

Paula Bonilha Fernandes

**Terapia alvo molecular anti-HER2 no tratamento do câncer gástrico
avançado: revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências –
Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de
Tecnologias em Cancerologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez
Diz

São Paulo

2022

Paula Bonilha Fernandes

**Terapia alvo molecular anti-HER2 no tratamento do câncer gástrico
avançado: revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências –
Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de
Tecnologias em Cancerologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar
Estevez Diz

São Paulo

2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Paula Bonilha

Terapia alvo molecular anti-HER2 no tratamento do câncer gástrico avançado
: revisão sistemática / Paula Bonilha Fernandes. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado profissional)--Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo.

Programa de Inovação e Avaliação de Tecnologias em Cancerologia –
Mestrado Profissional.

Orientadora: Maria Del Pilar Estevez Diz.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas 2.Neoplasias esofágicas 3.Genes erbB-2
4.Terapia de alvo molecular 5.Revisão sistemática 6.Metanálise

USP/FM/DBD-367/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus preciosos pais Espedito Bonilha Fernandes e Tânia Mara da Costa Bonilha, que mesmo diante de todas as dificuldades, nunca mediram esforços para prover uma boa educação, priorizando os estudos e fornecendo uma estrutura familiar acolhedora que sempre foi a minha base e me impulsionou na longa jornada da vida.

Aos meus queridos irmãos Rafael Bonilha Fernandes, Carla Bonilha Fernandes e Angela Bonilha Fernandes, que são inspirações e fizeram e fazem parte da minha história.

Ao meu marido, Alexandre David Campos Stunzenas, que é um verdadeiro companheiro e durante todo o tempo de mestrado foi a minha base e estrutura para continuar.

À minha cachorra, Amora, que alegria a minha vida e sempre me fez companhia nas longas horas de trabalho.

Agradecimento

À professora Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz, que é uma inspiração de profissional e pessoa, agradeço por tê-la como orientadora, por todos os ensinamentos, dedicação, paciência e incentivo.

À professora Rossana Mendoza López, pelos ensinamentos, dedicação e contribuição com esse trabalho.

À Dra. Camila, pelos ensinamentos, dedicação e contribuição com esse trabalho.

Aos Drs. João Vitor Antunes Marques Gregorio e Tiago Biachi de Castria, pela dedicação e contribuição com esse trabalho.

À Isabel Figueiredo, pelos ensinamentos e apoio com as estratégias de busca.

Aos professores Patrícia Coelho de Soárez e Alessandro Campolina, pelos ensinamentos e apoio metodológico.

Às amigas Angélica Richart Csipak e Érida Magaton, pela amizade e incentivo.

Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de quadros

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	20
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Objetivo primário / principal.....	28
2.2 Objetivo secundário.....	28
2.3 Desfechos	28
2.3.1 Desfecho primário	28
2.3.2 Desfechos secundários.....	29
2.4 Perguntas da Revisão	29
3 MÉTODOS.....	31
3.1 Protocolo e Registro.....	31
3.2 Aspectos éticos	31
3.3 Critérios de elegibilidade	31
3.4 Fontes da informação.....	33
3.5 Estratégias de busca.....	33
3.6 Gerenciamento de dados	34
3.7 Processo de seleção.....	34
3.8 Processo de coleta de dados	34
3.9 Risco de viés em estudos individuais.....	35
3.9.1 Risco de viés ensaios clínicos randomizados e controlados	35
3.9.1.1 Domínios.....	36
3.9.1.2 Julgamento do risco de viés a nível de domínio	36
3.9.1.3 Julgamento geral sobre o risco de viés do estudo individual	36

3.9.2 Risco de viés ensaios clínicos não randomizados	37
3.9.2.1 Domínios.....	37
3.9.2.1.1 Domínios de confusão	38
3.9.2.2 Julgamento do risco de viés a nível de domínio	39
3.9.2.3 Julgamento geral sobre o risco de viés do estudo individual	39
3.10 Síntese dos dados	40
3.10.1 Avaliação qualitativa	40
3.10.2 Avaliação quantitativa	41
3.10.2.1 Medidas do tamanho do efeito.....	41
3.10.2.2 Avaliação da heterogeneidade	42
3.10.2.3 Análise de subgrupos	42
3.11 Certeza na evidência cumulativa	43
4 RESULTADOS.....	45
4.1 Seleção dos estudos	45
4.2 Análise Qualitativa (Descritiva)	48
4.2.1 Características dos estudos.....	48
4.2.2 Características basais ensaios clínicos controlados e randomizados.....	62
4.2.3 Características basais ensaios clínicos não randomizados.....	71
4.2.4 Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos randomizados e controlados.....	78
4.2.5 Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados	82
4.2.6 Taxa de resposta objetiva ensaios clínicos randomizados e controlados	87
4.2.7 Taxa de resposta objetiva ensaios clínicos não randomizados	89
4.2.8 Eventos adversos grau 3 ou superior ensaios clínicos randomizados e controlados	94
4.2.9 Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados	104
4.2.10 Avaliação de risco de viés ensaios clínicos randomizados e controlados	112
4.2.11 Avaliação de risco de viés ensaios clínicos não randomizados..	121
4.3 Análise quantitativa (metanálise)	125
4.3.1 Sobrevida global – análise principal	125
4.3.1.1 Sobrevida global - análises de subgrupo.....	126

4.3.2	Sobrevida livre de progressão - análise principal	131
4.3.2.1	Sobrevida livre de progressão - análise de subgrupo.....	132
4.3.3	Taxa de resposta objetiva – análise principal	134
4.3.3.1	Taxa de Resposta Objetiva - análise de subgrupo	136
4.3.4	Eventos adversos grau 3 ou maior – análise principal.....	138
4.3.5	Resumo das evidências quantitativas principais.....	140
4.4	Estudos previstos, em andamento ou concluídos recentemente	142
5	DISCUSSÃO.....	143
6	CONCLUSÕES	152
7	ANEXOS.....	154
8	REFERÊNCIAS.....	171
Apêndice		

Lista de siglas

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEP17	<i>Chromosome Enumeration Probe</i>
CG	Câncer Gástrico
CJGE	Câncer de Junção Gastroesofágica
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EAs	Eventos Adversos
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i> - fator de crescimento epidérmico
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> - receptor do fator de crescimento epidérmico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> - Fluorescência <i>In Situ</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i>
HER3	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 3</i>
HER4	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 4</i>
IC	Intervalo de Confiança
IF	Isabel Figueiredo
ISH	<i>In Situ Hybridization</i> - hibridização <i>in situ</i>
IHQ	Imuno-histoquímica
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
JVAMG	João Vitor Antunes Marques Gregorio
MMP-9	<i>Matrix Metalloproteinase 9</i>

MET	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
MPD	Maria Del Pilar Estevez Diz
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NRT	<i>Non Randomized Trial</i> - ensaios clínicos não randomizados
OR	Odds ratio
PARP	<i>Poly ADP-Ribose Polymerase</i>
PBF	Paula Bonilha Fernandes
PD-1	<i>Programmed death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	<i>Randomized controlled Trial</i> - ensaios clínicos randomizados e controlados
RML	Rossana V. Mendoza López
ROBINS-I	<i>Risk of Bias In Non-randomized Studied – of Interventions</i>
RoB 2	<i>Risk of Bias</i>
SG	Sobrevida Global
STAT3	<i>Signal Transducer and activator of Transcription 3</i>
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> - fator de crescimento endotelial vascular
TBC	Tiago Biachi De Castria
TRO	Taxa de Resposta Objetiva
WHO	<i>World Health Organization</i> - Organização Mundial da Saúde

Lista de tabelas

Tabela 1 - Interpretação da pontuação da imuno-histoquímica HER2 no câncer gástrico.....	22
Tabela 2 - Características de todos os estudos incluídos	52
Tabela 3 - Características basais ensaios clínicos randomizados e controlados	69
Tabela 4 - Características basais ensaios clínicos não randomizados	72
Tabela 5 - Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos randomizados e controlados	79
Tabela 6 - Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados.....	83
Tabela 7 - Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos randomizados e controlados.....	88
Tabela 8 - Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos não randomizados	90
Tabela 9 - Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados.....	96
Tabela 10 - Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados.....	105
Tabela 11 - Resumo dos resultados para a comparação principal.....	141
Tabela 12 - Estudos planejados ou concluídos recentemente ClinicalTrials.gov	142

Lista de figuras

Figura 1 Fluxograma do processo de seleção dos estudos	48
Figura 2 - Avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados e controlados - metodologia RoB 2	120
Figura 3 - Porcentagem de risco de viés entre ensaios clínicos randomizados e controlados por domínio - metodologia RoB 2	120

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Forest plot sobrevida global - análise principal.....	126
Gráfico 2 - <i>Forest plot</i> sobrevida global - subgrupo linha de tratamento	127
Gráfico 3 - Forest plot sobrevida global - subgrupo baixa e alta expressão de HER2.....	128
Gráfico 4 - Forest plot sobrevida global - subgrupo baixa expressão de HER2 e linhas de tratamento.....	129
Gráfico 5 - Forest plot sobrevida global - subgrupo alta expressão de HER2 e linhas de tratamento.....	130
Gráfico 6 - Forest plot sobrevida global – análise de sensibilidade subgrupo alta expressão de HER2 e linhas de tratamento.....	131
Gráfico 7 - Forest plot sobrevida livre de progressão - análise principal.....	132
Gráfico 8 - Forest plot sobrevida livre de progressão - subgrupo linha de tratamento.....	133
Gráfico 9 - Forest plot sobrevida livre de progressão – análise de sensibilidade subgrupo linha de tratamento.....	134
Gráfico 10 - Forest plot taxa de resposta objetiva – análise principal	136
Gráfico 11 - Forest plot taxa de resposta objetiva - subgrupo linha de tratamento	137
Gráfico 12 - Forest plot eventos adversos grau 3 ou maior - análise principal	139
Gráfico 13 - Forest plot eventos adversos grau 3 ou maior - análise de sensibilidade.....	140

Lista de quadros

Quadro 1 - Julgamento geral de risco de viés ensaios clínicos randomizados e controlados, segundo a ferramenta RoB 2.....	37
Quadro 2 - Julgamento geral de risco de viés ensaios clínicos não randomizados, segundo a ferramenta ROBINS-I	40
Quadro 3 - Avaliação de risco de viés estudo Bang, 2010.....	113
Quadro 4 - Avaliação de risco de viés estudo Hecht, 2016.....	114
Quadro 5 - Avaliação de risco de viés estudo Taberner, 2018.....	115
Quadro 6 - Avaliação de risco de viés estudo Taroh Satoh, 2014.....	116
Quadro 7 - Avaliação de risco de viés estudo Thuss-Patience, 2017	117
Quadro 8 - Avaliação de risco de viés estudo Makiyama, 2020	118
Quadro 9 - Avaliação de risco de viés estudo Shitara, 2020	119
Quadro 10 - Avaliação de risco de viés ensaios clínicos não randomizados.	122

RESUMO

Fernandes PB. *Terapia alvo molecular anti-HER2 no tratamento do câncer gástrico avançado: revisão sistemática* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: O câncer gástrico está em quarto lugar em incidência e mortalidade no mundo, a ressecção completa de todo tumor é a única forma de tratamento curativo. Atualmente, a maioria dos casos são descobertos tardiamente, em fase avançada, inoperável e com presença de metástase à distância. Para esses pacientes a quimioterapia citotóxica pode ser utilizada e demonstrou benefícios em relação aos cuidados paliativos. A superexpressão de HER2 está presente em cerca de 22% dos pacientes com câncer gástrico e foi correlacionada em alguns estudos como uma forma mais agressiva e conseqüentemente um pior prognóstico da doença. Os resultados dos estudos primários da literatura divergem sobre o benefício da terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada. O objetivo primário dessa revisão sistemática com metanálise foi avaliar a eficácia e a segurança (considerando estudos randomizados e controlados) da terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada no tratamento do câncer gástrico avançado HER2 positivo, através da sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos grau 3 ou maior. Como objetivo secundário foi avaliada eficácia, efetividade (considerando estudos não randomizados) e a segurança da terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica, comparado ou não a quimioterapia citotóxica isolada, no tratamento do câncer gástrico avançado HER2 positivo através dos mesmos desfechos do objetivo primário. **MÉTODOS:** A metodologia utilizada para planejamento e apresentação dos resultados foi de acordo com os guias do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse* (PRISMA). Três bases de dados eletrônicas e dois anais de congressos foram utilizados, através de uma estratégia de busca pré-definida. **RESULTADOS:** A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica reduziu em 13% o risco

de morte (HR 0,87; IC 95% 0,73-1,05; p=0,146), reduziu em 19% o risco de progressão da doença ou morte (HR 0,81; IC 95% 0,67-0,98; p=0,029), apresentou 1,91 vezes chance de obter resposta completa ou resposta parcial (OR 1,91; IC 95% 1,29-2,84; p=0,001) e 1,36 vezes chances de ter eventos adversos grau 3 ou maior (OR 1,6; IC 95% 0,65-2,85; p=0,419) em relação à quimioterapia citotóxica isolada. CONCLUSÕES: A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta objetiva em relação à quimioterapia citotóxica isolada. A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica não demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global e em eventos adversos grau 3 ou maior em relação à quimioterapia citotóxica isolada.

Descritores: Neoplasias gástricas; Neoplasias esofágicas; Genes erbB-2; Terapia de alvo molecular; Revisão sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Fernandes PB. *Molecular target anti-HER2 therapy for advanced gastric cancer: systematic review [dissertation]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Gastric is the fourth most common cancer and leading cause of cancer death in the world, complete resection of the entire tumor is the only form of curative treatment. Currently, most cases are discovered late, in an advanced stage, inoperable and with the presence of distant metastasis, for these patients cytotoxic chemotherapy can be used and has shown benefits in relation to palliative care. HER2 overexpression is present in about 22% of patients with gastric cancer and has been correlated in some studies with a more aggressive form and consequently a worse prognosis of the disease. The results of primary studies in the literature differ on the benefit of targeted anti-HER2 therapy with or without cytotoxic chemotherapy compared to cytotoxic chemotherapy alone. The primary objective of this systematic review with meta-analysis was to evaluate the efficacy and safety (considering randomized controlled trials) of targeted anti-HER2 therapy with or without cytotoxic chemotherapy compared to cytotoxic chemotherapy alone in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer, through of overall survival, progression free survival, objective response rate, and grade 3 or higher adverse events. As a secondary objective, efficacy, effectiveness (considering non randomized trials) and safety of targeted anti-HER2 therapy with or without cytotoxic chemotherapy, compared or not with cytotoxic chemotherapy alone, in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer through the same outcomes were evaluated of the primary objective. **METHODS:** The methodology used for planning and presenting the results was in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse (PRISMA) guidelines. Three electronic databases and two conference abstracts were used, using a pre-defined search strategy. **RESULTS:** Targeted anti-HER2 therapy with or without cytotoxic chemotherapy reduced the risk of death by 13% (HR 0.87; 95% CI 0.73-1.05; p=0.146), reduced by 19 % the risk of disease progression or death (HR 0.81; 95% CI 0.67-0.98; p=0.029), had a 1.91-fold chance of achieving complete or partial response (OR

1.91; 95% CI 1.29-2.84; p=0.001) and 1.36 times chance of having grade 3 or higher adverse events (OR 1.6; 95% CI 0.65-2.85; p=0.419) compared to cytotoxic chemotherapy alone. CONCLUSIONS: Targeted anti-HER2 therapy with or without cytotoxic chemotherapy demonstrated a statistically significant difference in progression free survival and objective response rate compared to cytotoxic chemotherapy alone. Targeted anti-HER2 therapy with or without cytotoxic chemotherapy showed no statistically significant difference in overall survival and grade 3 or higher adverse events compared to cytotoxic chemotherapy alone.

Descriptors: Stomach neoplasms; Esophageal neoplasms; Genes erbB-2; Molecular targeted therapy; Systematic review; Meta-analysis

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico (CG), incluindo o Câncer de Junção Gastroesofágica (CJGE), é a quarta malignidade mais comum no mundo, com 1.089.103 novos casos, segundo dados da Organização Mundial da Saúde de 2020. Ainda, em relação à mortalidade nesse mesmo ano, o CG também ficou na quarta posição, com 768.793 mortes⁽¹⁾.

