doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.19.029

曲妥珠单抗致女性乳腺癌患者心脏毒性风险 Meta 分析*

魏 华[1,2],张永俊[1],郑咏池[1],藕顺龙[3],颜晓燕[2],蒋 倩[3△]

(1. 四川省都江堰市人民医院,四川 成都 611830; 2. 成都医学院,四川 成都 610500; 3. 四川省肿瘤医院·电子科技大学医学院附属肿瘤医院,四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性乳腺癌女性患者的心脏毒性事件风险。**方法** 计算机检索 PubMed,Embase,The Cochrane Library,Web of Science,CBM 及万方(WanFang)、维普(VIP)、中国知网(CNKI)、临床试验注册平台(clinicaltrials.gov)等数据库,以及美国临床肿瘤学会(ASCO)会议摘要,收集曲妥珠单抗对比不含曲妥珠单抗相关的随机对照试验(RCT)和观察性研究的中、英文文献,检索时限为自建库起至 2020 年 2 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料,采用 Cochrane 协作网推荐的手册和纽卡斯尔－渥太华量表(NOS)评价纳入研究的偏倚风险,采用 STATA 16.0 统计学软件进行 Meta 分析,以相对危险度(*RR*)为心脏毒性事件的效应分析统计量,采用倒漏斗图和 Egger 检验判断是否存在发表偏倚。**结果** 纳入 17 项 RCT 和 10 项队列研究,分别有 19 137 例和 78 198 例患者。RCT 和队列研究均表明,曲妥珠单抗显著增加了总心脏事件的发生风险[*RR*=1.92,95% *CI*(1.40,2.64),*P*<0.01]和[*RR*=2.45,95% *CI*(1.81,3.32),*P*<0.01]。RCT 研究表明,曲妥珠单抗显著增加了左室射血分数(LVEF)下降风险[*RR*=1.66,95% *CI*(1.24,2.24),*P*<0.01],充血性心力衰竭(CHF)发生风险[*OR*=2.05,95% *CI*(1.63,2.59),*P*<0.01],Ⅲ级或Ⅳ级严重 CHF 发生风险[*OR*=3.52,95% *CI*(2.35,5.26),*P*<0.01]。亚组分析结果表明,曲妥珠单抗联合蒽环类药物显著增加 LVEF 下降和 CHF 的发生风险(*P*=0.024.0.001),且在用药后 5 年内 LVEF 下降和 CHF 的发生风险仍有增加(*P* 均为 0.001)。**结论** 曲妥珠单抗可显著增加 HER2 阳性乳腺癌患者 LVEF 下降和 CHF 的发生风险,建议患者特别是高危人群在使用曲妥珠单抗治疗后的数年内定期监测心脏病学相关指标。

关键词:乳腺癌;人表皮生长因子受体 2;曲妥珠单抗;心脏毒性;系统评价;Meta 分析

中图分类号:R969.4;R979.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)19－0109－08

Risk of Cardiotoxicity Induced by Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients: A Meta－Analysis

WEI Hua[1,2], *ZHANG Yongjun*[1], *ZHENG Yongchi*[1], *OU Shunlong*[3], *YAN Xiaoyan*[2], *JIANG Qian*[3]

(*1. Dujiangyan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611830; 2. Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China 610500; 3. Sichuan Cancer Hospital·School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041*)

Abstract: Objective To systematically review the risk of cardiotoxicity events induced by trastuzumab in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2(HER2)－positive female breast cancer patients. **Methods** The databases of PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, CBM, WanFang Data, VIP, CNKI, Clinicaltrials.gov, and the conference abstracts of the American Society of Clinical Oncology(ASCO) were searched to collect the trastuzumab versus non－trastuzumab related randomized controlled trials (RCTs) and the Chinese and English literature of observational studies without trastuzumab from the inception to February 2020. Two researchers independently screened the literature, extracted data and evaluated the bias risk included in the studies by the Cochrane

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[17PJ377]。

第一作者:魏华,女,在读硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1451722685@qq.com。

△通信作者:蒋倩,女,博士,副主任药师,研究方向为药事管理学、循证决策与管理学,(电子信箱)jiangqian_3805.student@sina.com。

analysis [J]. Am J Infect Control, 2018, 46(12): 1400－1405.

[20] 彭 飞. 导尿管相关尿路感染防控最佳实践——《导管相关感染防控最佳护理实践专家共识》系列解读之一 [J]. 上海护理, 2019, 19(6): 1－4.

[21] LOVEDAY HP, WILSON JA, PRATT RJ, et al. epic3: National Evidence－Based Guidelines for Preventing Healthcare－Associated Infections in NHS Hospitals in England [J]. J Hosp Infect, 2014, 86(Suppl 1): S1－S70.

[22] LIM KS, KAM PCA. Chlorhexidine－pharmacology and clinical applications[J]. Anaesth Intensive Care, 2008, 36(4): 502－512.

[23] TAMBYAH PA, MAKI DG. Catheter－associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1 497 catheterized patients [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(5): 678－682.

[24] DALEN DM, ZVONAR RK, JESSAMINE PG. An evaluation of the management of asymptomatic catheter－associated bacteriuria and candiduria at The Ottawa Hospital [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2005, 16(3): 166－170.

[25] KÖVES B, MAGYAR A, TENKE P. Spectrum and antibiotic resistance of catheter－associated urinary tract infections[J]. GMS Infect Dis, 2017, 5: 1－5.

