I E, HILLMAN D W, et al. Survival, pathologic response, and genomics in CALGB 40601 (alliance), a neoadjuvant phase Ⅲ trial of paclitaxel-trastuzumab with or without lapatinib in HER2-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(35): 4184-4193.

[19] TAKANO T, TSURUTANI J, TAKAHASHI M, et al. A randomized phase Ⅱ trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP[J]. Breast, 2018, 40: 67-75.

[20] PICCART-GEBHART M, HOLMES E, BASELGA J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase Ⅲ adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(10): 1034-1042.

[21] AWADA A, COLOMER R, INOUE K, et al. Neratinib plus paclitaxel vs trastuzumab plus paclitaxel in previously untreated metastatic ERBB2-positive breast cancer: the NEfERT-T randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1557-1564.

[22] CHAN A, MOY B, MANSI J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase Ⅲ ExteNET trial[J]. Clin Breast Cancer, 2021, 21(1): 80-91.

[23] CURIGLIANO G, MUELLER V, BORGES V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis[J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 321-329.

[24] HARBECK N, HUANGC S, HURVITZ S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 357-366.

[25] WU J, JIANG Z F, LIU Z Z, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 498.

[26] XU B, YAN M, MA F, et al. LBA19 Pyrotinib or placebo in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (PHILA): a randomized phase Ⅲ trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1387.

[27] DING Y Q, MO W J, XIE X H, et al. Pyrotinib as neoadjuvant therapy for HER2+ breast cancer: a multicenter, randomized, controlled, phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 574.

[28] JIANG Z F, YAN M, BIAN L, et al. Abstract PD8-05: overall survival (OS) results from the phase Ⅲ PHENIX trial of HER2+ metastatic breast cancer treated with pyrotinib plus capecitabine[J]. Cancer Res, 2022, 82(4_Supplement): 5.

[29] YAN M, BIAN L, HU X C, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. Transl Breast Cancer Res, 2020, 1: 13.

(收稿日期: 2023-05-09　修回日期: 2023-10-24)

(编辑: 刘明伟)