A ressecção completa de todo tumor é a única forma de tratamento curativo. Atualmente, a maioria dos casos são descobertos tardiamente, em fase avançada, inoperável e com presença de metástase à distância⁽²⁾. Para esses pacientes, a quimioterapia citotóxica utilizada na primeira linha de tratamento, avaliada em uma revisão sistemática demonstrou benefícios na Sobrevida Global (SG) em relação aos cuidados paliativos exclusivos (*Hazard Ratio* [HR]= 0,39; intervalo de confiança (IC) 95% 0,28-0,52)⁽³⁾. Também foi demonstrado benefício na SG mediana, com a quimioterapia citotóxica versus cuidados paliativos em pacientes com CG avançado, na segunda linha de tratamento, 4.0 meses versus 2.4 meses, respectivamente (HR = 0.48; IC 95% 0.25-0.92)⁽⁴⁾ ou segunda e terceira linha de tratamento, 5.3 meses e 3.8 meses, respectivamente (HR = 0,657; IC 95% 0,485 a 0,891; p= 0,007)⁽⁵⁾.

No entanto, apesar do avanço dos tratamentos com quimioterapia citotóxica, o prognóstico dos pacientes com CG avançado é reservado com uma SG mediana de até 12 meses, na primeira linha de tratamento⁽⁶⁻⁹⁾ e de até 9 meses na segunda linha ou linhas subsequentes de tratamento^(5, 10-13). O prognóstico reservado dessa população incentivou a busca de vias moleculares e alvos terapêuticos para estudo de terapias dirigidas, com objetivo de aumento de taxas de resposta e de sobrevida.

Nos últimos anos, o receptor do fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)) está sendo intensamente investigado no CG. O EGFR é o receptor da superfície celular para membros da família do fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor* (EGF)) e está presente em diversos locais, como tecido renal, intestino, pele e mama. A família EGFR possui quatro membros, HER1 também chamado de EGFR,

Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 (HER2), Human Epidermal growth factor Receptor-type 3 (HER3) e Human Epidermal growth factor Receptor-type 4 (HER4). HER1 e HER2 representam os principais alvos para o desenvolvimento de novos medicamentos para o CG^(14, 15).

A superexpressão de HER2 varia consideravelmente entre os estudos, de 9 a 38% no CG/CJGE^(5, 16-21). Em uma pesquisa de maior escala, com a inclusão de 1 527 amostras de CG o HER2 estava superexpresso em 22%^(20, 21). Um estudo realizado com a população brasileira, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), investigou a superexpressão de HER2 no CG em 282 pacientes, destes 50 (17,7%) possuíam superexpressão de HER2⁽²²⁾. A positividade para HER2 no CG foi correlacionada em alguns estudos como uma forma mais agressiva e conseqüentemente um pior prognóstico da doença^(23, 24).

O uso bem estabelecido da terapia alvo HER2 no câncer de mama evidenciou a importância do teste de avaliação da expressão de HER2 ser realizado com alta qualidade e critérios de pontuação para garantir o estabelecimento preciso dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiar dessa terapia alvo⁽¹⁵⁾. A superexpressão de HER2 no CG pode ser determinada por imuno-histoquímica (IHQ), trata-se de um escore que é pontuado subjetivamente usando critérios específicos em quatro possíveis níveis: 0; 1+; 2+; ou 3+, onde os resultados 0 e 1+ são considerados negativos; 2+ duvidoso e 3+ como positivo, conforme demonstrado na Tabela 1. A superexpressão de HER2 também pode ser avaliada através de técnicas de visualização *in situ*, incluindo a hibridização por fluorescência *in situ* (*Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)*) ou outra hibridização *in situ* (*In Situ Hybridization (ISH)*), utilizando uma sonda de HER2 ou sondas duplas de CEP17 (*Chromosome Enumeration Probe (CEP) 17*) e de HER2. Quando é utilizado o método de duas sondas, deve-se realizar duas contagens: a média do número de sinais do gene HER2 por célula e a média do número de sinais do cromossomo CEP17 por célula. Uma razão de sinal de HER2 para sinal de CEP17 ≥ 2 é considerada positiva, e uma razão de sinal de HER2 para sinal de CEP17 < 2.0 é considerada negativa^(15, 25).

O escore de IHQ no CG possui limitações, devido a diferenças decorrentes da biologia do tumor, a heterogeneidade da expressão de HER2

(coloração focal) e a coloração incompleta da membrana que são mais frequentes no CG, ao contrário do câncer de mama, fato que pode levar a dificuldades ou erros em sua interpretação^(2, 15).

Tabela 1 - Interpretação da pontuação da imuno-histoquímica HER2 no câncer gástrico

Classificação de superexpressão de HER2	Pontuação IHQ	Padrão de coloração de espécime cirúrgico	Padrão de coloração de espécime de biópsia
Negativo	0	Ausência de coloração ou sem coloração de membrana citoplasmática em <10% das células tumorais	Sem coloração ou sem colocação em membrana citoplasmática em qualquer célula tumoral
Negativo	1+	Coloração fraca / pouco perceptível da membrana citoplasmática em ≥ 10% das células tumorais; as células são reativas apenas em parte de sua membrana	Grupo de células tumorais* com coloração de membrana citoplasmática fraca / quase imperceptível, independente da porcentagem de células tumorais coradas

continua

Tabela 1 – conclusão Interpretação da pontuação da imuno-histoquímica HER2 no câncer gástrico

Classificação de superexpressão de HER2	Pontuação IHQ	Padrão de coloração de espécime cirúrgico	Padrão de coloração de espécime de biópsia
Duvidoso / Equívoco	2+	Coloração fraca a moderada em toda circunferência da membrana citoplasmática, basolateral ou lateral em \geq 10% das células tumorais	Grupo de células tumorais* com coloração fraca a moderada em toda circunferência da membrana citoplasmática, basolateral ou membranosa lateral, independente da porcentagem células tumorais coradas
Positivo	3+	Coloração forte em toda circunferência da membrana citoplasmática, basolateral ou lateral em \geq 10% das células tumorais	Grupo de células tumorais* com coloração forte em toda circunferência da membrana citoplasmática, basolateral ou lateral, independente da porcentagem de células tumorais coradas

FONTE: adaptada Arienti et al. Biosciences Laboratory, Instituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Itália. 2019. p. 3⁽¹⁵⁾
 adaptada Bartley et al. American Society of Clinical Oncology, Estados Unidos. 2016. p.11⁽²⁵⁾
 Legenda: IHQ: imunohistoquímica *Agrupamento de células tumorais (\geq 5 células neoplásicas).

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que atua especificamente no receptor de HER2, ao se ligar ao domínio extracelular justamembrana do HER2 bloqueando a via e inibindo a proliferação celular⁽²⁶⁾. Foi registrado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998, indicado inicialmente para câncer de mama HER2 positivo⁽²⁷⁾. Em 2010 obteve autorização regulatória nos Estados Unidos e na Europa como uma terapia alvo também para o tratamento de CG e CJGE metastáticos HER2 positivo⁽²⁷⁾. O registro foi endossado pelo estudo ToGA, que se trata de um estudo clínico aberto, internacional, fase 3, randomizado controlado, que comparou a eficácia da quimioterapia citotóxica (capecitabina + cisplatina ou fluorouracil + cisplatina) isolada ou em associação

com trastuzumabe, no tratamento do CG ou CJGE. O objetivo primário do estudo foi definido como SG, o período de seguimento mediano foi de 18,6 meses no grupo do trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica e 17,1 meses no grupo da quimioterapia citotóxica isolada. Como resultado, a SG mediana no grupo do trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica foi de 13,8 meses (IC 95% 12-16) e de 11,1 meses (IC 95% 10-13) no grupo da quimioterapia citotóxica isolada (HR 0,74; IC 95% 0,60-0,91; $p=0,0046$)⁽⁸⁾. Neste estudo, foi realizada uma análise exploratória de acordo com a avaliação da superexpressão de HER2, demonstrando que pacientes com alta expressão de HER2 (definido como IHQ 3+ ou IHQ 2+ e FISH+) obtiveram uma maior SG em relação àqueles com baixa expressão (definido como IHQ 0 ou IHQ 1 e FISH+), HR= 0,65 (IC 95% 0,51-0,83; $p=0,036$) e SG mediana de 16 meses versus 11,8 meses, respectivamente⁽⁸⁾. Com base neste resultado, a *American Pathologists*, *American Society for Clinical Pathology* e a *American Society of Clinical Oncology* recomendam que é necessário o teste de IHQ seguido de ISH quando o resultado de IHQ for 2+ (duvidoso). Desta forma, resultados de HER2 IHQ positivos (3+) ou negativos (0 ou 1+) não requerem testes ISH adicionais⁽²⁵⁾.

Atualmente, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda o uso do trastuzumabe como primeira linha para o tratamento CG irressecável localmente avançado, recorrente ou metastático com superexpressão de HER2⁽²⁸⁾.

Após o estudo ToGA, ensaios clínicos não randomizados controlados e não controlados (braço único) do trastuzumabe associado a diferentes quimioterapias citotóxicas foram realizados e publicados recentemente como uma forma de corroborar com a avaliação da eficácia ou efetividade e segurança deste tratamento. Além do trastuzumabe, existem outras terapias alvos HER2 aprovadas para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo que são: trastuzumabe entansina, lapatinibe e pertuzumabe e que foram investigadas também para o CG HER2 positivo, embora seus estudos clínicos controlados não tenham demonstrado um benefício estatisticamente significativo da terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica versus a quimioterapia citotóxica isolada, na SG^(10, 11, 29, 30).

Foi realizado um estudo clínico randomizado, fase 2, em que foi avaliada a terapia com trastuzumabe deruxtecana versus quimioterapia citotóxica isolada em pacientes com CG ou CJGE localmente avançado ou metastático HER2 positivo, que tiveram progressão após ao menos dois regimes prévios de tratamento. O tratamento com trastuzumabe deruxtecana demonstrou uma maior SG mediana, de 12,5 meses versus 8,4 meses (HR= 0,59; IC 95% 0,39–0,88; $p=0,0046$), em relação à quimioterapia citotóxica isolada⁽¹³⁾. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda o uso do trastuzumabe deruxtecana como segunda ou linhas subsequentes no tratamento CG irressecável localmente avançado, recorrente ou metastático com superexpressão de HER2⁽²⁸⁾.

Song H, Zhu J e Lu D em 2016⁽¹⁴⁾ realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança de terapias alvo moleculares no tratamento de primeira linha do CG. Foram incluídas na revisão sistemática tanto a terapia alvo EGFR (HER1) e HER2, quanto a terapia alvo fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)). Os autores concluíram que há incertezas sobre o efeito da adição de terapia alvo à quimioterapia citotóxica nos resultados de sobrevida em pacientes com CG avançado. Em um subgrupo avaliado com terapia alvo EGFR (HER1 e HER2), foi demonstrado que não houve ganho em termos de SG (HR 0,94; IC 95% 0,77-1,16) e SLP (HR 0,93; IC 95% CI 0,76-1,14).

A busca por terapia alvo no tratamento do CG ainda é um tema atual e vêm sendo realizadas diferentes publicações como forma de explorar melhor o alvo HER2, conforme os recentes exemplos a seguir:

Selim JH, Shaheen S, Sheu WC e Hsueh CT, em 2020⁽³¹⁾ realizaram uma revisão narrativa de todas as possíveis terapias alvos no tratamento do CG, com o objetivo de resumir o dado atual e o progresso da pesquisa sobre essas terapias. Para isso, considerou todos os seguintes alvos terapêuticos: HER2, angiogênese, PD-1 (*Programmed Death*)/PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*), DNA (*Deoxyribonucleic Acid*), EGFR, STAT3 (*Signal Transducer and activator of Transcription 3*), PARP (*Poly (ADP-Ribose) Polymerase*), MMP-9 (*Matrix Metalloproteinase 9*), MET (*Matrix Metalloproteinase*) e mTOR). Nessa revisão foram incluídos estudos clínicos fases 2 e fase 3, desde que randomizados e

controlados. O uso do trastuzumabe foi recomendado baseado no único estudo randomizado controlado conduzido (ToGA).

Palle J, Rochand A, Pernot S, et al. em 2020⁽²⁾ realizaram uma revisão narrativa com o objetivo de resumir os dados existentes sobre a estratégia de tratamento do CG HER2 positivo avançado e descrever o conhecimento atual sobre os mecanismos potenciais de resistência às terapias direcionadas a HER2. Para isso incluiu estudos clínicos fase 3 desde que randomizados e controlados e qualquer tipo de estudo do trastuzumabe como segunda linha de tratamento. Foi discutido uma possível resistência do trastuzumabe após uso como primeira linha de tratamento.

Por fim, Hackshaw MD, Bui CL, Ladner A, et al. publicaram em 2020⁽³²⁾ uma revisão sistemática onde o objetivo principal foi avaliar os desfechos clínicos, incluindo segurança e sobrevida de pacientes com CG HER2 positivo após receber trastuzumabe. Além disso, a revisão explorou a doença no mundo real e os padrões de tratamento de pacientes com câncer gástrico HER2 positivo. Foram incluídos somente estudos observacionais, também chamados de estudos de mundo real (desde que comparativos), que investigaram os resultados clínicos do trastuzumabe e de outras terapias em combinação para o tratamento de CG metastático HER2 positivo.

As revisões do Selim JH, Shaheen S, Sheu WC e Hsueh CT e Palle J, Rochand A, Pernot S, et al.^(2, 31) não foram realizadas de forma sistemática (e sim narrativa) e tiveram foco na eficácia, não relatando assim comparações em relação toxicidade das terapias. A revisão de Hackshaw MD, Bui CL, Ladner A, et al.⁽³²⁾ embora tenha sido realizada de forma sistemática, incluiu apenas estudos observacionais controlados do trastuzumabe exclusivamente. A revisão Song H, Zhu J e Lu D⁽¹⁴⁾ também foi realizada de forma sistemática, no entanto, incluiu somente estudos clínicos randomizados e controlados, como primeira linha de tratamento e outras terapias alvo, além do anti-HER2.

Portanto, em nenhuma dessas revisões há a totalidade da evidência disponível para este tema em um único trabalho de revisão sistemática, compondo assim, todas as terapias alvo anti-HER2, ensaios clínicos randomizados e controlados (*Randomized controlled Trial* (RCT)), ensaios clínicos não randomizados (*Non Randomized Trial* (NRT)) controlados ou não controlados (braço único), na

primeira e linhas subsequentes de tratamento do CG HER2 positivo avançado, recorrente, metastático e/ou inoperável. Embora NRT usualmente possuam um maior potencial de risco viés e ainda quando não são controlados, não permitem estimar o efeito de uma intervenção, a inclusão destes nesta revisão sistemática teve o objetivo de serem evidências complementares aos ensaios RCT, como objetivo secundário, devido à disponibilidade limitada de dados destes. Ademais, a inclusão desses estudos fornece dados sobre a efetividade do tratamento em mundo real e dados sobre toxicidades agudas e tardias. Resumindo assim, a totalidade das evidências disponíveis nesse assunto, podendo aumentar a visão e melhor entendimento da terapia alvo molecular anti-HER2 no tratamento do CG avançado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário / principal

Avaliar a eficácia e a segurança (considerando estudos RCT) da terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada no tratamento do câncer gástrico avançado HER2 positivo através da sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos grau 3 ou maior.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a eficácia, efetividade (considerando estudos NRT- intervencionais e observacionais) e a segurança da terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica, comparado ou não a quimioterapia citotóxica isolada, no tratamento do câncer gástrico avançado HER2 positivo através da sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos grau 3 ou maior.

2.3 Desfechos

2.3.1 Desfecho primário

Sobrevida Global (SG), definida como tempo (em meses) entre a data da randomização/inclusão ou data do início do tratamento e a data de óbito por qualquer causa. A SG foi definida como desfecho primário desta revisão sistemática, uma vez que há um consenso de esse ser o desfecho mais confiável a ser avaliado em oncologia. Pelo fato de o desfecho mensurar o evento documentado, data da morte, que não está sujeito a viés de análise.

2.3.2 Desfechos secundários

Sobrevida Livre de Progressão (SLP), definida como tempo (em meses) entre a data da randomização/inclusão ou data do início do tratamento e a data da progressão da doença ou óbito por qualquer causa. Esse desfecho reflete o crescimento do tumor e pode ser avaliado antes da SG. Também é um desfecho relevante e comumente utilizado em estudos para avaliação de medicamentos em oncologia.