(收稿日期:2020－11－10;修回日期:2021－05－25)

Reviewers' Handbook and the Newcastle－Oltawa Scale, STATA 16.0 statistical software was used for the Meta－analysis. The relative risk(*RR*) was used as the effect analysis statistic of cardiotoxic events, and the inverted funnel diagram and Egger test were used to judge whether there was publication bias. **Results** A total of 17 RCTs and 10 cohort studies were included, with 19 137 patients and 78 198 patients, respectively. Both RCTs and cohort studies showed that trastuzumab significantly increased the overall risk of cardiac events[*RR*=1.92, 95% *CI*(1.40, 2.64), *P*=0.001] and [*RR*=2.45, 95% *CI*(1.81, 3.32), *P*=0.001]. RCT studies showed that trastuzumab significantly increased the risk of left ventricular ejection fraction(LVEF) reduction[*RR*=1.66,95% *CI*(1.24,2.24), *P*<0.01], and the risk of congestive heart failure[*OR*=2.05,95% *CI*(1.63,2.59], *P*<0.01], and the risk of grade Ⅲ or Ⅳ severe congestive heart failure[*OR*=3.52,95% *CI*(2.35,5.26), *P*<0.01]. Subgroup analysis showed that trastuzumab combined with anthracyclines significantly increased the risk of LVEF reduction and congestive heart failure(*P*=0.024, 0.001), and the risk of LVEF reduction and congestive heart failure still increased within five years after medication(*P*=0.001). **Conclusion** Trastuzumab can significantly increase the risk of LVEF and congestive heart failure in HER2－positive breast cancer patients. It is recommended that the cardiology－related indicators should be monitored regularly in patients, especially high－risk groups within a few years after trastuzumab treatment.

Key words: breast cancer; human epidermal growth factor receptor 2; trastuzumab; cardiotoxicity; systematic review; Meta－analysis

乳腺癌的发病率和死亡率居女性恶性肿瘤首位[1]，预计到2035年，我国乳腺癌的发病例数将超25万例，较2012年增加34.4%[2-3]。20%～30%乳腺癌患者的人表皮生长因子受体2(HER2)呈过表达(简称HER2阳性乳腺癌)，其侵袭性强，易复发转移，化学治疗(简称化疗)缓解期短，预后生存期差[4]。曲妥珠单抗为HER2阳性乳腺癌的一线治疗药物，含曲妥珠单抗的治疗方案可显著延缓疾病的进展时间，延长无疾病生存时间及总生存时间[5-6]，但长期用药可能会导致远期心脏毒性，以无症状性左室射血分数(LVEF)降低、心动过速、胸痛及充血性心力衰竭(CHF)等为主要临床表现的心脏毒性事件在临床常见[7]。目前，受纳入研究的局限性和随访时间[5-6]、年龄的限制[8]，可能无法对曲妥珠单抗诱导心脏毒性事件的结果作全面、明确地判定，证据适用性不足。本研究中系统评价了曲妥珠单抗上市20年来的心脏毒性事件风险。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准：随机对照试验(RCT)、队列研究、病例－对照研究；HER2阳性乳腺癌；年龄不限；干预措施为试验组患者予曲妥珠单抗联合或不联合其他常规治疗，对照组患者除不采用曲妥珠单抗治疗外，其他方案与试验组相同；结局指标为心脏毒性事件的发生率及风险，LVEF下降的发生率及风险，心力衰竭(简称心衰)的发生率及风险。

排除标准：曲妥珠单抗使用疗程不同；缺乏对照措施；不能提取相关心脏毒性事件的结局数据；重复发表文献；无法获取全文；非中、英文文献；如遇同一研究发布多次随访结果，保留最新随访结果。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed，Embase，The Cochrane Library，Web of Science，CBM及临床试验注册平台数据库(clinicaltrials.gov)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国知网(CNKI)等数据库，以及美国临床肿瘤学会(ASCO)会议摘要中相关的RCT和观察性研究，检索时间自建库起至2020年2月，并于统计前再次补充检索。采用主题词和自由词相结合的方式进行检索，中文检索词为“曲妥珠单抗”“赫赛汀”(主题词)及“乳腺癌”“乳腺肿瘤”(自由词)，英文检索词为“Breast Neoplasms”“Trastuzumab”(主题词)及“Breast Cancer”“Breast Tumor”“Herceptin”“clinical trial”“random”“cohort studies”“case－control studies”(自由词)。

1.3 文献筛选和资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如有分歧则通过讨论或咨询第三方协助解决。阅读文题和摘要初筛文献，排除明显不相关的文献后，进一步下载并阅读全文以确定是否纳入。资料提取内容包括：①纳入研究的基本信息，如文题、作者、杂志、国家等；②研究对象的基线特征，如样本量、患者年龄、干预措施、研究设计、随访时间、基线LVEF、无症状LVEF下降的定义等；③偏倚风险评价的关键要素；④结局指标数据，如总心脏事件发生数量、LVEF下降的人数、心衰的发生人数等。

1.4 纳入研究偏倚风险评价

由2名研究者独立进行偏倚风险评价。采用Cochrane协作网推荐的RCT偏倚风险评价工具评价纳入RCT的偏倚风险，采用纽卡斯尔－渥太华量表(NOS)评价纳入观察性研究的偏倚风险。

1.5 统计学处理

采用STATA 16.0统计学软件进行Meta分析。心脏毒性事件以相对危险度(*RR*)为效应分析统计量，若研究结局事件为稀有数据，以比值比(*OR*)为效应分析统计量，各估计值以点估计和95%置信区间(*CI*)表示。纳入研究结果间的异质性采用χ^2检验进行分析(检验水准为$\alpha=0.1$)，同时结合I^2定量判断异质性的大小。若各研究间无统计学异质性，则采用固定效应模型进行Meta分析；若各研究间存在统计学异质性，则进一步分

析异质性来源，排除明显临床异质性影响后采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析，或只进行描述性分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。分别对曲妥珠单抗联合不同治疗方案，每 3 周给药 1 次和随访时间在 5 年及 5 年以上的患者进行亚组分析。采用倒漏斗图和 Egger 检验判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初筛共检索到相关文献 33 898 篇，最终纳入文献 27 篇，包括 17 项 RCT，10 项队列研究，分别有 19 137 例和 78 198 例患者。文献筛选流程及结果见图 1，纳入研究基本特征见表 1。表 1 中。A 为多柔比星，C 为环磷酰胺，(non)－H 为(非)曲妥珠单抗，D 为多西他赛，T 为紫杉醇，F 为氟尿嘧啶，E 为表阿霉素，C 为环磷酰胺，E 为盐酸表柔比星，L 为拉帕替尼，V 为长春瑞滨，Neo CT 为新辅助化疗；4→2 为负荷剂量 4 mg/kg，以后每周 2 mg/kg。

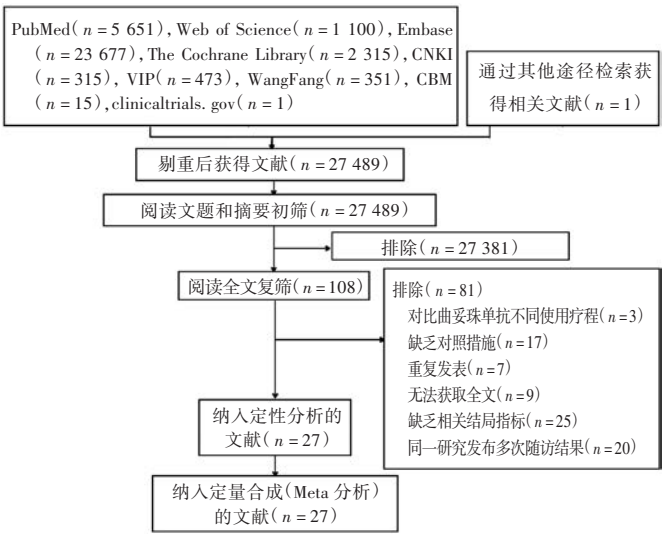


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 The flow chart of literature screening

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included studies

纳入研究	治疗方案	纳入人数	随访时间	曲妥珠单抗剂量(mg/kg)	LVEF 基线水平(%)	无症状 LVEF 下降的定义	NOS 评分(分)
H0648g 2001[9]	AC＋H/AC	143/138	10.0 月	4→2,每周	NR	NR	-
M77001 2005[10]	H＋D/D	92/94	40.9 月/35.9 月	4→2,每周	≥50%	下降 >10% 或绝对值下降到 55% 以下	-
NSABP B－31 2017[11]	AC→T＋H/AC→T	313/128	8.8 年	4→2,每周	>45%	下降＞10%	-
FinHer 2009[12]	A or V＋FEC＋H/A or V＋FEC	115/116	62.0 月	4→2,每周	>50%	下降至少 15% 至绝对值小于 50%	-
Buzdar 2007[13]	T→FEC＋H/T→FEC	23/19	16.3 月	4→2,每周	>50%	下降至＜45%	-
Gasparini 2007[14]	T＋H/T	63/60	16.6 月	4→2,每周	正常范围内	NR	-
TAnDEM 2009[15]	H ＋阿那曲唑/阿那曲唑	103/104	NR	4→2,每周	≥ 55%	NR	-
GBG 26/BIG 03－05 2009[16]	H ＋卡培他滨/卡培他滨	78/78	15.6 月	6,每 3 周	NR	下降至＜40% 或较基线下降＞10%	-
FNCLCC－PACS 04 2009[17]	FEC or ED＋H/FEC or ED	260/268	47.0 月	8→6,每 3 周	≥55%	绝对下降＞10% 至绝对值下降 50% 以下	-
EGF104900 2010[18]	L＋H/L	149/146	NR	4→2,每周	≥55%	绝对下降＞10% 至绝对值下降 50% 以下	-
NOAH 2010[19]	Neo CT＋H/Neo CT	117/118	3.2 年	8→6,每 3 周	NR	较基线下降＞10%	-
HERA(BIG 1－01) 2017[20]	H/观察组	1 702/1 679	11.0 年	8→6,每 3 周	>50%	下降至＜50% 或绝对值下降＞15%	-
(BCIRG)006 2011[21]	AC→D＋H/AC→D	1 074/1 073	65.0 月	化疗期间 4→2,每周;然后 6,每 3 周	NR	较基线下降＞10%	-
eLEcTRA 2012[22]	来曲唑＋H/来曲唑	26/31	14.1 月/3.3 月	8→6,每 3 周	NR	NR	-
NCCTG(Alliance) N9831 2016[23]	AC→T→H/AC→T＋H/AC→T	710/570/664	9.2 年	4→2,每周	>50%	下降至<50% 或 绝对值下降＞15%	-
NeoALTTO 2014[24]	L＋H/H/L	149/148/151	3.77 年	4→2,每周	≥50%	较基线下降＞10% 并低于 50%	-
ALTTO 2016[25]	L＋H/L→H/H/L	2 061/2 076/2 076/2 057	4.9 年/4.0 年/2.6 年/NR	4→2,每周	NR	NR	-
Chumsri 2010[26]	AC－TH/AC－T	19/14	14.0 月/41.9 月	4→2,每周	NR	较基线下降 ≥ 16%	6
Du 2010[27]	H/non－H	406/34 222	9.0 年	NR	NR	NR	8
Bowles 2012[28]	H/No CT	112/5 807	5.0 年	NR	NR	NR	7
Chavez－MacGregor 2013[29]	H/non－H	2 203/7 332	失去医疗保险或死亡	NR	NR	NR	8
Chien 2014[30]	H/non－H	137/1 702	4.61 年	NR	NR	NR	7
KY200812 2014[31]	H/non－H	211/204	首次发生心脏毒性或随访期结束	8→6,每 3 周	NR	绝对下降大于基线的 15%,且＜50%	6
Goldhar 2015[32]	H＋CT/CT	3 371/15 703	5.9 年	NR	NR	NR	7
Seferina 2016[33]	H/CT	230/39	5.0 年	NR	≥55%	绝对下降＞10% 至绝对值下降＜50%	5
Thavendiranathan 2016[34]	H without A/其他 CT	832/4 298	3.0 年	NR	NR	NR	7
Guo 2019[35]	CT＋H/CT	439/909	6.6 年	4→2,每周或 8→6,每 3 周	NR	NR	7