Taxa de Resposta Objetiva (TRO), definida como porcentagem de participantes com Resposta Completa (RC) ou Resposta Parcial (RP) após a terapia, de acordo com a metodologia utilizada no estudo. A TRO avalia a redução do tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um tempo mínimo também definido, o critério frequentemente adotado para avaliação de tumores sólidos é o “*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*” - Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST). As respostas completas e parciais são consideradas como respostas objetivas. A estabilização não conta como um componente da resposta objetiva, pois pode refletir o curso natural da doença. A TRO é comumente utilizada em estudos clínicos de braço único.

Eventos adversos (EAs) grau 3 ou maior ocorridos durante o estudo, de acordo com a metodologia utilizada no estudo. Os eventos adversos definidos como grau 3 ou maior refletem as toxicidades que podem colocar em risco a vida do paciente ou causar complicações, por isso são considerados como os mais relevantes em oncologia.

2.4 Perguntas da Revisão

A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica apresenta eficácia e segurança (considerando estudos RCT) em relação à quimioterapia citotóxica isolada, no tratamento do câncer gástrico avançado HER2 positivo, na SG, SLP, TRO e EAs grau 3 ou maior?

A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica apresenta eficácia, efetividade e segurança (considerando estudos NRT- intervencionais e observacionais) no tratamento do câncer gástrico avançado HER2 positivo,

comparado ou não a quimioterapia citotóxica isolada, na SG, SLP, TRO e EAs grau 3 ou maior?

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

A presente revisão sistemática foi registrada na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em 06 de novembro de 2020, sob o número de registro: CRD42020213155, antes do seu início. A versão atual do protocolo encontra-se no anexo 1.

Todas as alterações realizadas após cadastro da primeira versão do protocolo no PROSPERO estão descritas no anexo 2 com as suas respectivas justificativas e o momento da alteração.

A presente revisão sistemática teve seu planejamento, condução e resultados relatados conforme recomendações de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽³³⁻³⁶⁾.

3.2 Aspectos éticos

Não foi aplicável aprovação ética desse projeto. O protocolo do projeto foi submetido para apreciação do sistema Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que respondeu a não aplicabilidade da avaliação por não se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos e sim uma revisão da literatura.

3.3 Critérios de elegibilidade

Os estudos foram selecionados conforme critérios de elegibilidade PICOT abaixo:

- População (P):

Homens e mulheres com idade maior ou igual a 18 anos;

CG HER2 positivo, determinado por IHQ e / ou ISH, conforme definido pelo estudo. Também foram considerados elegíveis participantes com CJGE e de

esôfago HER2 positivo, se tivessem sido incluídos no estudo juntamente com aqueles com CG;

Doença em fase avançada, recorrente, inoperável (irressecável) e/ou metastática, independente da linha de tratamento.

- **Intervenções (I):**

Terapia alvo molecular anti-HER2 isolada ou associada com outra terapia alvo molecular anti-HER2 e/ou associada com quimioterapia citotóxica.

Foram consideradas as terapias anti-HER2, independente de apresentarem outros alvos moleculares.

- **Comparadores (C):**

Quimioterapia citotóxica isolada;

Placebo mais quimioterapia citotóxica (no caso de estudos cegos);

Terapia alvo anti-HER2 mais quimioterapia citotóxica, quando a intervenção fosse composta por duas terapias alvo anti-HER2 mais quimioterapia citotóxica;

Placebo mais terapia alvo anti-HER2 e quimioterapia citotóxica, quando a intervenção fosse composta por duas terapias alvo anti-HER2 mais quimioterapia citotóxica (no caso de estudos cegos);

Sem grupo comparador (estudos de braço único).

- **Desfechos (O):**

SG; SLP; TRO e EA graus 3 ou maior.

Foram incluídos estudos que tivessem pelo menos um dos desfechos de eficácia (SG, SLP, TRO).

- **Tipos de estudos (T):**

Inclusão:

RCT;

NRT controlados ou não controlados.

Os estudos poderiam ser retrospectivos ou prospectivos; intervencionais ou observacionais.

Foram considerados apenas estudos relatados como texto completo.

Exclusão:

Estudos não clínicos (estudos em não humanos);

Estudo clínico fase 1;

Estudos transversais;

Revisões, revisões sistemáticas, metanálises;

Séries de casos e relatos de casos (com um número menor que 30 participantes da pesquisa);

Qualquer tipo de estudo clínico que tivesse um número menor que 30 participantes da pesquisa incluídos;

Estudos relatados apenas em chinês.

- Cronograma:

Não houve definição de tempo mínimo ou máximo de acompanhamento (*follow up*).

3.4 Fontes da informação

As seguintes bases de dados bibliográficos eletrônicos foram utilizadas:

Medline/Pubmed;

The Cochrane Central Register of Controlled Trials - The Cochrane Library (CENTRAL);

Embase.

Foi realizada busca manual nos anais dos congressos *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO).

Também foi considerada a plataforma ClinicalTrials.gov para buscar estudos planejados, em andamento ou concluídos recentemente. Para garantir a saturação da literatura, foram analisadas as listas de referência de estudos incluídos em revisões relevantes identificadas, além dos estudos primários.

3.5 Estratégias de busca

A estratégia de busca foi elaborada por duas revisoras (PBF e IF), com foco nas palavras chaves da população (câncer gástrico) e intervenções gerais anti-HER2. Não foi aplicado nenhum filtro de língua ou data.

A estratégia de busca Medline/Pubmed (anexo 3) serviu como base para elaboração das estratégias da Embase (anexo 4) e CENTRAL (Cochrane) (anexo 5). A estratégia de busca nos anais do ASCO e ESMO encontram-se nos anexos 6 e 7.

3.6 Gerenciamento de dados

Para o processo de seleção de artigos foi utilizado o software *Rayyan* e o software *Endnote* foi utilizado para gerenciar as referências bibliográficas.

3.7 Processo de seleção

Os estudos provenientes das estratégias de busca elaboradas para cada base de dados foram incluídos no software *Rayyan* por uma revisora (PBF), que também eliminou as duplicatas. Após esse processo, dois revisores (PBF e TBC) selecionaram de forma independente os estudos através da avaliação dos títulos e resumos (*abstracts*). Nos casos de desacordo, um terceiro revisor julgou (MPD). Posteriormente, todos os artigos selecionados foram avaliados em texto completo por dois revisores (PBF e TBC), de forma independente, para verificar a conformidade com os critérios de elegibilidade. Nos casos de desacordo, um terceiro revisor julgou (MPD).

Os motivos pelos quais os estudos potencialmente relevantes não cumpriram os critérios de elegibilidade foram registrados e relatados no fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Nenhum dos revisores ficou cego quanto aos títulos das revistas ou aos autores ou instituições do estudo.

Todo o processo de seleção de estudo foi documentado, segundo o fluxograma do PRISMA (figura 1)⁽³⁶⁾.

3.8 Processo de coleta de dados

A extração de dados de todos os desfechos (SG, SLP, TRO e EA) foi realizada de forma independente por dois revisores (PBF e JVAMG). Os demais dados foram extraídos por um revisor (PBF) e conferido pelo outro (JVAMG). Nos casos de desacordo, um terceiro revisor julgou (MPD).

Para extração de dados foi utilizado um formulário padronizado desenvolvido no Excel, especificamente para o projeto.

Foram solicitadas informações adicionais dos autores dos estudos primários via e-mail, no caso de dados faltantes, no entanto, não foi obtido nenhum retorno.

Os seguintes dados foram extraídos de cada artigo selecionado:

- Informações gerais da publicação: nome do autor, contato do autor (se disponível), título, tipo de estudo, data de publicação, país;
- Características do estudo: objetivos, desenho, fase, local (país, cidade, estado), randomização, cegamento, datas de início e término, duração do estudo/período de seguimento, tamanho da amostra;
- Características dos participantes da pesquisa: critérios de inclusão / exclusão, idade, sexo, etnia, número total de participantes randomizados, tipo do câncer, avaliação da superexpressão de HER2;
- Intervenções;
- Comparadores;
- Tratamentos prévios;
- Desfechos, para cada grupo de tratamento: SG, SLP, TRO e EAs grau 3 ou maior e informação de como cada desfecho foi avaliado;
- Conclusão do autor.

Sempre que possível, foi considerado os resultados da população com intenção de tratar (ITT) na análise, na ausência destes, foi considerada a população por protocolo (PP).

3.9 Risco de viés em estudos individuais

A avaliação do risco de viés foi realizada a nível de estudo apenas. Não foi realizada a avaliação do risco de viés a nível de desfecho.

Dois revisores (PBF e JVAMG) avaliaram o risco de viés de cada estudo, de forma independente. Nos casos de desacordos, um terceiro revisor julgou (MPD).

3.9.1 Risco de viés ensaios clínicos randomizados e controlados

Foi utilizada a ferramenta recomendada pela Cochrane para RCT, de grupos paralelos “*Risk of Bias*” RoB 2⁽³⁷⁾.

3.9.1.1 Domínios

A ferramenta RoB 2 é composta por cinco domínios, eles abrangem todos os tipos de vieses que atualmente são entendidos como passíveis de afetar os resultados de estudos randomizados. São esses:

- (1) Processo de randomização;
- (2) Desvios das intervenções pretendidas;
- (3) Dados faltantes dos desfechos;
- (4) Medição do desfecho; e
- (5) Seleção do resultado relatado⁽³⁷⁾.

3.9.1.2 Julgamento do risco de viés a nível de domínio

Na metodologia há perguntas de sinalização que evidenciam os processos estabelecidos nos estudos avaliados e fornecem uma base para julgamento a nível de domínio sobre o risco de viés. Por sua vez, esses julgamentos em nível de domínio fornecem a base para um julgamento geral de risco de viés para o resultado do estudo específico que está sendo avaliado.

A ferramenta inclui algoritmos que mapeiam as respostas às perguntas de sinalização em um julgamento de risco de viés proposto para cada domínio. Os possíveis julgamentos de risco de viés são:

- (1) Baixo risco de viés;
- (2) Algumas preocupações; e
- (3) Alto risco de viés⁽³⁷⁾.

3.9.1.3 Julgamento geral sobre o risco de viés do estudo individual

As opções de resposta para um julgamento geral de risco de viés são as mesmas que para domínios individuais. O Quadro 1 demonstra a abordagem

básica para mapear julgamentos de risco de viés dentro de domínios para um julgamento geral em todos os domínios para o resultado⁽³⁷⁾.

Quadro 1 - Julgamento geral de risco de viés ensaios clínicos randomizados e controlados, segundo a ferramenta RoB 2

Julgamento geral risco viés	Critério
Baixo risco de viés	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.
Algumas preocupações	Nos julgamentos o estudo apresentou algumas preocupações em pelo menos um domínio, mas não apresentou alto risco de viés para nenhum domínio.
Alto risco de viés	O estudo foi julgado com alto risco de viés em pelo menos um domínio ou O estudo foi julgado como tendo algumas preocupações para vários domínios de uma forma que reduz substancialmente a confiança no resultado.

FONTE: adaptado Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019. p.5⁽³⁷⁾

3.9.2 Risco de viés ensaios clínicos não randomizados

A ferramenta para avaliar o risco de viés para NRT de intervenções recomendada pelo Cochrane é a “*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*” ROBINS- I⁽³⁸⁾.

3.9.2.1 Domínios

Os domínios incluídos no ROBINS-I abrangem todos os tipos de vieses que atualmente são entendidos como passíveis de afetar os resultados dos estudos não randomizados de intervenção. São esses:

Vieses antes do início da intervenção (basal) – pré intervenção:

(1) Confusão;

(2) Seleção dos participantes no estudo;

Vieses durante a intervenção:

(3) Classificação das intervenções;

Vieses após o início da intervenção – pós intervenção:

(4) Desvios das intervenções pretendidas;

(5) Dados faltantes;

(6) Medição do desfecho;

(7) Seleção do resultado relatado⁽³⁸⁾.

3.9.2.1.1 Domínios de confusão

A metodologia recomenda que na fase do protocolo sejam identificados os domínios de confusão relevantes para todos ou a maioria dos estudos não randomizados elegíveis para a revisão. Os domínios de confusão relevantes são os fatores prognósticos (fatores que predizem o resultado de interesse) também predizem se um indivíduo recebe uma ou outra intervenção de interesse.

Em consenso com a equipe do projeto, foram definidos os seguintes domínios de confusão, considerados como fatores prognósticos relevantes para terapia alvo anti-HER2 no câncer gástrico:

(1) Avaliação da superexpressão de HER2: diferença entre os grupos de tratamento entre alta expressão de HER2 (IHQ3+ ou IHQ2+ e ISH+) e baixa expressão de HER2 (IHQ 0 ou IHQ 1+ e ISH+);

(2) Critérios de inclusão e exclusão não bem estabelecidos, inclusão de participantes à critério do investigador;

(3) Ausência de critérios para definição de doença inoperável, doença recorrente, doença avançada e/ou metastática.

Além disso, também foi considerado como domínio de confusão:

(4) Uso de controle histórico;

(5) Estudo de braço único.

A metodologia também recomenda que seja identificadas medicações concomitantes que possam diferir entre os grupos de intervenção e ter um impacto nos resultados do estudo. No entanto, em consenso com a equipe do

projeto, julgou-se não ser necessária essa avaliação, uma vez que não iremos diferenciar as quimioterapias citotóxicas que poderão ser administradas de forma concomitante com a terapia alvo anti-HER2⁽³⁸⁾.

3.9.2.2 Julgamento do risco de viés a nível de domínio

As opções para um julgamento de risco de viés no nível do domínio são:

- (1) Baixo risco de viés;
- (2) Moderado risco de viés;
- (3) Sério risco de viés;
- (4) Crítico risco de viés;
- (5) Nenhuma informação⁽³⁸⁾.

3.9.2.3 Julgamento geral sobre o risco de viés do estudo individual

As opções de resposta para um julgamento geral de risco de viés são as mesmas que para domínios individuais. O Quadro 2 demonstra a abordagem básica para mapear julgamentos de risco de viés dentro de domínios para um julgamento geral em todos os domínios para o resultado.

Quadro 2 - Julgamento geral de risco de viés ensaios clínicos não randomizados, segundo a ferramenta ROBINS-I

Julgamento	Interpretação	Critério
Baixo risco de viés	O estudo é comparável a um estudo randomizado bem executado.	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.
Moderado risco de viés	O estudo parece fornecer evidências sólidas para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem executado.	O estudo foi julgado como baixo ou moderado risco de viés para todos os domínios.
Sério risco de viés	O estudo tem alguns problemas importantes.	O estudo foi julgado como sério risco de viés em pelo menos um domínio, mas não em risco crítico de viés em qualquer domínio.
Crítico risco de viés	O estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência e não deve ser incluída em qualquer síntese.	O estudo foi julgado como risco crítico de viés em pelo menos um domínio.
Nenhuma informação	Nenhuma informação para basear um julgamento sobre o risco de viés.	Não há indicação clara de que o estudo está em risco sério ou crítico de viés e há uma falta de informação em um ou mais domínios chave de parcialidade (um julgamento é necessário).

FONTE: adaptado Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016p.4⁽³⁸⁾.

3.10 Síntese dos dados

3.10.1 Avaliação qualitativa

Os resultados por estudo para cada intervenção incluída foram apresentados em tabelas, resumindo as evidências sobre a SG, SLP, TRO e EAs grau 3 ou maior. A avaliação qualitativa foi separada em dois itens, conforme desenhos dos estudos:

- RCT;
- NRT.

Os NRT foram incluídos na revisão sistemática como objetivo secundário, somente com caráter qualitativo e com o objetivo de apresentar a totalidade das evidências no assunto. Esses estudos corroboram tanto para avaliação da eficácia (estudos intervencionais) quanto para a avaliação da efetividade em mundo real (estudos observacionais). Além de fornecer informações sobre toxicidade aguda e tardia.

Os estudos previstos, em andamento ou finalizados recentemente, disponíveis na plataforma do *ClinicalTrials.gov*⁽³⁹⁾ foram sumarizados.

3.10.2 Avaliação quantitativa

Para os RCT que clinicamente fizeram sentido de serem comparados (determinados através de um consenso entre os revisores do projeto), foi realizada metanálise.

Os dados foram sumarizados através de gráficos de floresta (*forest plot*) gerados através do software estatístico STATA, utilizando um modelo de efeito-aleatório (*a random effects model*), assumindo assim, a heterogeneidade entre os estudos uma vez que embora todos possuam como alvo o HER2, trata-se de moléculas e linhas de tratamento distintos.

Como material complementar, os resultados das análises previstas utilizando efeitos fixos encontram-se no apêndice 1.