注：NR 为未报告；－为无数据。

Note：NR refers no report; － refers no data.

2.2 纳入研究偏倚风险评价结果

纳入RCT偏倚风险评价结果见表2。

表2 纳入RCT偏倚风险评价结果

Tab. 2 Bias risk assessment in the included RCTs

纳入研究及文献	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告结果	有其他偏倚来源
H0648g[9]	①	①	①	③	⑤	①
M77001[10]	①	①	②	③	⑤	①
NSABP B-31[11]	⑥	①	②	③	⑤	①
FinHer等[12]	⑦	⑨	②	④	⑤	①
Buzdar等[13]	⑦	⑨	②	④	⑤	⑪
Gasparini等[14]	⑦	⑩	②	③	⑤	①
TAnDEM[15]	⑥	①	②	④	⑤	⑫
FNCLCC-PACS 04[16]	①	①	②	④	⑤	①
GBG 26/BIG 03-05[17]	⑧	⑨	②	③	⑤	①
EGF104900[18]	①	①	②	③	⑤	①
NOAH[19]	⑥⑦	①	②	④	⑤	⑫
HERA(BIG 1-01)[20]	⑥	①	②	③	⑤	⑫
(BCIRG) 006[21]	①	①	①	③	①	①
eLEcTRA[22]	①	①	②	④	⑤	①
NCCTG N9831[23]	⑦	①	②	③	⑤	①
NeoALTTO[24]	⑦	⑨	②	③	⑤	①
ALTTO[25]	①	①	②	③	⑤	①

注：①不清楚，②开放标签，③基本完整，④完整，⑤否，⑥最小化法，⑦计算机随机，⑧随机数字表，⑨中心分配，⑩信封分配，⑪辉瑞、百时施贵宝资金资助，⑫罗氏资金资助。

Note: ① unclear, ② open label, ③ basically complete, ④ complete, ⑤ no, ⑥ minimization method, ⑦ computer random, ⑧ random number table, ⑨ center distribution, ⑩ envelope distribution, ⑪ funded by Pfizer and Bristol-Myers Squibb, ⑫ funded by Roche.

2.3 Meta分析结果

总心脏事件风险：纳入17项RCT[9-25]，10项队列研究[26-35]。其中，17项RCT[9-25]共19 137例患者的Meta分析结果显示，接受曲妥珠单抗治疗患者总心脏事件的发生率为10.3% [95% *CI*(7.7%，12.9%)]，曲妥珠单抗组较对照组总心脏事件发生风险显著增加[*RR*=1.92，95% *CI*(1.40，2.64)，*P*<0.01]。10项队列研究[26-35]共78 198例患者的Meta分析结果显示，接受曲妥珠单抗治疗患者总心脏事件的发生率为13.6% [95% *CI*(7.6%，19.6%)]，曲妥珠单抗组较对照组总心脏事件发生风险显著增加[*RR*=2.45，95% *CI*(1.81，3.32)，*P*<0.01]。详见图2。

LVEF下降风险：纳入14项RCT[10-13,15-21,23-25]共17 171例患者。Meta分析结果显示，10 958例接受曲妥珠单抗治疗患者LVEF下降总发生率为8.4% [95% *CI*(5.9%，10.9%)]，曲妥珠单抗组较对照组LVEF下降发生风险显著增加[*RR*=1.66，95% *CI*(1.24，2.24)，*P*<0.01]。详见图3。

CHF风险：纳入15项RCT[9-12,15-25]共18 972例患者。12 036例接受曲妥珠单抗治疗患者CHF的总发生率为1.5% [95% *CI*(1.2%，1.8%)]，固定效应模型Peto法Meta分析结果显示，曲妥珠单抗组较对照组CHF发生风险显著增加[*OR*=2.05，95% *CI*(1.63，2.59)，*P*<0.01]。详见图4。