3.10.2.1 Medidas do tamanho do efeito

Para os desfechos “tempo até o evento”: SG e SLP, foi considerado o HR reportado no estudo e um IC de 95% para análise.

Para o desfecho ordinal TRO, foi coletado o número absoluto de participantes da pesquisa que atingiram a TRO (n) e o número absoluto total de participantes da pesquisa que compuseram essa análise (N), por grupo de tratamento. Foi considerado o *Odds Ratio* (OR) reportado no estudo e um IC de 95%. Nos casos em que o OR não estava reportado no estudo, ele foi calculado.

Quanto à análise de segurança, eventos adversos grau 3 ou maior, foi utilizado o número absoluto (n) de participantes da pesquisa que tiveram esses eventos e o número absoluto total de participantes da pesquisa que compuseram essa análise (N), por grupo de tratamento. Foi considerado o OR reportado no estudo e um IC de 95%. Nos casos em que o OR não estava reportado no estudo, ele foi calculado, quando possível.

3.10.2.2 Avaliação da heterogeneidade

A análise da significância da heterogeneidade entre os ensaios clínicos RCT foi realizada por meio do teste de heterogeneidade de qui-quadrado (χ^2) em cada desfecho separadamente, com nível descritivo fixado em $p < 0,10$. A heterogeneidade global entre os estudos foi calculada pelo teste Q de Cochran, assim como o valor do I^2 (porcentagem de variação), indicando o valor de heterogeneidade entre os estudos⁽⁴⁰⁾.

Os seguintes critérios foram considerados:

- $I^2 < 40\%$: baixo nível de heterogeneidade;
- I^2 de 40% a 75%: moderado nível de heterogeneidade;
- $I^2 > 75\%$: alto nível de heterogeneidade.

Quando identificada a presença de alta heterogeneidade ($I^2 > 75\%$) foram exploradas as razões, conduzindo análises de sensibilidade.

3.10.2.3 Análise de subgrupos

Os seguintes subgrupos foram previstos e realizados para a metanálise:

- a. Estudos na primeira linha de tratamento: para os desfechos SG e/ou SLP e/ou TRO;

- b. Estudos na segunda linha e linhas subsequentes de tratamento: para os desfechos SG e/ou SLP e/ou TRO;
- c. Baixa expressão HER2, definida como IHQ 0 ou IHQ 1+ e ISH+: para o desfecho SG.
- d. Alta expressão HER2, definida como IHQ3+ ou IHQ2+ e ISH+: para o desfecho SG.

Também foram conduzidas as seguintes análises de subgrupo, não previstas no protocolo, mas que foram identificadas como importantes:

- e. Baixa expressão HER2, primeira linha de tratamento: para o desfecho SG;
- f. Alta expressão HER2, primeira linha de tratamento: para o desfecho SG;
- g. Alta expressão HER2, segunda linha e linhas subsequentes de tratamento para o desfecho: SG.

3.11 Certeza na evidência cumulativa

Dois revisores (PBF e JVAMG) classificaram a certeza/qualidade do corpo das evidências, de forma independente, nos casos de desacordo, um terceiro revisor julgou (MPD). A avaliação da qualidade das evidências foi realizada com base nos estudos que contribuíram com dados para a metanálise, para cada desfecho dos resultados principais, utilizando a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que possibilita a classificação em: alta, moderada, baixa ou muito baixa, de acordo com as seguintes definições⁽⁴¹⁾:

- Alto: há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.
- Moderado: há confiança moderada no efeito estimado.
- Baixo: a confiança no efeito é limitada.
- Muito baixo: a confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados⁽⁴¹⁾.

A classificação inicial é baseada no tipo de estudo, onde um corpo de evidências de ensaios RCT começa com uma classificação de alta certeza^(41;42).

A partir da classificação inicial, com base nos critérios abaixo há a possibilidade de reduzir o nível de evidência⁽⁴¹⁾:

- Limitações metodológicas (risco de viés);
- Inconsistência;
- Evidência indireta;
- Imprecisão;
- Viés de publicação⁽⁴¹⁾.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

A busca eletrônica realizada no dia 03 de abril de 2021 para todas as bases de dados, resultou em um total de 3.072 registros, sendo, 1.114 provenientes do Pubmed/Medline, 1.701 provenientes do Embase e 257 provenientes do Cochrane. Após a remoção de duplicatas, restaram 2.305 registros que foram avaliados através da leitura de títulos e resumo. Destes, 2.243 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática, restando 62 para avaliação na íntegra. Como resultado, 30 artigos foram selecionados como elegíveis.

Também foi realizada busca manual nos sites dos congressos ASCO e ESMO no dia 25 de junho de 2021 resultando em um total de 1.042 artigos, sendo, 925 provenientes do ASCO e 117 provenientes do ESMO. Destes, 24 foram avaliados na íntegra e nenhum artigo foi selecionado como elegível.

Portanto, ao total 30 artigos foram incluídos na revisão sistemática, sendo sete estudos RCT e 23 estudos NRT. Destes, seis artigos RCT foram selecionados para análise quantitativa (metanálise).

O resumo das buscas, inclusões e exclusões foi descrito conforme fluxograma da figura 1.

Os motivos pelos quais os artigos lidos na íntegra por dois revisores (PBF e TBC), de forma independente, com resolução dos desacordos por um terceiro revisor (MPD), foram considerados não elegíveis estão descritos abaixo e na figura 1:

Estudos provenientes das bases de dados:

Cinco artigos não atenderam ao critério de inclusão população com câncer gástrico HER2 positivo⁽⁴³⁻⁴⁷⁾;

Um artigo não atendeu ao critério de inclusão intervenção, uma vez que um dos grupos possuía a associação com o bevacizumabe⁽⁴⁸⁾;

Um artigo não atendeu ao critério de inclusão população: doença em fase avançada, recorrente, inoperável e/ou metastática⁽⁴⁹⁾;

Dois artigos publicaram somente o protocolo, sem resultados^(50, 51);

Quatro artigos possuíam o número de participantes menor que 30⁽⁵²⁻⁵⁵⁾;

Nove artigos não atenderam ao critério de inclusão comparador^(47, 56-63);

Dois artigos não possuíam nenhum desfecho de interesse⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾;

Dois artigos foram encontrados somente em chinês^(69, 70);

Dois artigos foram encontrados somente como abstract^(71, 72);

Um artigo se referia a terapia de manutenção⁽⁵⁶⁾.

Estudos provenientes do ASCO e ESMO:

Dois abstracts que já haviam sido encontrados na pesquisa de bases de dados^(71, 72);

Quatorze artigos que já haviam sido encontrados na íntegra na pesquisa de base de dados^(13, 29, 47, 58, 73-82);

Sete abstracts repetidos^(12, 13, 68, 73);

Um artigo encontrado somente como abstract⁽⁸³⁾.

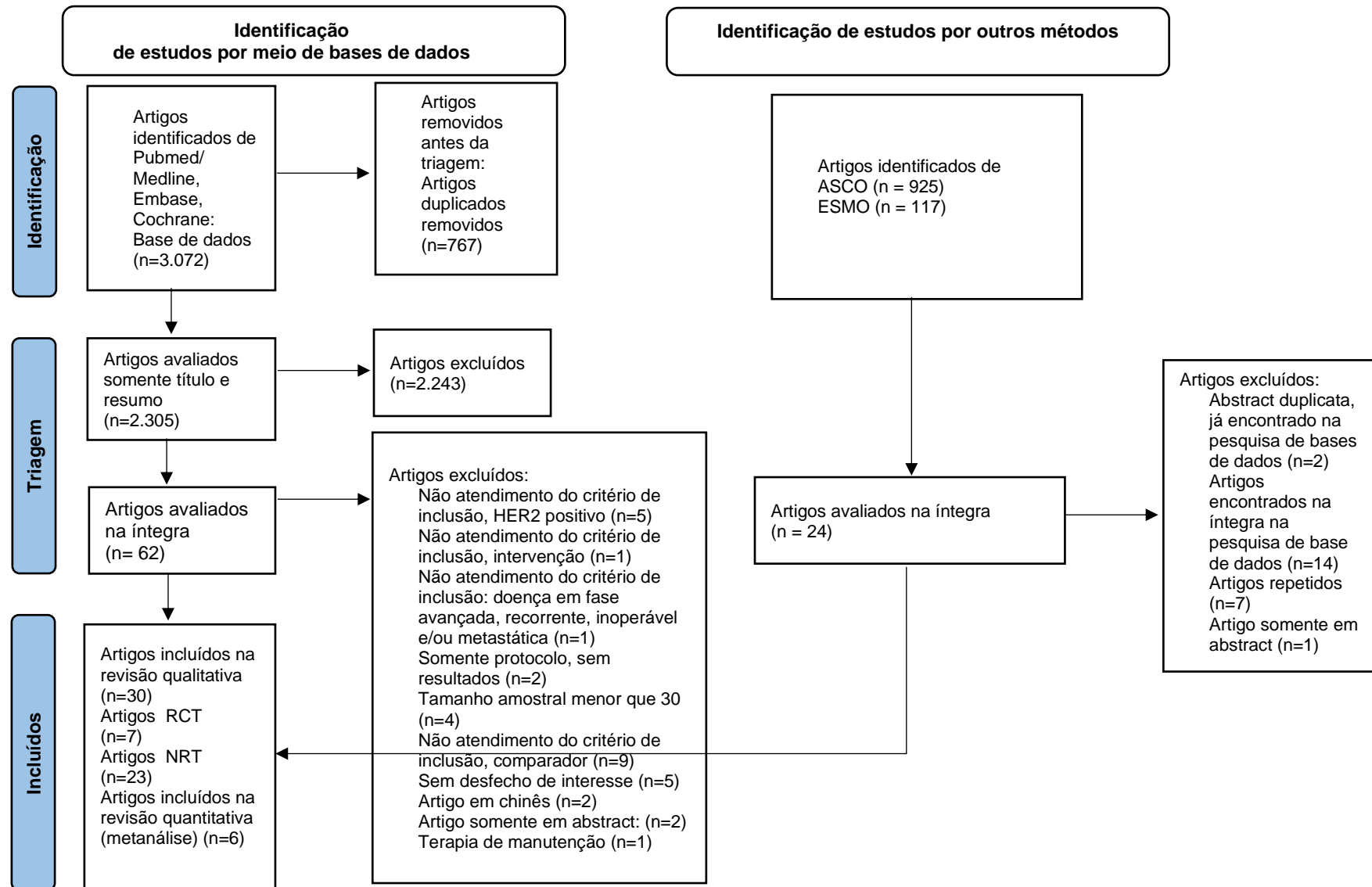


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção dos estudos

4.2 Análise Qualitativa (Descritiva)

4.2.1 Características dos estudos

Tipo de estudo:

Dos 30 estudos incluídos, sete são RCT^(8, 10-13, 29, 30) e 23 são NRT^(73-81, 84-97), totalizando 4.811 participantes da pesquisa. Dos sete RCT, a maioria deles, quatro estudos são de fase 3^(8, 10, 29, 30), dois são estudos clínicos fase 2^(12, 13) e um estudo fase 2/3⁽¹¹⁾. Em relação aos 23 NRT, os desenhos variam, 11 estudos são intervencionais prospectivos de fase 2^(73-75, 77-79, 81, 84, 86, 88, 90, 94), dois estudos observacionais prospectivos de mundo real^(80, 93), um estudo observacional prospectivo de coorte⁽⁸⁸⁾, e, por fim, nove estudos observacionais retrospectivos de mundo real^(73, 76, 85, 87, 89, 91, 92, 95-97).

A localização em que os estudos foram conduzidos é variada, com predominância de países asiáticos.

Linha de tratamento:

A maioria dos estudos, 17 deles foram conduzidos como primeira linha de tratamento^(8, 29, 30, 74, 75, 77-79, 81, 86, 87, 89, 90, 93-95, 97), seis estudos na segunda linha de tratamento^(10-12, 76, 88, 91), quatro estudos incluíram primeira e linhas subsequentes de tratamento^(80, 84, 85, 87, 92), um estudo na segunda e linhas subsequentes de tratamento⁽⁷³⁾, um estudo na terceira e linhas subsequentes de tratamento⁽¹³⁾, e, por fim, um estudo não informou qual linha de tratamento foi instituída⁽⁹⁶⁾.

Intervenções:

A Terapia alvo molecular anti-HER2 prevalente entre os estudos, correspondendo a 25 estudos incluídos nessa revisão sistemática, trata-se do trastuzumabe^(5, 8, 12, 73-81, 84-97). Um estudo foi realizado com trastuzumabe

entansina⁽¹¹⁾, um estudo com trastuzumabe deruxtecana⁽¹³⁾, um estudo com pertuzumabe+trastuzumabe⁽²⁹⁾, e, por fim, dois estudos com lapatinibe^(10, 30).

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, trastuzumabe se liga seletivamente ao domínio extracelular do HER-2, seu mecanismo de ação é através da indução de citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente, inibe a sinalização mediada por HER2 e previne clivagem do domínio extracelular de HER2^(8, 14).

Trastuzumabe entansina é um conjugado anticorpo-medicamento composto pelo trastuzumabe anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, ligado de forma covalente a um inibidor do microtúbulo DM1 (entansina). Assim como o trastuzumabe, o trastuzumabe entansina inibe a sinalização mediada por HER2, previne clivagem do domínio extracelular de HER2 e induz a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente. Essa conjugação do trastuzumabe ao DM1 faz com que após a ligação seletiva com o domínio extracelular do HER2, o trastuzumabe entansina é internalizado através do receptor e então leva a uma degradação lissomal com liberação de catabólitos citotóxicos com o DM1. Essa conjugação fornece seletividade ao componente citotóxico (DM1) que se liga a tubulina, inibindo a sua polimerização, para as células tumorais com superexpressão de HER2. Ao inibir a polimerização da tubulina, o trastuzumabe entansina gera uma interrupção das células na fase G2/M do ciclo celular, levando a uma morte celular por apoptose. Dessa forma, o trastuzumabe entansina possui mecanismos de ação tanto do trastuzumabe quanto do DM1^(8, 11, 98).

Trastuzumabe deruxtecana é um conjugado anticorpo-medicamento composto pelo trastuzumabe anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, ligado de forma covalente a um inibidor citotóxico da topoisomerase I. Após a ligação seletiva com o domínio extracelular do HER2 das células tumorais, o trastuzumabe deruxtecana é internalizado e sofre clivagem intracelular, causando dano ao DNA levando a morte celular por apoptose^(13, 99).

Pertuzumabe e Trastuzumabe, trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, trastuzumabe se liga seletivamente ao domínio extracelular do HER-2, seu mecanismo de ação é através da indução de citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente, inibe a sinalização

mediada por HER2 e previne clivagem do domínio extracelular de HER2^{(8),(14)}. Pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado direcionado ao HER2, que se liga a um epítipo da proteína receptora de HER2 (o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II)) diferente do trastuzumabe. Pertuzumabe impede a heterodimerização ligante dependente do HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Dessa forma, inibe vias de sinalização importantes (proteína quinase ativada por mitógeno e fosfoinositide-3quinase), fazendo com que ocorra parada de crescimento celular e apoptose. Pertuzumabe também é mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos⁽²⁹⁾.

Lapatinibe é um inibidor seletivo dos domínios da tirosina quinase dos receptores do fator de crescimento epidérmico (ErbB1) e HER2 (ErbB2), inibindo assim o crescimento de células tumorais orientados pelos receptores ErbB^(10, 30).

Comparadores:

Nove estudos tiveram comparadores^(8, 10-13, 29, 30, 76, 88, 91) com quimioterapia citotóxica, um estudo teve como comparador quimioterapia citotóxica mais uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe), uma vez que a intervenção foi composta por duas quimioterapias alvo anti-HER2 (trastuzumabe mais pertuzumabe) mais quimioterapia citotóxica⁽²⁹⁾. Vinte estudos foram não comparativos (braço único)^(73-75, 77-81, 84-87, 89, 90, 92-97).

Desfechos:

Vinte e três estudos possuem todos os desfechos de interesse, tanto de eficácia quanto de segurança^(8, 10-13, 29, 30, 73-75, 77-79, 81, 84, 86-88, 90, 91, 93-95), seis estudos possuem todos os desfechos de eficácia de interesse^(76, 80, 85, 89, 92, 97) e um estudo possui somente resultado do desfecho sobrevida global⁽⁹⁶⁾.

As principais características de todos os estudos encontram-se na Tabela 2, em ordem cronológica, do mais antigo para o mais atual, levando em consideração a seguinte ordem: estudos RCT, linhas de tratamento semelhantes: primeira linha; segunda linha; terceira linha e linhas subsequentes, seguido pelos estudos NRT, desenho do estudo semelhantes e linhas de tratamento semelhantes: primeira

linha; segunda linha; primeira linha e linhas subsequentes e por fim, segunda linha e linhas subsequentes de tratamento. De forma que seja possível visualizar cronologicamente a ordem de realização dos estudos, por desenho e por linha de tratamento.

Tabela 2 - Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Bang, 2010 ToGA⁽⁸⁾	Ásia América Central e do Sul Europa	RCT fase 3	Primeira Linha	Trastuzumabe+ capecitabina+cisplatina ou Trastuzumabe+ fluorouracil +cisplatina	Capecitabina+ cisplatina ou Fluorouracil+ cisplatina	594	SG SLP TRO EA
Hecht, 2016 TRIO-013/ LOGiC⁽³⁰⁾	Ásia Europa América do Norte América do Sul	RCT fase 3	Primeira Linha	Lapatinibe+ capecitabina+ oxaliplatina	Placebo+ capecitabina+ oxaliplatina	545	SG SLP TRO EA
Taberner, 2018 JACOB⁽²⁹⁾	Ásia (excluindo Japão) Japão América do Norte, Europa Ocidental Austrália América do Sul, Europa Oriental	RCT fase 3	Primeira Linha	Pertuzumabe+trastuzumabe+ cisplatina+capecitabina ou Pertuzumabe+trastuzumabe+ cisplatina+ 5-fluorouracil	Placebo+ trastuzumabe+ cisplatina+ capecitabina ou Placebo+ trastuzumabe+cisplatina+ 5-fluorouracil	780	SG SLP TRO EA

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Taroh Satoh, 2014 TyTAN⁽¹⁰⁾	China Japão Coreia do Sul Taiwan	RCT fase 3	Segunda Linha	Lapatinibe+ paclitaxel	Paclitaxel	261	SG SLP TRO EA
Peter C Thuss- Patience, 2017 GATSBY⁽¹¹⁾	28 países em todo o mundo. Ásia-Pacífico Europa Occidental, Estados Unidos, Canadá Outros países Japão	RCT fase 2/3	Segunda Linha	Trastuzumabe entansina	Docetaxel ou paclitaxel	345	SG SLP TRO EA
Akitaka Makiyama, 2020 WJOG7112G (T-ACT Study)⁽¹²⁾	Japão	RCT fase 2	Segunda Linha	Trastuzumabe+paclitaxel	Paclitaxel	91	SG SLP TRO EA
K. Shitara, 2020 DESTINY- Gastric01⁽¹³⁾	Japão Coreia do Sul	RCT fase 2	Terceira Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe deruxtecana	Irotecano ou paclitaxel	187	SG SLP TRO EA

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Min-Hee Ryu, 2015⁽⁷⁷⁾	Coreia	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+capacetabina+ oxaliplatina	Braço único	55	SG SLP TRO EA
Clarinda Chua, 2015⁽⁸⁶⁾	China Japão Coreia	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+cisplatina+ S-1	Braço único	30	SG SLP TRO EA
Jifang Gong, 2016⁽⁹⁰⁾	China	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+ oxaliplatina+ capecitabina	Braço único	51	SG SLP TRO EA
Yutaka Kimura, 2018 JACCRO GC-06⁽⁷⁵⁾	Japão	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+S-1	Braço único	49	SG SLP TRO EA
Yuji Miura, 2018 WJOG7212G⁽⁷⁴⁾	Japão	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+S1+cisplatina	Braço único	44	SG SLP TRO EA

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Daisuke Takahari, 2019 HIGHSOX⁽⁸¹⁾	Japão	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+ oxaliplatina+ S-1	Braço único	75	SG SLP TRO EA
Fernando Rivera, 2019 HERXO trial⁽⁹⁴⁾	Espanha	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+capecitabina+ oxaliplatina	Braço único	45	SG SLP TRO EA
Satoshi Yuki, 2020 KSCC/HGCSG/CCOG/ PerSeUS 1501B⁽⁷⁸⁾	Japão	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe +S-1 +oxaliplatina	Braço único	42	SG SLP TRO EA
Feng Wang, 2020⁽⁷⁹⁾	China	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha	Trastuzumabe+docetaxel+ capecitabina	Braço único	67	SG SLP TRO EA

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Q. Li, 2018⁽⁹³⁾	China	NRT Observacional Prospectivo Mundo real	Primeira Linha	Trastuzumabe isolado ou trastuzumabe+fluoropirimidina (5-fluorouracil, S-1 ou capecitabina) ou Trastuzumabe+ platina (cisplatina ou oxaliplatina) ou Trastuzumabe+taxano (docetaxel ou paclitaxel) ou Trastuzumabe+ irinotecano	Braço único	107	SG SLP TRO EA
Sung Yong Oh, 2019⁽⁹⁵⁾	Coreia	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Primeira Linha	Trastuzumabe +capecitabina +cisplatina ou Trastuzumabe +5-fluorouracil +cisplatina ou Trastuzumabe+ capecitabina + oxaliplatina ou Trastuzumabe +5-fluorouracil	Braço único	128	SG SLP TRO EA
Jun Ho Yi, 2016⁽⁸⁹⁾	Asia	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Primeira Linha	Trastuzumabe+capecitabina+ cisplatina ou Trastuzumabe+5-fluorouracil+ cisplatina ou Trastuzumabe+ outras quimioterapias	Braço único	168	SG SLP TRO

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Tae-Hwan Kim, 2021⁽⁹⁷⁾	Coreia	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Primeira Linha	Trastuzumabe+capecitabina ou Trastuzumabe+ fluorouracil+ cisplatina	Braço único	47	SG SLP TRO
Qian Li, 2016⁽⁸⁸⁾	China	NRT Observacional Prospectivo Cohort	Segunda Linha	Trastuzumabe +fluoropirimidina ou Trastuzumabe+ platina ou Trastuzumabe+ irinotecano ou Trastuzumabe+ taxano/ docetaxel	Fluoropirimidina ou Platina ou Irinotecano ou Docetaxel	59	SG SLP TRO EA
Juliette Palle, 2017⁽⁷⁶⁾	França	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Segunda Linha	Trastuzumabe+ irinotecano+leucovorim+ 5-fluorouracil ou Trastuzumabe+ taxano ou Trastuzumabe+ fluoropirimidina+platina	Irinotecano+ leucovorim+ 5-fluorouracil ou Taxano ou Fluoropirimidia+ platina	104	SG SLP TRO

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Yukita Narita, 2017 ⁽⁹¹⁾	Japão	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Segunda Linha	Trastuzumabe+ docetaxel+ paclitaxel+ irinotecano+ cisplatina	Docetaxel+ Paclitaxel+ Irinotecano+ Cisplatina	46	SG SLP TRO EA
Y Kuroka-wa, 2014 HERBIS-1 ⁽⁸⁴⁾	Japão	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Primeira Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe+cisplatina+ S-1	Braço único	54	SG SLP TRO EA

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Salah-Eddin Al-Batran, 2020 HerMES⁽⁸⁰⁾	Alemanha	NRT Observacional Prospectivo Mundo real	Primeira Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe+5-fluorouracil (+ outras quimioterapias) ou Trastuzumabe+ capecitabina +cisplatina (+outras quimioterapias) ou Trastuzumabe+ 5fluorouracil+ docetaxel+ oxaliplatina+ leucovorin ou Trastuzumabe+ 5-fluorouracil+ leucovorin ou Trastuzumabe+ capacetabina+ leucovorin ou Trastuzumabe+ 5-fluorouracil+ oxaliplatina+ leucovorin ou Trastuzumabe+ outras quimioterapias	Braço único	364	SG SLP TRO
Chan-Young Ock, 2015⁽⁸⁵⁾	Coreia	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Primeira Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe+ quimioterapias	Braço único	198	SG SLP TRO

continua

Tabela 2 - continuação Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Émilie Soularue, 2015⁽⁸⁷⁾	França	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Primeira Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe+oxaliplatina +5-fluoracil +leucovorina ou Trastuzumabe+ oxaliplatina+ capecitabina ou	Braço único	34	SG SLP TRO EA
Ilhan-Mutlu, 2018⁽⁹²⁾	Vienna (Austria)	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	Primeira Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe isolado ou Trastuzumabe+ capecitabina ou Trastuzumabe+ fluorouracil+ cisplatina ou Trastuzumabe+ docetaxel+ cisplatina+ 5-fluorouracil ou Trastuzumabe+ epirubicina+ oxaliplatina+ capecitabina ou Trastuzumabe+ 5-fluorouracil+ oxaliplatina ou Trastuzumabe+ 5-fluorouracil+ irinotecano	Braço único	33	SG SLP TRO

continua

Tabela 2 - conclusão Características de todos os estudos incluídos

Autor, Ano Acrônimo	Local	Desenho	Linha	Intervenção	Comparador	n	Desfecho
Kazuhi-ro Nishi-kawa, 2017 JFMC45-1102⁽⁷³⁾	Japão	NRT Intervencional Prospectivo fase 2	Segunda Linha e Linhas Subse- quentes	Trastuzumabe+paclitaxel	Braço único	47	SG SLP TRO EA
S.J. Merchant, 2020⁽⁹⁶⁾	Canada	NRT Observacional Retrospectivo Mundo real	NI	Trastuzumabe+capecitabina ou Trastuzumabe+ carboplatina ou Trastuzumabe+ cisplatina ou Trastuzumabe+ fluorouracil ou Trastuzumabe + outras quimioterapias	Braço único	476	SG

Legenda: EA: evento adverso; n: Número de participantes randomizados; NI: Não Informado; NRT: Non Randomized Trial - ensaios clínicos não randomizados; RCT: Randomized controlled Trial - ensaios clínicos randomizados e controlados; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva.

4.2.2 Características basais ensaios clínicos controlados e randomizados

As características dos RCT estão descritas na Tabela 3, os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando linhas de tratamento semelhantes: primeira linha; segunda linha; terceira linha e linhas subsequentes, respectivamente.

Dos sete RCT identificados, seis deles totalizam 1.100 participantes randomizados no grupo terapia alvo anti-HER2 associado ou não a quimioterapia citotóxica versus 923 participantes randomizados para o grupo quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10-13, 30).

Um estudo avaliou a associação de duas terapias alvo anti-HER2 (pertuzumabe + trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica em 388 participantes versus somente uma terapia alvo anti-HER2 associada à quimioterapia citotóxica em 392 participantes⁽²⁹⁾.

Em todos os estudos, mais de 70% da população foi masculina. Um estudo relatou a idade média (59,4 anos)⁽⁸⁾ e os demais estudos a idade mediana que ficou na faixa de 59 a 67 anos^(10-13, 29, 30).

A localização prevalente do tumor foi o CG, estando presente em mais de 80% dos participantes em todos os estudos. Seis dos sete estudos incluíram tanto a localização do tumor como CG quanto CJGE^(8, 11-13, 29, 30). Somente um estudo incluiu também câncer de esôfago⁽³⁰⁾.

A maioria dos estudos, definiu como critério de inclusão, a superexpressão de HER2 como IHQ 3+ ou IHQ2+ e FISH+^(11-13, 29). Dois estudos definiram como IHQ3+ ou FISH+^(8, 30) e somente um estudo definiu como somente FISH+⁽¹⁰⁾.

O tempo de seguimento variou entre os estudos, sendo no mínimo 10 meses e no máximo 23 meses, mediana. Um estudo⁽¹³⁾ não relatou o tempo de seguimento.

O primeiro estudo realizado foi o ToGA em 2010, trata-se de um RCT fase 3, aberto, que avaliou a terapia alvo anti HER-2 trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica composta por capecitabina mais cisplatina ou fluorouracil mais cisplatina versus quimioterapia citotóxica isolada composta por capecitabina mais cisplatina ou fluorouracil mais cisplatina. Foram incluídos participantes com adenocarcinoma

histologicamente confirmado, localmente avançado, recorrente ou metastático inoperável do estômago ou de junção gastroesofágica HER2 positivo definido como IHQ3+ ou FISH+, na primeira linha de tratamento. Foram randomizados 594 participantes da pesquisa, sendo 298 no grupo com trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica e 296 no grupo quimioterapia citotóxica isolada.

Como resultado avaliado nos 584 participantes da pesquisa incluídos nas análises, todos os desfechos de eficácia avaliados demonstraram diferença estatística a favor do trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada. A SG mediana definida como objetivo primário foi de 13,8 meses (IC 95% 12-16) no grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica comparado com 11,1 meses (IC 95% 10-13) no grupo de quimioterapia citotóxica isolada (HR 0,74; IC 95% 0,60-0,91; $p=0,0046$), correspondendo a 26% de redução na taxa de morte. Neste estudo, foi realizada uma análise exploratória de acordo com a avaliação da superexpressão de HER2, sugerindo que àqueles com alta expressão possuem uma melhor resposta na SG. Quatrocentos e quarenta e seis (446) participantes com alta expressão de HER2 (definido como IHQ3+ ou IHQ2+ e FISH+) apresentaram uma SG mediana de 16,0 meses no grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica versus 11,8 meses no grupo de quimioterapia citotóxica isolada (HR 0,65; IC 95% 0,51-0,83). Por outro lado, essa diferença não foi significativa para àqueles com baixa expressão (definido como IHQ0 ou IHQ1 e FISH+) em 131 participantes, com uma SG mediana de 10 meses no grupo do trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica versus 8,7 meses no grupo de quimioterapia citotóxica isolada (HR 1,07; IC 95% 0,70-1,62).

A SLP mediana foi de 6,7 meses (IC 95% 6-8) no grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica comparado com 5,5 meses (IC 95% 5-6) no grupo de quimioterapia citotóxica isolada (HR 0,71; IC 95% 0,59–0,85; $p=0,0002$). A TRO foi de 47% no grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica versus 35% no grupo de quimioterapia citotóxica isolada (OR 1,70; IC 95% 1,22–2,38; $p=0,0017$).

Não houve diferença entre os grupos na frequência de eventos adversos de grau 3 ou 4, exceto pela diarreia, reportada em 9% dos participantes no grupo do trastuzumabe mais quimioterapia versus 4% no grupo de quimioterapia isolada⁽⁸⁾.

Ainda na primeira linha de tratamento, em 2016 foi realizado um RCT denominado TRIO-013/LOGiC randomizado, duplo cego que avaliou a terapia anti-HER2 lapatinibe mais quimioterapia citotóxica composta por capecitabina mais oxaliplatina versus placebo mais quimioterapia citotóxica composta por capecitabina mais oxaliplatina. Foram incluídos participantes com adenocarcinoma irressecável do estômago, esôfago ou junção gastroesofágica HER2 positivo definido como FISH+ ou IHQ3+ ou hibridização cromogênica ou de prata in situ. Foram randomizados 545 participantes da pesquisa, sendo 272 para o grupo lapatinibe mais quimioterapia citotóxica e 273 no grupo placebo mais quimioterapia citotóxica.

Os resultados foram avaliados em 487 participantes da pesquisa, definido como participantes que tiveram status de HER2 positivo confirmado por um laboratório central. A SG mediana no grupo lapatinibe mais quimioterapia citotóxica foi de 12,2 meses (IC 95% 10,6-14,2) versus 10,5 meses (IC 95% 9,0-11,3) no grupo placebo mais quimioterapia citotóxica, sem diferença estatística significativa (HR 0,91; IC 95% 0,73-1,12; $p=,3492$). Nesse estudo também foi realizada uma análise exploratória em relação a expressão de HER2 na SG, no entanto, não foi demonstrada nenhuma diferença estatística. Quatrocentos e cinco (405) participantes foram avaliados no grupo com alta expressão de HER2 (definido como IHQ3+ ou IHQ2+ e FISH+) e apresentaram HR 0,86; IC 95% 0,68-1,09; $p=,2105$ e 81 com baixa expressão (definido como IHQ0 ou IHQ1 e FISH+) apresentaram HR 0,91; IC 95% 0,55-1,51; $p=,7082$.

Em relação a SLP mediana, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa, com 6,0 meses (IC 95% 5,6-7,0) no grupo lapatinibe mais quimioterapia citotóxica versus 5,4 meses (IC 95% 4,4-5,7) no grupo placebo mais quimioterapia citotóxica (HR 0,82; IC 95% 0,68-1,00; $p=,0381$).