Ⅲ级或Ⅳ级严重CHF风险：纳入6项RCT[9,15,19,21,24-25]共11 769例患者。固定效应模型Peto法Meta分析结果显示，曲妥珠单抗组较对照组Ⅲ级或Ⅳ级严重CHF发生风险显著增加[*OR*=3.52，95% *CI*(2.35，5.26)，*P*<0.01]。详见图5。

亚组分析：LVEF下降亚组分析结果显示，曲妥珠单抗组与对照组联合非蒽环类药物化疗、每周给药1次及随访时间≥5年的差异均无统计学意义(*P*>0.05)。CHF亚组分析结果显示，曲妥珠单抗组与对照组联合非蒽环类药物化疗的差异无统计学意义(*P*>0.05)。详见表3。

2.5 敏感性分析

采用固定效应模型和随机效应模型进行敏感性分析，结果两者的效应量相差不大，提示本研究结果稳健性良好。详见表4。

2.6 发表偏倚

基于LVEF下降和CHF进行的发表偏倚评价倒漏斗图结果显示，各研究在漏斗两侧分布基本对称，Egger检验结果提示，发表偏倚不存在显著性(*P*=0.999 5，0.104 0)。详见图6。

3 讨论

1项接受曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗患者的回顾性分析中，症状性心衰的发生率约为9%[36]。BRIA等[37]的Meta分析结果表明，接受曲妥珠单抗治疗1年的患者发生Ⅲ级或Ⅳ级CHF的风险均显著增加，绝对差值(*AD*)为1.61%(*P*<0.000 01)；无症状LVEF下降的风险也显著增加，*AD*为7.20%(*P*<0.000 01)。但该研究可能受限于RCT的严格纳入、排除标准和随访时间等，证据的适用性可能不足。队列、病例对照等观察性研究是更接近真实世界的临床实践，是不良反应重要的证据来源。LEUNG等[8]的Meta分析结果表明，中位年龄67.5岁患者的CHF和CHF/心衰/心肌病的总发生率在2项RCT和5项队列研究中分别为6.4%(4.1%，9.4%)和16.4%(16.19%，16.61%)，同样该研究受到年龄的限制，可能无法作全面评价。

本研究中分别纳入17项RCT和10项队列研究共97 335例早期和晚期乳腺癌患者，含曲妥珠单抗治疗患者的总心脏事件发生率分别为10.3%和13.6%；LVEF

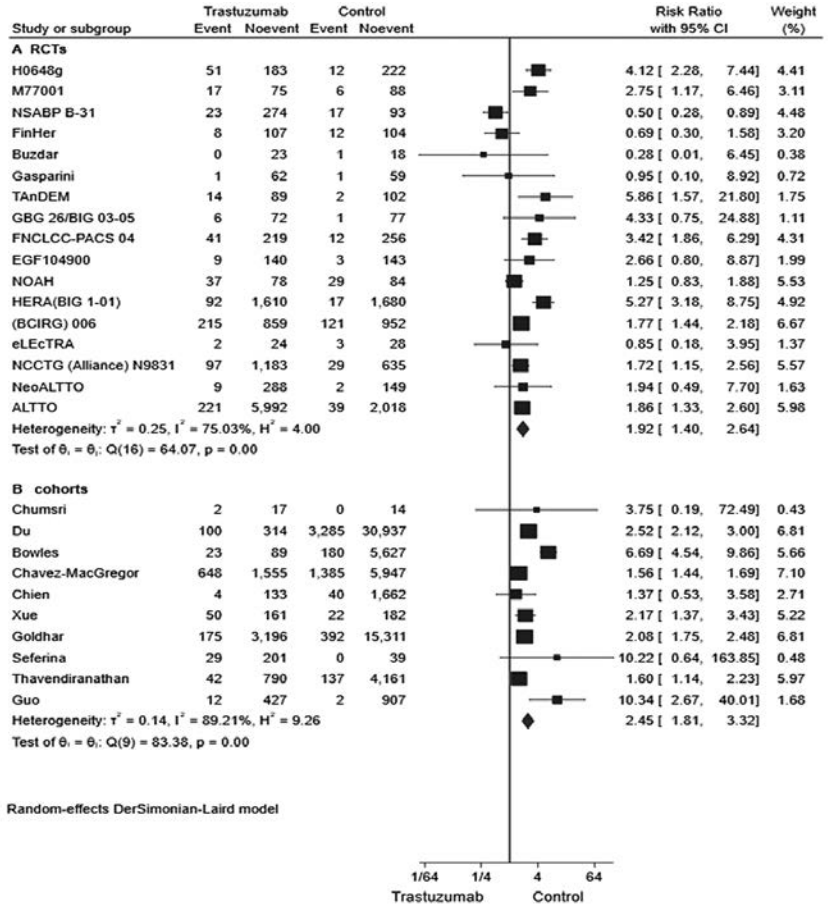


图 2 曲妥珠单抗组与对照组总心脏事件发生风险的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta – analysis forest plot: Comparison of the overall risk of cardiac events between the trastuzumab group and the control group