Também foi observada uma diferença estatisticamente significativa na TRO, sendo 53% (IC 95% 46,4%-58,8%) no grupo lapatinibe mais quimioterapia citotóxica e 39% (IC 95% 32,9%-45,3%) no grupo placebo mais quimioterapia citotóxica (OR 1,76; IC 95% 1,23-2,52; $p=,0031$). Os dados de OR e IC foram calculados com base nas informações do estudo.

Sobre segurança avaliada em 537 participantes, no geral, mais participantes apresentaram EA grau 3 ou maior no grupo lapatinibe mais quimioterapia em relação ao grupo placebo mais quimioterapia, com destaque na diarreia, 12% versus 3%, respectivamente⁽³⁰⁾.

Em 2018 através do RCT, fase 3, cego, denominado JACOB foi avaliado a adição da terapia anti-HER2 pertuzumabe junto a também terapia anti-HER2 trastuzumabe, compondo assim, os seguintes grupos de tratamento no estudo: pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica composta por cisplatina mais capecitabina ou cisplatina mais 5-fluorouracil. E como grupo comparador placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica composta por cisplatina mais capecitabina ou cisplatina mais 5-fluorouracil. O estudo incluiu participantes com adenocarcinoma metastático do estômago, ou câncer da junção gastroesofágica HER2 positivo definido como somente alta expressão de HER2: IHC 3+ ou IHC2+/FISH+, na primeira linha de tratamento. Foram randomizados 780 participantes da pesquisa, sendo 388 no grupo pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica e 392 no grupo placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica. A adição do pertuzumabe ao tratamento com trastuzumabe, embora tenha fornecido uma SG numericamente maior em meses, não demonstrou diferença estatística significativa na comparação entre os tratamentos, SG mediana de 17,5 meses (IC 95% 16,2-19,3) no grupo pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica e 14,2 meses (IC 95% 12,9-15,5) no grupo placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica (HR 0,84; 95% IC 0,71-1,00; p=0,057).

Com relação à SLP mediana, a diferença encontrada foi estatisticamente significativa 8,5 meses (IC 95% 8,2-9,7) no grupo pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica versus 7,0 meses (IC 95% 6,4-8,2) no grupo placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica (HR 0,73; 95% IC 0,62-0,86; p=0,0001). Assim como a proporção de participantes que atingiram TRO foi maior e estatisticamente significativa no grupo pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica em relação ao grupo placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica 56,7% (IC 95% 51,3%–62,0%) versus 48,3% (IC 95% 43,0%–53,7%), respectivamente (OR 1,40; IC 95% 1,04-1,89; p=0,026). Em

relação à segurança, avaliada em 773 participantes, eventos adversos grau 3 a 5 ocorreram em 80% dos participantes no grupo de tratamento do pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia e em 73% no grupo de tratamento do placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia, sendo diarreia o EA mais frequente em ambos os grupos⁽²⁹⁾.

Na segunda linha de tratamento, o primeiro estudo realizado, em 2014, foi o TytAN, um RCT, de fase 3, aberto que avaliou o lapatinibe mais quimioterapia citotóxica de paclitaxel versus quimioterapia citotóxica isolada com paclitaxel. Foram incluídos participantes com câncer gástrico avançado, que tivessem progredido após um tratamento quimioterápico prévio, ou seja, segunda linha de tratamento e com HER2 positivo definido como FISH+. Nesse estudo foram randomizados 261 participantes, sendo 132 para o grupo de tratamento lapatinibe mais quimioterapia citotóxica e 129 no grupo de quimioterapia citotóxica isolada. Como resultado, os desfechos SG e SLP medianas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento: 11,0 meses (IC 95% 9,5-14,5) versus 8,9 meses (IC 95% 7,4-11,1) (HR 0,84; IC 95% 0,64-1,11; p=,1044) e 5,4 meses (IC 95% 3,9-5,7) versus 4,4 meses (IC 95% 3,7-5,6) (HR 0,85; IC 95% 0,63-1,13; p=,2441) nos grupos lapatinibe mais quimioterapia citotóxica e grupo quimioterapia citotóxica isolada, respectivamente. Assim como, as análises exploratórias, considerando alta e baixa expressão para HER2 na SG não demonstraram diferenças. Já a TRO apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento 27% (IC 95% 19,2%-34,9%) para o grupo de tratamento lapatinibe mais quimioterapia citotóxica e 9% (IC 95% 4,3%-14,7%) no grupo quimioterapia citotóxica isolada (OR 3,85; IC 95% 1,80-8,87; p=<,001). Sobre segurança, no geral, mais participantes apresentaram EA grau 3 ou maior no grupo lapatinibe mais quimioterapia em relação ao grupo quimioterapia isolada, com destaque na diarreia, 18% versus 2%, respectivamente⁽¹⁰⁾.

Ainda na segunda linha de tratamento, em 2017 foi realizado um RCT, fase 2/3, aberto, adaptativo denominado GATSBY. Como um estudo adaptativo fase 2/3, possuiu duas fases, uma para definição da dose (fase 2) e a outra para comprovação da eficácia e segurança da dose escolhida (fase 3). No presente trabalho, constam somente os resultados referente à fase 3. A terapia alvo anti-

HER2 avaliado foi o trastuzumabe entansina isolado versus quimioterapia citotóxica definida como docetaxel ou paclitaxel. Foram randomizados ao todo nesse estudo 412 pacientes, sendo 375 para os dois grupos de tratamento referente à fase 3 com 228 no grupo trastuzumabe entansina e 117 no grupo quimioterapia. Foram incluídos participantes com câncer gástrico HER2 positivo, definido como IHC 3+ ou IHC2+/FISH+ e que tivessem progredido durante ou após a terapia de primeira linha com uma combinação de pelo menos um agente de platina e uma fluoropirimidina administrados concomitantemente. Nesse estudo, nenhum desfecho de eficácia demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. SG mediana de 7,9 meses (IC 95% 6,7-9,5) versus 8,6 meses (IC 95% 7,1-11,2) (HR 1,15; IC 95% 0,87-1,51; $p=0,86$), SLP mediana de 2,7 meses (IC 95% 1,6-2,7) versus 2,9 meses (IC 95% 2,8-4,0) (HR 1,13; IC 95% 0,89-1,43; $p=0,31$) e TRO 20,6% versus 19,6% (OR 1,06; IC 95% 0,59-1,92; $p=0,8406$) no grupo trastuzumabe entansina e no grupo quimioterapia citotóxica, respectivamente. Os dados de OR e IC da TRO foram calculados com base nas informações do estudo.

Em relação aos EA grau 3 ou maior, participantes no grupo trastuzumabe entansina tiveram uma menor incidência 60% versus 70% em relação ao grupo quimioterapia citotóxica⁽¹¹⁾.

Em 2020 foi realizado um RCT fase 2, aberto, que avaliou a eficácia e segurança da terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica de paclitaxel versus a quimioterapia citotóxica paclitaxel isolada. Foram incluídos participantes com adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica refratário à terapia combinada de fluoropirimidina, platina e trastuzumabe, HER2+ definido como IHC 3+ ou IHC2+/FISH+, na segunda linha de tratamento. Foram randomizados 91 participantes da pesquisa, sendo 45 no grupo de tratamento do trastuzumabe (44 participantes incluídos nas análises) mais quimioterapia citotóxica e 46 no grupo quimioterapia citotóxica isolada (45 participantes entraram para análise). Nesse estudo, nenhum desfecho de eficácia demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. SG mediana de 10,2 meses (IC 95% 7,9-12,8) versus 10,0 meses (IC 95% 7,6-13,1) (HR 1,23; IC 95% 0,76-1,99; $p=,20$), SLP 3,7 meses (IC 95% 2,8-4,5) versus 3,2 meses (IC 95% 2,9-

3,5) (HR 0,91; IC 95% 0,67-1,22; p=,33) e TRO 33% (IC 95% 19,1%-50,2%) versus 32% (IC 95% 17,5%-48,7%) (OR 0,93; IC 95% 0,39- 2,24; p=1,0) no grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica e no grupo quimioterapia citotóxica isolada, respectivamente. Os dados de OR e IC da TRO foram calculados com base nas informações do estudo. Em relação à segurança, os EA foram semelhantes, com uma incidência um pouco maior no grupo trastuzumabe mais quimioterapia⁽¹²⁾.

Também em 2020 foi realizado um RCT fase 2, aberto que avaliou a terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe deruxtecana comparado com quimioterapia citotóxica com irotecano ou paclitaxel no tratamento de terceira e linhas subsequentes. Foram incluídos participantes com câncer gástrico ou gastroesofágico expressando HER2 definido como IHC 3+ ou IHC2+/FISH+, localmente avançado ou metastático que tivesse progredido após o participante ter recebido pelo menos dois regimes anteriores, que incluíam uma fluoropirimidina, um agente de platina e trastuzumabe. Foram randomizados 187 participantes da pesquisa, sendo 125 no grupo de tratamento do trastuzumabe deruxtecana e 62 no grupo de quimioterapia citotóxica. Neste estudo, todos os desfechos de eficácia resultaram em diferenças estatisticamente significante da terapia alvo anti-HER2 em relação à quimioterapia citotóxica. SG mediana de 12,5 meses (IC 95% 9,6-14,3) versus 8,4 meses (IC 95% 6,9-10,7) (HR 0,59; IC 95% 0,39-0,88; p= 0,01), SLP mediana de 5,6 meses (IC 95% 4,3-6,9) versus 3,5 meses (IC 95% 2,0-4,3) (HR 0,47; IC 95% 0,31-0,71) e TRO confirmada (que foi confirmada em uma avaliação de acompanhamento realizada pelo menos 4 semanas após a resposta inicial completa ou parcial ter sido observada) 43% (IC 95% 34%–52%) versus 12% (IC 95% 5%–24%) no grupo trastuzumabe deruxtecana versus quimioterapia citotóxica, respectivamente. Em relação à segurança, os eventos adversos mais comuns grau 3 ou superior foram neutropenia (em 51% do grupo trastuzumabe deruxtecana e 24% do grupo de escolha do médico), anemia (38% e 23%, respectivamente) e leucopenia (21% e 11%)⁽¹³⁾.

Tabela 3 - Características basais ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção (A)	n (A)	Comparador (B)	n (B)	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Bang, 2010 ToGA⁽⁸⁾	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ¹	294	Quimioterapia citotóxica ¹	290	Localmente avançada, recorrente ou metastática inoperável	M: 76% F: 24%	A: 59,4* B: 58,5*	CG: 82% CJGE: 18%	IHQ3+ ou FISH+	A: 18,6 B: 17,1
Hecht, 2016 TRIO-013/LOGiC⁽³⁰⁾	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ²	249	Placebo+ quimioterapia citotóxica ²	238	Inoperável	M: 75% F: 25%	A: 61** (19-86) B: 59,0** (27-84)	CG: 87% CJGE: 9% Câncer esôfago: 4%	FISH+ ou IHQ3+ ou hibridização cromogênica ou de prata in situ	23
Taber-nero, 2018 JACOB⁽²⁹⁾	Pertuzumabe+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	388	Placebo+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	392	Metastática	M: 79% F: 21%	A: 62** (54,5-69) B: 61** (54-68)	CG: 73% CJGE: 27%	IHQ 3+ ou IHQ2+/ FISH+	A: 24,4 B: 25

continua

Tabela 3 - conclusão Características basais ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção (A)	n (A)	Comparador (B)	n (B)	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Satoh, 2014 TyTAN (10)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ⁴	132	Quimioterapia citotóxica ⁴	129	Progressiva	M: 79% F: 21 %	A: 61** (32-79) B: 62** (22-80)	CG: 100%	FISH+	12
Thuss-Patience, 2017 GATSBY (11)	Trastuzumabe entansina	228	Quimioterapia citotóxica ⁵	117	Avançada e progressiva	M: 79% F: 21%	A:62** (19-79) GB: 61** (27-80)	CG: 68% CJGE: 32%	IHQ 3+ ou IHQ2+/ FISH+	A: 17,5 B: 15,4
Makiyama, 2020 WJOG711 2G (T-ACT Study) ⁽¹²⁾	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ⁶	45	Quimioterapia citotóxica ⁶	44	Progressiva	M: 80% F: 20%	A: 65** (50-89) GB: 67** (33-81)	CG: 88% CJGE: 12%	IHQ 3+ ou IHQ2+/ FISH+	10
Shitara, 2020 DESTINY-Gastric01 (13)	Trastuzumabe deruxtecana	125	Quimioterapia citotóxica ⁷	62	Localmente avançada ou metastática progressiva	M: 76% F: 24%	A: 65** (34-82) B: 66** (28-82)	CG: 87% CJGE: 13%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	NI

Legenda: ¹capecitabina+cisplatina ou fluorouracil+cisplatina; ²capecitabina+oxaliplatina; ³cisplatina+ capecitabina ou cisplatina+5-fluorouracil; ⁴paclitaxel; ⁵docetaxel ou paclitaxel; ⁶paclitaxel; ⁷irotecano ou paclitaxel; [◇]: de acordo com critério de inclusão; * média; ** mediana; A: grupo A intervenção; B: grupo B comparador; CG: câncer gástrico; CJGE: câncer de junção gastroesofágica; F: feminino; FISH: Fluorescência In Situ; IC: intervalo de confiança; IHQ: imunohistoquímica; M: masculino; N: número de participantes incluídos na análise,

4.2.3 Características basais ensaios clínicos não randomizados

As características dos NRT estão descritas na Tabela 4, os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando desenho do estudo e linhas de tratamento semelhantes: primeira linha; segunda linha; primeira linha e linhas subsequentes e por fim, segunda linha e linhas subsequentes de tratamento, respectivamente.

Dos 23 NRT identificados, totalizam 2.008 participantes da pesquisa. A Terapia alvo molecular anti-HER2 presente em todos os 23 estudos é o trastuzumabe.

Em todos os estudos, mais de 65% da população foi masculina. A idade mediana foi de 57 a 71 anos, considerando 20 estudos^(73-81, 84-87, 89-91, 94-96). Em dois estudos, a idade foi relatada como < 65 anos (53,3%); ≥ 65 anos (47,6%)⁽⁹³⁾ e < 70 anos (79%); ≥ 70 anos (21%)⁽⁹⁷⁾ e um estudo não informou a idade no grupo total, somente por grupo de tratamento⁽⁸⁸⁾.

Cinco estudos incluíram somente CG^{(73),(78, 91, 93, 97)}. Quatro estudos incluíram tanto CG quanto CJGE no entanto, não foi informado o número de participantes incluído em cada topografia^(75, 77, 84, 95). E por fim, 14 estudos incluíram tanto CG quanto CJGE, sendo que na maioria deles a maior prevalência foi de câncer gástrico presente em mais de 52% dos participantes como reportado nos estudos^(74, 79-81, 85, 86, 88-90, 94, 96).

A maioria dos estudos, 22 de 23 definiu a superexpressão de HER2 como IHQ 3+ ou IHQ2+ e FISH+^(73-81, 84, 86-97). Um estudo definiu como IHQ3+ ou FISH+⁽⁸⁵⁾.

O tempo de seguimento variou entre os estudos, sendo no mínimo 12 meses e no máximo 32,9 meses (mediana). Quatro estudos não relataram o tempo de seguimento^(73, 92, 95, 96).

Tabela 4 - Características basais ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção	n	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (mediana anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Min-Hee Ryu, 2015 (77)	Intervencional, prospectivo, fase 2 Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹	55	Avançada, metastática, inoperável	M: 66% F: 33%	57 (29-74)	NI	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	13,8
Clarinda Chua, 2015 (86)	Intervencional, prospectivo, fase 2 Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ²	30	Avançada	M: 73,3% F: 26,7%	61,9 (43,5-79,8)	CG: 96,7% CJGE: 3,3%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	8,5
Jifang Gong, 2016 (90)	Intervencional, prospectivo, fase 2 Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ³	51	Metastática, inoperável	M: 70,6% F: 29,4%	57 (27-78)	CG: 64,7% CJGE: 35,3%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	28,6
Yutaka Kimura, 2018 (75)	Intervencional, prospectivo, fase 2 Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ⁴	49	Inoperável ou recorrente	M: 73,5% F: 26,5%	71 (65-85)	NI	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	10,6

continua

Tabela 4 - continuação Características basais ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção	n	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (mediana anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Yuji Miura, 2018 (74)	Intervencional, prospectivo, fase 2	Trastuzumabe + quimioterapia ⁵	44	Recorrente, inoperável	M: 77,3% F: 22,7%	64,5 (31-77)	CG: 84,1% CJGE: 15,9%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	19,3
	Braço único								
Daisuke Takahari, 2019 (81)	Intervencional, prospectivo, fase 2	Trastuzumabe + quimioterapia ⁶	75	Avançada	M: 78,7% F: 21,3%	64 (21-75)	CG: 85,3% CJGE: 14,7%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	15,6
	Braço único								
Fernando Rivera, 2019 (94)	Intervencional, prospectivo, fase 2	Trastuzumabe + quimioterapia ⁷	45	Inoperável, avançada, recorrente e/ou metastática	M: 82% F: 18%	65 (44-80)	CG: 69% CJGE: 31%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	13,8
	Braço único								
Satoshi Yuki, 2020 (78)	Intervencional, prospectivo, fase 2	Trastuzumabe + quimioterapia ⁸	39	Metastática ou recorrente	M: 79,5% F: 20,5%	66 (44-79)	CG: 100%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	22,4
	Braço único								
Feng Wang, 2020 (79)	Intervencional, prospectivo, fase 2	Trastuzumabe + quimioterapia ⁹	64	Inoperável, avançada, metastática ou recorrente	M: 73,4% F: 26,6%	58 (19-76)	CG: 82,8% CJGE: 17,2%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	14,5
	Braço único								

continua

Tabela 4 - continuação Características basais ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção	n	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (mediana anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Q. Li, 2018 (93)	Observacional, prospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia ¹⁰	107	Avançada, inoperável	M: 76,64% F: 23,36%	NI	CG: 100%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	14
Sung Yong Oh, 2019 (95)	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹¹	128	Recorrente ou metastática	M: 80,5% F: 19,5%	63 (20-87)	NI	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	NI
Jun Ho Yi, 2016 (89)	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹²	168	Inoperável, metastática	M: 70,2% F: 29,8%	60 (27- 85)	CG: 95,8% CJGE: 7,2%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	32,9
Tae-Hwan Kim, 2021 (97)	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹³	47	Avançada	M: 81% F: 19%	NI	CG: 100%	IHQ3+ ou IHQ2+/ FISH+	18,8

continua

Tabela 4 – continuação Características basais ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção	n	Comparador	n	Status doença ^o	Sexo (%)	Idade (mediana anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Qian Li, 2016 (88)	Observacional, prospectivo, Cohort	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁴	32	Quimioterapia ¹⁴	27	Avançada	M: 78% F: 22%	NI	CG: 66% CJGE: 34%	IHQ3+ ou IHC2+ /FISH+	7,6
Juliette Palle, 2017 (76)	Observacional, retrospectivo Mundo real	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁵	39	Quimioterapia ¹⁵	65	Avançada	M: 78,8% F: 21,2%	60,8 (17,3- 80,3)	CG: 45,2% CJGE: 54,8%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	25,9
Yukiya Narita, 2017 (91)	Observacional, retrospectivo Mundo real	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁶	26	Quimioterapia ¹⁶	20	Inoperável	M: 76% F: 24%	62 (29- 86)	CG: 100%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	8,7

continua

Tabela 4 - continuação Características basais ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção	n	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (mediana anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Y Kurokawa, 2014⁽⁸⁴⁾	Intervencional, prospectivo, fase 2 Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁷	54	Inoperável	M: 78% F: 22%	66 (34-75)	NI	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	13,5
Salah-Eddin Al-Batran, 2020⁽⁸⁰⁾	Observacional, prospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁸	364	Metastática	M: 74,5% F: 25,5%	66 (25-90)	CG: 52% CJGE: 48%	IHQ3+ ou IHC2+ /FISH+	12
Chan-Young Ock, 2015⁽⁸⁵⁾	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁹	198	Recorrente, metastática	M: 84,3% F: 15,7%	63 (31-85)	CG: 90,9% CJGE: 9,1%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	27,3
Émilie Soularue, 2015⁽⁸⁷⁾	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ²⁰	34	Metastática	M: 79% F: 21%	63 (30-82)	CG: 29% CJGE: 71%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	14,7
Ilhan-Mutlu, 2018⁽⁹²⁾	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia ²¹	33	Metastática	M: 79% F: 21%	57 (30-74)	CG: 33% CJGE: 67%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	NI

continua

Tabela 4 - conclusão Características basais ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Desenho do estudo	Intervenção	n	Status doença [◇]	Sexo (%)	Idade (mediana anos;IC)	Localização tumor (%)	HER2	Seguimento (mediano meses)
Kazuhiro Nishikawa, 2016 (73)	Intervencional, prospectivo, fase 2 Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ²²	47	Inoperável, Avançada, recorrente	M: 80% F: 20%	69 (32-89)	CG: 100%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	NI
S.J. Merchant, 2020 (96)	Observacional, retrospectivo, Mundo real Braço único	Trastuzumabe + quimioterapia ²³	476	Avançada, irressecável ou metastática	M: 78% F: 22%	62	CG: 65% CJGE: 35%	IHQ3+ ou IHQ2+ /FISH+	NI

Legenda: 1: capecitabina+oxaliplatina; 2: cisplatina+S-1; 3: oxaliplatina+capecitabina; 4: S-1; 5: S-1 + Cisplatina; 6: oxaliplatina + S-1; 7: Capecitabina + Oxaliplatina; 8: S-1 + Oxaliplatina; 9: docetaxel+capecitabina; 10: fluoropirimidina (5-FU, S1 ou capecitabina) ou platina (cisplatina ou oxaliplatina) ou taxano (docetaxel ou paclitaxel) ou irinotecano; 11: capecitabina + cisplatina ou 5-fluorouracil + cisplatina ou capecitabina + Oxaliplatina ou 5-fluorouracil; 12: capecitabina+cisplatina ou 5-fluoracil+cisplatina ou outras quimioterapias; 13: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina; 14: fluoropirimidina ou platina ou irinotecano ou taxano / docetaxel; 15: irinotecano+ leucovorim+5-fluorouracil ou taxano ou fluoropirimidina+platina; 16: docetaxel+paclitaxel+irinotecano+cisplatina; 17: cisplatina+S-1; 18: 5-fluorouracil (+ outras drogas) ou capecitabina+cisplatina (+ outras drogas) ou 5-fluorouracil+docetaxel+oxaliplatina+leucovorin ou 5-fluorouracil+leucovorin ou capecitabina+leucovorin ou 5-fluorouracil+oxaliplatina+leucovorin ou outras combinações; 19: NI; 20: oxaliplatina+5-fluoracil+leucovorina ou oxaliplatina+capecitabina; 21: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina ou docetaxel+cisplatina+5-fluorouracil ou epirrubicina+oxaliplatina+capecitabina ou 5-fluorouracil+oxaliplatina ou 5-fluorouracil+irinotecano; 22: paclitaxel; 23: capecitabina ou carboplatina ou cisplatina ou fluorouracil ou outras combinações; [◇]: de acordo com critério de inclusão; * CG: câncer gástrico; CJGE: câncer de junção gastroesofágica; F: feminino; FISH: Fluorescência In Situ; IC: intervalo de confiança; IHQ: imuno-histoquímica; M: masculino; N: número de participantes incluídos na análise; NI: não informado.

4.2.4 Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos randomizados e controlados

Os sete RCT apresentaram a avaliação de SG e SLP^(8, 10-13, 30).

Seis estudos possuem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não à quimioterapia citotóxica, comparada com quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10-13, 30). Destes, dois estudos demonstraram uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo com terapia alvo anti-HER2 isolada ou associada à quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada na SG^{(8),(13)} e quatro estudos na SLP^(8, 13, 29, 30).

Um RCT possui como intervenção duas terapias alvos anti-HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associadas à quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica⁽²⁹⁾. Nesse estudo houve uma diferença estatisticamente significativa, favorável ao grupo com duas terapias alvo anti-HER2 mais quimioterapia em relação à uma terapia alvo anti-HER2 mais quimioterapia isolada somente na SLP⁽²⁹⁾.

A presença de placebo no grupo comparador em alguns estudos possuiu o objetivo de garantir o cegamento do estudo.

Na Tabela 5 qualitativa abaixo os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando as linhas de tratamento semelhantes: primeira linha; segunda linha; terceira linha e linhas subsequentes, respectivamente.

Tabela 5 - Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Global Alta expressão HER2* Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Global Baixa expressão HER2** Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Livre de progressão Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p
Bang, 2010 ToGA (8)	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ¹	Quimioterapia citotóxica ¹	584	Primeira Linha	13,8 (12-16) vs 11,1 (10-13) 0,74 (0,60-0,91) p=0,0046	16,0 (15-19) vs 11,8 (10-13) 0,65 (0,51-0,83) NI ^I	10,0 vs 8,7 1,07 (0,70-1,62) NI ^{II}	6,7 (6-8) vs 5,5 (5-6) 0,71 (0,59-0,85) p=0,0002
Hecht, 2016 TRIO-013/LOGiC (30)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ²	Placebo+ quimioterapia citotóxica ²	487	Primeira Linha	12,2 (10,6-14,2) vs 10,5 (9,0-11,3) 0,91 (0,73-1,12) p=,3492	0,86 (0,68-1,09) p=,2105 ^{III}	0,91 (0,55-1,51) p=,7082 ^{IV}	6,0 (5,6-7,0) vs 5,4 (4,4-5,7) 0,82 (0,68-1,00) p=,0381
Taber- nero, 2018 JACOB (29)	Pertuzumabe+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	Placebo+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	780	Primeira Linha	17,5 (16,2-19,3) vs 14,2 (12,9-15,5) 0,84 (0,71-1,00) p=0,057	NA	NA	8,5 (8,2-9,7) vs 7,0 (6,4-8,2) 0,73 (0,62-0,86) p=0,0001

continua

Tabela 5 – continuação Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Global Alta expressão HER2* Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Global Baixa expressão HER2** Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Livre de progressão Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p
Satoh, 2014 TyTAN⁽¹⁰⁾	Lapatinibe+ Quimioterapia citotóxica ⁴	Quimioterapia citotóxica ⁴	261	Segunda Linha	11,0 (9,5-14,5) vs 8,9 (7,4-11,1) 0,84 (0,64-1,11) p=0,1044	10,2 (6,0-14,1) vs 10,7 (5,7-17,9) 0,88 (0,36-2,19) p=,7825 ^V	9,7 (7,4-15,3) vs 8,1 (5,8-15,5) 1,07 (0,63-1,81) p=,8016	5,4 (3,9-5,7) vs 4,4 (3,7-5,6) 0,85 (0,63-1,13) p=0,2441
Thus Patien-ce, 2017 GATSBY⁽¹¹⁾	Trastuzumabe entansina	Quimioterapia citotóxica ⁵	345	Segunda Linha	7,9 (6,7-9,5) vs 8,6 (7,1-11,2) 1,15 (0,87-1,51) p=0,86	14,0 (9,6-16,7) vs 7,6 (6,8-10,8) 0,59 (0,37-0,93) p=,0176 ^{VI}	NA NA	2,7 (1,6-2,7) vs 2,9 (2,8-4,0) 1,13 (0,89-1,43) p=0,31

continua

Tabela 5 – conclusão Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Global Alta expressão HER2* Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Global Baixa expressão HER2** Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p	Sobrevida Livre de progressão Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p
Makiyama, 2020 WJOG7112G (T-ACT Study)⁽¹²⁾	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ⁶	Quimioterapia citotóxica ⁶	89	Segunda Linha	10,2 (7,9-12,8) vs 10,0 (7,6-13,1) 1,23 (0,76-1,99) p=,20	NA	NA	3,7 (2,8-4,5) vs 3,2 (2,9-3,5) 0,91 (0,67-1,22) p=,33
Shitara, 2020 DESTINY-Gastric01 ⁽¹³⁾	Trastuzumabe deruxtecana	Quimioterapia citotóxica ⁷	187	Terceira Linha e Linhas Subsequentes	12,5 (9,6-14,3) vs 8,4 (6,9-10,7) 0,59 (0,39-0,88) p=0,01	NA	NA	5,6 (4,3-6,9) vs 3,5 (2,0-4,3) 0,47 (0,31-0,71) NI

Legenda: ¹capecitabina+cisplatina ou fluorouracil+cisplatina; ²capecitabina+oxaliplatina; ³cisplatina+ capecitabina ou cisplatina+5-fluorouracil; ⁴paclitaxel; ⁵docetaxel ou paclitaxel; ⁶paclitaxel; ⁷irotecano ou paclitaxel; *Alta expressão HER2: IHQ 3+ ou IHQ2+/FISH+; **Baixa expressão de HER2: IHQ0+ ou IHQ1+ e FISH+; I: subanálise realizada em 446 participantes; II: subanálise realizada em 131 participantes; III: subanálise realizada em 405 participante; IV: subanálise realizada em 81 participantes; V Subanálise realizada em 23 participantes, definida como IQH2+/FISH+; VI Subanálise realizada em 101 participantes, definida como IQH3+/FISH+; HR: Hazard Ratio; n: número de participantes incluídos na análise de SG e SLP; NA: não aplicável; NI: não informado; IC: intervalo de confiança; vs: versus,

4.2.5 Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados

Os 23 NRT apresentaram a avaliação de SG e apenas um NRT não apresentou a avaliação de SLP⁽⁹⁶⁾.

Todos os estudos possuem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe associada à quimioterapia citotóxica.

Somente três estudos clínicos foram comparativos e tiveram como grupo intervenção trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada, na segunda linha de tratamento^(76, 88, 91). Destes, um estudo demonstrou uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada na SG⁽⁷⁶⁾. Dois dos três estudos demonstraram uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada na SLP^{(88) (76)}.

Na tabela 6 os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando desenho de estudo e linhas de tratamento semelhantes: primeira linha e linhas subsequentes e por fim, segunda linha e linhas subsequentes de tratamento, respectivamente.

Tabela 6 - Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção meses (IC 95%)	Sobrevida Livre de progressão Intervenção meses (IC 95%)
Min-Hee Ryu, 2015 (77)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹	55	Primeira linha	21,0 (6,4–35,7)	9,8 (7,0–12,6)
Clarinda Chua, 2015 (86)	Trastuzumabe + quimioterapia ²	30	Primeira linha	14,6 (9,7–26,8)	7,4 (5,5–11,0)
Jifang Gong, 2016 (90)	Trastuzumabe + quimioterapia ³	51	Primeira linha	19,5 (15,5–26)	9,2 (6,5–11,6)
Yutaka Kimura, 2018 (75)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁴	49	Primeira linha	15,8 (9,2–20,4)	5,1 (3,8–5,6)
Yuji Miura, 2018 (74)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁵	44	Primeira linha	16,5 (14,3–21,6)	5,9 (5,0–9,3)
Daisuke Takahari, 2019 (81)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁶	75	Primeira linha	18,1 (15,6–26,5)	8,8 (7,4–12,2)
Fernando Rivera, 2019 (94)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁷	45	Primeira linha	13,8 (10,1–17,4)	7,1 (5,5–8,7)

continua

Tabela 6 – continuação Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção	Sobrevida Livre de progressão Intervenção
Satoshi Yuki, 2020 (78)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁸	39	Primeira linha	27,6 (15,6–NI)	7,0 (5,5–14,1)
Feng Wang, 2020 (79)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁹	64	Primeira linha	20,9 (15,1–33,0)	8,1 (5,6–12,8)
Q. Li, 2018 (93)	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia ¹⁰	107	Primeira linha	16,0 (13,2–18,8)	7,7 (6,5–8,9)
Sung Yong Oh, 2019 (95)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹¹	128	Primeira linha	14,8 (11,9–17,7)	11,6 (7,5–15,7)
Jun Ho Yi, 2016 (89)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹²	168	Primeira linha	18,5 (16,4–50,6)	10,2 (8,8–11,6)
Tae-Hwan Kim, 2021 (97)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹³	47	Primeira linha	12,8 (NI)	6,9 (NI)

continua

Tabela 6 – continuação Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) P	Sobrevida Livre de progressão Intervenção x comparador Mediana meses (IC 95%) HR (IC 95%) p
Qian Li, 2016 (88)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁴	Quimioterapia ¹⁴	59	Segunda Linha	10,5 (8,07-12,9) vs 6,5 (3,9-9,1) NI p=0,172	3,1 (1,3-4,8) vs 2,0 (1,7-3,3) NI P=0,008
Juliette Palle, 2017 (76)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁵	Quimioterapia ¹⁵	104	Segunda Linha	12,6 (5,5-18,5) vs 6,1 (4,8-8,3) 0,44 (0,27-0,73) p=0,001	4,4 (2,4-5,6) vs 2,3 (2,0-3,0) 0,51 (0,33-0,79) p=0,002
Yukiya Narita, 2017 (91)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁶	Quimioterapia ¹⁶	46	Segunda Linha	10,8 (NI) vs 9,5 (NI) 1,06 (0,52-2,16) P=0,88	4,0 (NI) vs 2,3 (NI) 0,63 (0,34-1,17) p=0,14

continua

Tabela 6 – conclusão Sobrevida global e sobrevida livre de progressão ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Linha tratamento	Sobrevida Global Intervenção	Sobrevida Livre de progressão Intervenção
Y Kurokawa, 2014⁽⁸⁴⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁷	53	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	16,0 (13,3–NI)	7,8 (6,0–8,8)
Salah-Eddin Al-Batran, 2020⁽⁸⁰⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁸	364	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	14,1 (12,3-15,5)	7,9 (7,1-8,7)
Chan-Young Ock, 2015⁽⁸⁵⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁹	198	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	26,9 (19,2–33,9)	9 (7–10,7)
Émilie Soularue, 2015⁽⁸⁷⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ²⁰	34	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	17,3 (13,5–32,3)	9,0 (5,6–12)
Ilhan-Mutlu, 2018⁽⁹²⁾	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia ²¹	33	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	21 (10,6–31,3)	11 (7,8–14,1)
Kazuhiro Nishikawa, 2016⁽⁷³⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ²²	46	Segunda Linha e Linhas Subsequentes	17,1 (13,5–18,6)	5,1 (3,8–6,5)
S,J, Merchant, 2020⁽⁹⁶⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ²³	476	NI	9,3 (NI)	NI