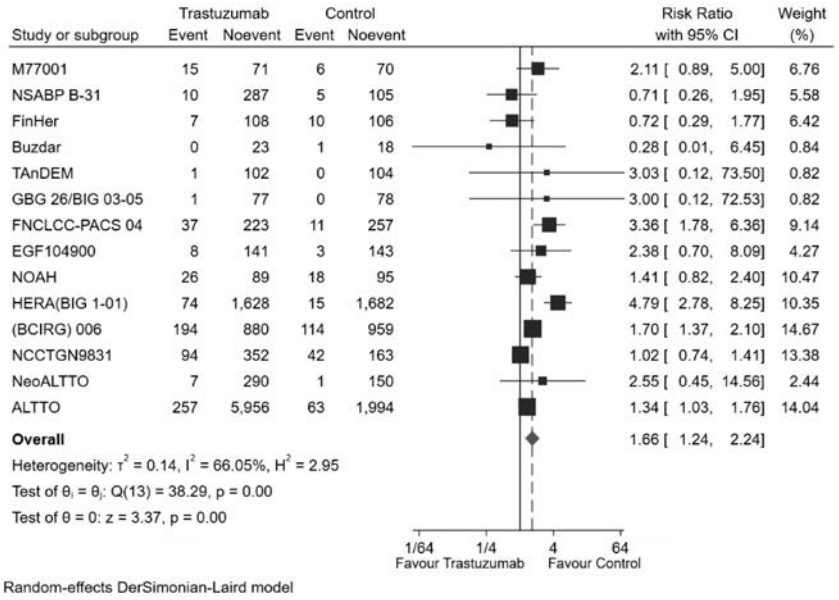


图 3 曲妥珠单抗组与对照组 LVEF 下降发生风险的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta – analysis forest plot: Comparison of the risk of LVEF reduction between the trastuzumab group and the control group

下降和 CHF 的发生率分别为 8.4% 和 1.5%。与对照组比较，曲妥珠单抗显著增加了患者总心脏事件、LVEF 下降、CHF 发生风险。本研究中纳入了真实世界研究数据，量化了曲妥珠单抗用于早期新辅助和晚期患者的心脏风险，其结果与之前报道的临床试验基本一致，但与 JOENSUU 等[12]报道结果相反，而该研究纳入患者数量有限。BUZDAR 等[13]的随机前瞻性研究报道了曲妥珠单抗和蒽环类药物在新辅助化疗环境中的联合使用情

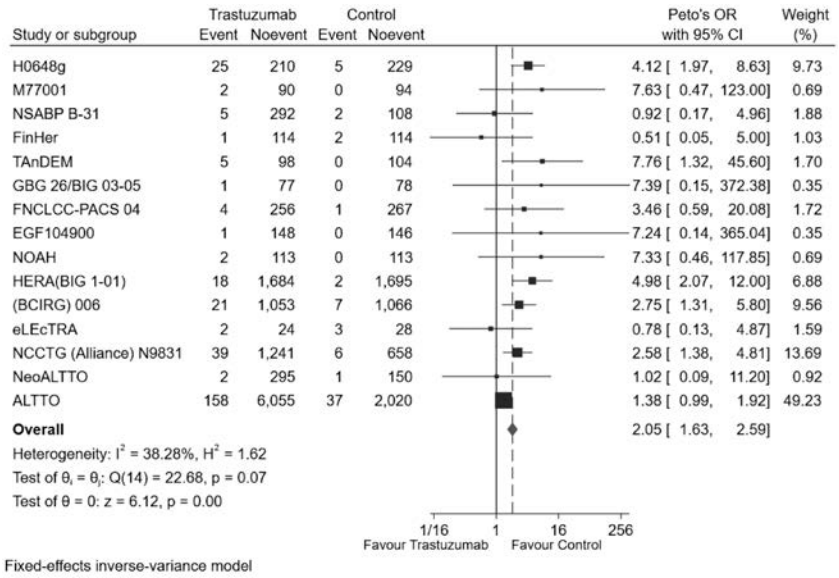


图4 曲妥珠单抗组与对照组CHF发生风险的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis forest plot: Comparison of the risk of CHF between the trastuzumab group and the control group

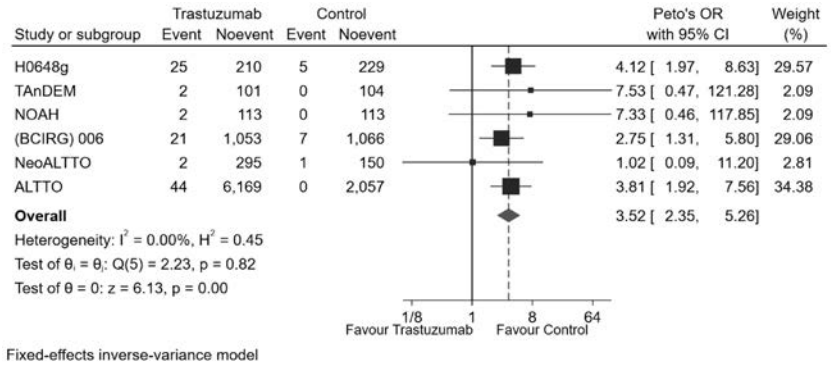


图5 曲妥珠单抗组与对照组Ⅲ级或Ⅳ级严重CHF发生风险的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis forest plot: Comparison of the risk of grade Ⅲ or Ⅳ severe CHF between the trastuzumab group and the control group

表3 曲妥珠单抗组与对照组联合蒽环类药物LVEF下降和CHF发生风险比较的亚组分析

Tab. 3 Subgroup analysis: Comparison of the risk of LVEF reduction and CHF between the trastuzumab group and the control group combined with anthracycline

亚组分析		LVEF下降风险			CHF发生风险		
		纳入研究数	异质性检验结果[P值/I^2(%)/效应模型]	Meta分析结果[RR(95% CI),P值]	纳入研究数	异质性检验结果[P值/I^2(%)/效应模型]	Meta分析结果[OR(95% CI),P值]
曲妥珠单抗联合化疗药物	联合蒽环类药物	9项[11-13,17,19-21,23-24]	0.001/80.13/随机	1.62(1.07,2.45),0.024	9项[9,11-12,17,19-20,22,24]	0.430/0.10/固定	3.00(2.12,4.23),0.001
	联合非蒽环类药物	2项[10,16]	0.830/0/固定	2.17(0.94,4.99),0.068	3项[9-10,16]	0.730/0/固定	3.94(0.79,19.65),0.094
曲妥珠单抗不同给药方案	每周给药1次	8项[10-13,15,19,23-24]	0.380/6.96/固定	1.13(0.87,1.46),0.365	9项[9-12,15,18,22-24]	0.270/20.37/固定	2.76(1.82,4.18),0.001
	每3周给药1次	5项[16-17,19-21]	0.001/75.64/随机	2.42(1.45,4.03),0.001	5项[16-17,19-21]	0.840/0/固定	3.66(2.16,6.20),0.001
随访时间	≥5年	5项[11-12,20-21,23]	0.001/86.06/随机	1.45(0.83,2.52),0.189	5项[11-12,20-21,23]	0.240/27.23/固定	2.70(1.81,4.04),0.001
	<5年	9项[10,13,15-19,24-25]	0.290/16.59/固定	1.59(1.29,1.97),0.001	10项[9-10,15-19,22,24-25]	0.760/0/固定	3.97(2.26,6.96),0.001

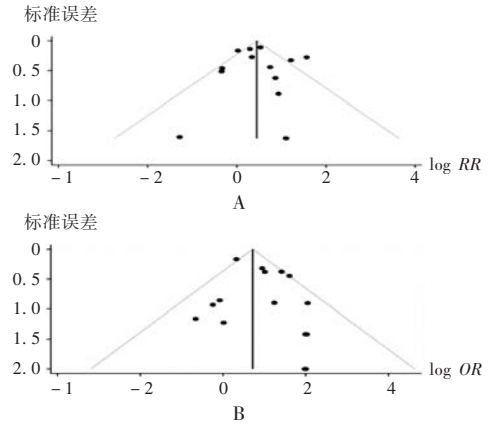
况，未报道CHF事件，LVFE无症状下降的发生率与未接受曲妥珠单抗治疗的对应者相当。值得注意的是，该试验中曲妥珠单抗的暴露时间为24周。针对心脏毒性发生的中位时间仍无明确报道，本研究结果表明，CHF在治疗后数年内仍存在较高风险。

本研究中存在的局限性：1）对于心脏毒性的判定标准不一，LVEF的基线及其下降水平的标准各异，如美国纽约心脏病协会（NYHA）分类评估CHF为主观判定，其结果可能存在潜在偏倚；2）总心脏毒性发生风险合成结果异质性较大，可能源于临床异质性；3）该Meta分析基于研究水平进行，患者水平的危险因素等混杂因素无法被评估；4）真实世界数据资料的LVEF下降和CHF报告有限，不足以评估长期心脏毒性，可能需长时间的随访及更多真实世界研究数据来进一步补充曲妥珠单

表 4 随机效应模型和固定效应模型计算结果比较

Tab. 4 Comparison of calculation results between the random – effects model and the fixed – effects model

事件名称	*RR*/ *OR*(95% *CI*)	
	固定效应模型	随机效应模型
RCT 的总心脏事件风险	1.97(1.74,2.23)	1.92(1.40,2.64)
队列研究的总心脏事件风险	1.79(1.68,1.91)	2.45(1.81,3.32)
LVEF 下降风险	1.63(1.43,1.85)	1.66(1.24,2.24)
CHF 发生风险	2.05(1.63,2.59)	2.51(1.69,3.72)
Ⅲ级或Ⅳ级严重 CHF 风险	3.52(2.35,5.26)	3.52(2.35,5.26)



A. LVEF 下降风险 B. CHF 发生风险

图 6 发生偏倚评价倒漏斗图

A. Risk of LVEF reduction B. Risk of CHF

Fig. 6 Inverted funnel plot of bias assessment

抗的心脏毒性。

综上所述,曲妥珠单抗可显著增加 HER2 阳性乳腺癌患者 LVEF 下降和 CHF 的发生风险,建议患者特别是高危人群在使用曲妥珠单抗治疗的数年内定期监测心脏病学相关指标。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394 – 424.

[2] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(2):87 – 108.

[3] 王 乐,张明石,菊 芳,等. 中国女性乳腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(7):970 – 976.

[4] 田 超. HER 家族在乳腺癌靶向治疗中的研究进展[J]. 药品评价,2016,13(18):26 – 31.

[5] MOJA L, TAGLIABUE L, BALDUZZI S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(4):CD006243.

[6] BALDUZZI S, MANTARRO S, GUARNERI V, et al. Trastuzumab containing regimens for metastatic breast cancer[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(6):CD006242.

[7] 朱方清,杜凤彩,陈 剑. 曲妥珠单抗在 HER2 阳性乳腺癌治疗中的心脏毒性及防治[J]. 癌症进展,2014,14(1):40 – 42.

[8] LEUNG HWC, CHAN ALF. Trastuzumab – induced cardiotoxicity in elderly women with HER – 2 – positive breast cancer: A meta – analysis of real – world data[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2015,14(11):1661 – 1671.

[9] SLAMON DJ, LEYLAND – JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001,344(11):783 – 792.

[10] MARTY M, COGNETTI F, MARANINCHI D, et al. Randomized phase Ⅱ trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 – positive metastatic breast cancer administered as first – line treatment: the M77001 study group[J]. J Clin Oncol, 2005,23(19):4265 – 4274.

[11] GANZ PA, ROMOND EH, CECCHINI RS, et al. Long – Term Follow – Up of Cardiac Function and Quality of Life for Patients in NSABP Protocol B – 31/NRG Oncology: A Randomized Trial Comparing the Safety and Efficacy of Doxorubicin and Cyclophosphamide(AC) Followed by Paclitaxel With AC Followed by Paclitaxel and Trastuzumab in Patients With Node – Positive Breast Cancer With Tumors Overexpressing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3942 – 3948.

[12] JOENSUU H, BONO P, KATAJA V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial[J]. J Clin Oncol, 2009,27(34):5685 – 5692.

[13] BUZDAR AU, VALERO V, IBRAHIM NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5 – fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 – positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen[J]. Clin Cancer Res, 2007,13(1):228 – 233.

[14] GASPARINI G, GION M, MARIANI L, et al. Randomized Phase Ⅱ Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first – line therapy of patients with Her – 2 positive advanced breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2007, 101(3):355 – 365.

[15] KAUFMAN B, MACKEY JR, CLEMENS MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2 – positive, hormone receptor – positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase Ⅲ TAnDEM study[J]. J Clin Oncol, 2009,27(33):5529 – 5537.

[16] VON MINCKWITZ G, DU BOIS A, SCHMIDT M, et al.

Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2 – positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03 – 05 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 1999 – 2006.

[17] SPIELMANN M, ROCHÉ H, DELOZIER T, et al. Trastuzumab for patients with axillary – node – positive breast cancer: results of the FNCLCC – PACS 04 trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6129 – 6134.

[18] BLACKWELL KL, BURSTEIN HJ, STORNIOLO AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2 – positive, trastuzumab – refractory metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1124 – 1130.

[19] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2 – positive locally advanced breast cancer(the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2 – negative cohort[J]. Lancet, 2010, 375(9712): 377 – 384.

[20] CAMERON D, PICCART – GEBHART MJ, GELBER RD, et al. 11 years' follow – up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 – positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant(HERA) trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1195 – 1205.

[21] SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 – positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(14): 1273 – 1283.

[22] HUOBER J, FASCHING PA, BARSOUM M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first – line treatment in patients with HER2 – positive, hormone – receptor – positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial[J]. Breast, 2012, 21(1): 27 – 33.

[23] ADVANI PP, BALLMAN KV, DOCKTER TJ, et al. Long – Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831(Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(6): 581 – 587.

[24] DE AZAMBUJA E, HOLMES AP, PICCART – GEBHART M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2 – positive early breast cancer(NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open – label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1137 – 1146.

[25] 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.

[26] CHUMSRI S, JETER S, JACOBS LK, et al. Pathologic complete response to preoperative sequential doxorubicin/cyclophosphamide and single – agent taxane with or without trastuzumab in stage Ⅱ/Ⅲ HER2 – positive breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2010, 10(1): 40 – 45.

[27] DU XL, XIA R, BURAU K, et al. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998 – 2005[J]. Med Oncol, 2011, 28(Suppl 1): S80 – S90.

[28] BOWLES EJA, WELLMAN R, FEIGELSON HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(17): 1293 – 1305.

[29] CHAVEZ – MAC GREGOR M, ZHANG N, BUCHHOLZ TA, et al. Trastuzumab – related cardiotoxicity among older patients with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(33): 4222 – 4228.

[30] CHIEN HC, YANG YHK, BAI JPF. Trastuzumab – related cardiotoxicity among breast cancer patients in taiwan[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014, 23: 440 – 441.

[31] XUE J, JIANG ZF, QI F, et al. Risk of trastuzumab – related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study[J]. J Breast Cancer, 2014, 17(4): 363 – 369.

[32] GOLDHAR HA, YAN AT, KO DT, et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated with Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(1): djv301.

[33] SEFERINA SC, DE BOER M, DERKSEN MW, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium[J]. Oncologist, 2016, 21(5): 555 – 562.

[34] THAVENDIRANATHAN P, ABDEL – QADIR H, FISCHER HD, et al. Breast Cancer Therapy – Related Cardiac Dysfunction in Adult Women Treated in Routine Clinical Practice: A Population – Based Cohort Study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(19): 2239 – 2246.

[35] GUO JH, LI Q, ZHANG P, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – positive early – stage breast cancer: A real – world retrospective study in Chinese patients[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(5): 759 – 770.

[36] COOK – BRUNS N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 2): 58 – 66.

[37] BRIA E, CUPPONE F, FORNIER M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: The dark side of the moon? A meta – analysis of the randomized trials[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2008, 109(2): 231 – 239.

(收稿日期:2020 – 10 – 30;修回日期:2021 – 03 – 17)