Legenda: 1: capacetabina+oxaliplatina; 2: cisplatina+S-1; 3: oxaliplatina+capecitabina; 4: S-1; 5: S-1 + Cisplatina; 6: oxaliplatina + S-1; 7: Capecitabina + Oxaliplatina; 8: S-1 + Oxaliplatina; 9: docetaxel+capecitabina; 10: fluoropirimidina (5-FU, S1 ou capecitabina) ou platina (cisplatina ou oxaliplatina) ou taxano (docetaxel ou paclitaxel) ou irinotecano; 11: capecitabina + cisplatina ou 5-fluorouracil + cisplatina ou capecitabina + Oxaliplatina ou 5-fluorouracil; 12: capecitabina+cisplatina ou 5-fluoracil+cisplatina ou outras quimioterapias; 13: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina; 14: fluoropirimidina ou platina ou irinotecano ou taxano / docetaxel; 15: irinotecano+ leucovorim+5-fluorouracil ou taxano ou fluoropirimidina+platina; 16: docetaxel+paclitaxel+irinotecano+cisplatina; 17: cisplatina+S-1; 18: 5-fluorouracil (+ outras drogas) ou capecitabina+cisplatina (+ outras drogas) ou 5 fluorouracil+docetaxel+oxaliplatina+leucovorin ou 5-fluorouracil+leucovorin ou capacetabina+leucovorin ou 5-fluorouracil+oxaliplatina+leucovorin ou outras combinações; 19: NI; 20: oxaliplatina+5-fluoracil+leucovorina ou oxaliplatina+capecitabina; 21: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina ou docetaxel+cisplatina+5-fluorouracil ou epirrubicina+oxaliplatina+capecitabina ou 5-fluorouracil+oxaliplatina ou 5-fluorouracil+irinotecano; 22: paclitaxel; 23: capecitabina ou carboplatina ou cisplatina ou fluorouracil ou outras combinações; n: número de participantes incluídos na análise; NA: não aplicável; NI: não informado; HR: Hazzard Ratio; IC: intervalo de confiança; vs: versus.

4.2.6 Taxa de resposta objetiva ensaios clínicos randomizados e controlados

Os sete RCT apresentaram a avaliação de TRO^(7, 9-12, 29). Destes, quatro estudos não apresentavam o dado de OR e ele foi calculado com base nas informações disponíveis no artigo (número de participantes com RC ou RP e número de participantes que compuseram a análise)^(11-13, 30).

Seis RCT possuem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica, comparada com quimioterapia citotóxica^(7, 9-12, 29). Destes, quatro estudos demonstraram uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo com terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10, 13, 30).

Um RCT possui como intervenção duas terapias alvos HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica⁽²⁸⁾. Nesse estudo houve uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo com duas terapias alvo anti-HER2 mais quimioterapia em relação à uma terapia alvo anti-HER2 mais quimioterapia citotóxica⁽²⁸⁾.

A presença de placebo no grupo comparador em alguns estudos possuiu o objetivo de garantir o cegamento do estudo.

Na tabela 7 os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando as linhas de tratamento semelhantes: primeira linha; segunda linha; terceira linha e linhas subsequentes, respectivamente.

Tabela 7 - Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Linha tratamento	Taxa de Resposta Objetiva Intervenção x comparador % (IC 95%) OR (IC 95%) P
Bang, 2010 ToGA (8)	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ¹	Quimioterapia citotóxica ¹	584	Primeira Linha	47% (NI) vs 35% (NI) 1,70 (1,22-2,38) p=0,0017
Hecht, 2016 TRIO-013/ LOGiC (30)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ²	Placebo+ quimioterapia citotóxica ²	487	Primeira Linha	53% (46,4%-58,8%) vs 39% (32,9%-45,3%) 1,76 (1,23-2,52) p=0,0031
Taberner, 2018 JACOB (29)	Pertuzumabe+ trastuzumabe+qu imioterapia citotóxica ³	Placebo+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	703	Primeira Linha	56,7% (51,3%-62,0%) vs 48,3% (43,0%-53,7%) 1,40 (1,04-1,89) p=0,026
Satoh, 2014 TyTAN (10)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ⁴	Quimioterapia citotóxica ⁴	261	Segunda Linha	27% (19,2%-34,9%) vs 9% (4,3%-14,7%) 3,85 (1,80-8,87) p=<0,001
Thuss Patience, 2017 GATSBY (11)	Trastuzumabe entansina	Quimioterapia citotóxica ⁵	306	Segunda Linha	20,6% vs 19,6% 1,06 (0,59-1,92) p=0,8406
Makiyama, 2020 WJOG7112G (T-ACT Study) ⁽¹²⁾	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ⁶	Quimioterapia citotóxica ⁶	89	Segunda Linha	33% (19,1%-50,2%) vs 32% (17,5%-48,7%) 0,93 (0,39-2,24) p=1,0
Shitara, 2020 DESTINY- Gastric01 (13)	Trastuzumabe deruxtecana	Quimioterapia citotóxica ⁷	175	Terceira Linha e Linhas Subse- quentes	43% (34%-52%) vs 12% (5%-24%) 5,25 (2,23-12,28) NI

Legenda: ¹capecitabina+cisplatina ou fluorouracil+cisplatina; ²capecitabina+oxaliplatina; ³cisplatina+ capecitabina ou cisplatina+5-fluorouracil; ⁴paclitaxel; ⁵docetaxel ou paclitaxel; ⁶paclitaxel; ⁷irotecano ou paclitaxel; NI: número de participantes incluídos na análise; NI: não informado; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; vs: versus.

4.2.7 Taxa de resposta objetiva ensaios clínicos não randomizados

Dos 23 NRT, apenas um estudo não apresentou a avaliação de taxa de resposta objetiva⁽⁹⁶⁾.

Todos os estudos possuem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe associada à quimioterapia citotóxica.

Somente três estudos clínicos foram comparativos e tiveram como grupo intervenção trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada, na segunda linha de tratamento^(76, 88, 91). Dois artigos forneceram dados sobre significância estatística, sendo a diferença entre os grupos considerada não estatisticamente significativa ($p=0,08$ e $p=1,00$)^(76, 91).

Na tabela 8 os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando desenho de estudo e linhas de tratamento semelhantes: primeira linha e linhas subsequentes e por fim, segunda linha e linhas subsequentes de tratamento, respectivamente.

Tabela 8 - Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Linha tratamento	Taxa de Resposta Objetiva Intervenção % (IC 95%)
Min-Hee Ryu, 2015 (77)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹	55	Primeira linha	68% (54%–80%)
Clarinda Chua, 2015 (86)	Trastuzumabe + quimioterapia ²	30	Primeira linha	53,3% (34,3%–71,7%)
Jifang Gong, 2016 (90)	Trastuzumabe + quimioterapia ³	51	Primeira linha	66,7%
Yutaka Kimura, 2018 (75)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁴	49	Primeira linha	40,8% (27,1%–54,6%)
Yuji Miura, 2018 (74)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁵	44	Primeira linha	61,4% (45,5%–75,6%)
Daisuke Takahari, 2019 (81)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁶	75	Primeira linha	70,7% (59,0%–80,6%)
Fernando Rivera, 2019 (94)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁷	45	Primeira linha	46,7% (31,9%–62,0%)
Satoshi Yuki, 2020 (78)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁸	39	Primeira linha	82,1% (70%–90%)
Feng Wang, 2020 (79)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁹	59	Primeira linha	67,8% (0,54%-0,79%)

continua

Tabela 8 – continuação Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Linha tratamento	Taxa de Resposta Objetiva Intervenção % (IC 95%)
Q, Li, 2018 (93)	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia 10	107	Primeira linha	58,9% (NI)
Sung Yong Oh, 2019 (95)	Trastuzumabe + quimioterapia 11	128	Primeira linha	62,5% (NI)
Jun Ho Yi, 2016 (89)	Trastuzumabe + quimioterapia 12	168	Primeira linha	50,6% (NI)
Tae-Hwan Kim, 2021 (97)	Trastuzumabe + quimioterapia 13	39	Primeira linha	64% (NI)

continua

Tabela 8 – continuação Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Linha tratamento	Taxa de Resposta Objetiva Intervenção x comparador % (IC 95%) p
Qian Li, 2016 (88)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁴	Quimioterapia ¹⁴	59	Segunda linha	9,3% vs 3,7%
Juliette Palle, 2017 (76)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁵	Quimioterapia ¹⁵	104	Segunda linha	16,7% vs 5,4% p=0,08
Yukiya Narita, 2017 (91)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁶	Quimioterapia ¹⁶	41	Segunda linha	13,6% vs 15,8% p=1,00

continua

Tabela 8 – conclusão Taxa de Resposta Objetiva ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Linha tratamento	Taxa de Resposta Objetiva Intervenção % (IC 95%)
Y Kurokawa, 2014 ⁽⁸⁴⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁷	53	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	68% (54%–80%)
Salah-Eddin Al-Batran, 2020 ⁽⁸⁰⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁸	364	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	43,4% (38%-49%)
Chan-Young Ock, 2015 ⁽⁸⁵⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁹	186	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	60,7%
Émilie Soularue, 2015 ⁽⁸⁷⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ²⁰	34	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	41% (25%–56%)
Ilhan-Mutlu, 2018 ⁽⁹²⁾	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia ²¹	33	Primeira Linha e Linhas Subsequentes	18%
Kazuhiro Nishikawa, 2016 ⁽⁷³⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ²²	47	Segunda Linha e Linhas Subsequentes	37% (23%-52%)
S,J, Merchant, 2020 ⁽⁹⁶⁾	Trastuzumabe + quimioterapia ²³	476	NI	NI

Legenda: 1: capecitabina+oxaliplatina; 2: cisplatina+S-1; 3: oxaliplatina+capecitabina; 4: S-1; 5: S-1 + Cisplatina; 6: oxaliplatina + S-1; 7: Capecitabina + Oxaliplatina; 8: S-1 + Oxaliplatina; 9: docetaxel+capecitabina; 10: fluoropirimidina (5-FU, S1 ou capecitabina) ou platina (cisplatina ou oxaliplatina) ou taxano (docetaxel ou paclitaxel) ou irinotecano; 11: capecitabina + cisplatina ou 5-fluorouracil + cisplatina ou capecitabina + Oxaliplatina ou 5-fluorouracil; 12: capecitabina+cisplatina ou 5-fluoracil+cisplatina ou outras quimioterapias; 13: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina; 14: fluoropirimidina ou platina ou irinotecano ou taxano / docetaxel; 15: irinotecano+ leucovorim+5-fluorouracil ou taxano ou fluoropirimidina+platina; 16: docetaxel+paclitaxel+irinotecano+cisplatina; 17: cisplatina+S-1; 18: 5-fluorouracil (+ outras drogas) ou capecitabina+cisplatina (+ outras drogas) ou 5 fluorouracil+docetaxel+oxaliplatina+leucovorin ou 5-fluorouracil+leucovorin ou capecitabina+leucovorin ou 5-fluorouracil+oxaliplatina+leucovorin ou outras combinações; 19: NI; 20: oxaliplatina+5-fluoracil+leucovorina ou oxaliplatina+capecitabina; 21: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina ou docetaxel+cisplatina+5-fluorouracil ou epirrubicina+oxaliplatina+capecitabina ou 5-fluorouracil+oxaliplatina ou 5-fluorouracil+irinotecano; 22: paclitaxel; 23: capecitabina ou carboplatina ou cisplatina ou fluorouracil ou outras combinações; n: número de participantes incluídos na análise; NI: não informado; IC: intervalo de confiança.

4.2.8 Eventos adversos grau 3 ou superior ensaios clínicos randomizados e controlados

Os sete RCT apresentaram a avaliação de eventos adversos grau 3 ou maior^(8, 10-13, 29, 30).

Seis RCT possuem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica, comparada com quimioterapia citotóxica^(8, 10-13, 30). Destes, no estudo ToGA não houve diferença entre os grupos intervenção e comparador na frequência de eventos adversos de grau 3 ou 4, exceto pela diarreia (9% versus 4%). Os três eventos adversos grau 3 ou grau 4 mais prevalentes no grupo intervenção versus comparador foram: neutropenia (27% versus 30%), anemia (12% versus 10%) e diarreia (9% versus 4%)⁽⁸⁾. No estudo Hecht, os eventos adversos foram reportados de forma separada: grau 3, grau 4 e grau 5. Os três eventos adversos mais prevalentes de grau 3, demonstraram diferenças percentuais no grupo intervenção em relação ao comparador: diarreia (12% versus 3%), náusea (6% versus 2%) e vômito (6% versus 4%), os eventos adversos reportados de grau 4 ou 5 tiveram uma prevalência de no máximo 1%⁽³⁰⁾. O estudo TyTAN também reportou os eventos adversos de forma separada: grau 3 e grau 4, sendo que os três eventos adversos grau 3, demonstraram diferenças percentuais no grupo intervenção em relação ao comparador: neutropenia (31% versus 26%), leucopenia (24% versus 9%) e diarreia (18% versus 2%). Em relação aos eventos adversos grau 4 destacou-se a neutropenia (26% versus 5%)⁽¹⁰⁾. No estudo GATSBY, os participantes no grupo de intervenção tiveram uma incidência menor de eventos adversos grau 3 ou maior em relação ao grupo comparador (60% versus 70%). Os três eventos adversos grau 3 ou maior prevalente no grupo intervenção versus comparador foram: anemia (26% versus 18%), trombocitopenia (11% versus 0%) e hemorragia (10% versus 4%)⁽¹¹⁾. No estudo WJOG7112G (T-ACT) os três eventos adversos grau 3 ou maior prevalente no grupo intervenção versus comparador foram: neutropenia (33,3% versus 26,7%), anemia (31,1% versus 24,4%) e leucopenia (28,9% versus 17,8%)⁽¹²⁾.

Por fim, o estudo Gastric01 reportou os eventos adversos de forma separada: grau 3 e grau 4, sendo que os três eventos adversos grau 3 mais prevalente no grupo intervenção versus comparador foram: neutropenia (38% versus 16%), anemia (38% versus 21%) e leucopenia (21% versus 8%), dos eventos adversos grau 4 destacou-se a neutropenia (13% versus 8%)⁽¹³⁾.

Um RCT possui como intervenção duas terapias alvos HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associado a quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica⁽²⁹⁾.

A presença de placebo no grupo comparador em alguns estudos possuiu o objetivo de garantir o cegamento do estudo.

Na tabela 9 os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando as linhas de tratamento semelhantes: primeira linha; segunda linha; terceira linha e linhas subsequentes, respectivamente.

Tabela 9 - Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Bang, 2010 ToGA (8)	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ¹	Quimioterapia citotóxica ¹	594	Grau 3 ou maior Náusea 7% Vômito 6% Diarréia 9% Constipação 1% Estomatite 1% Dor abdominal 2% Disfagia 2% Neutropenia 27% Anemia 12% Trombocitopenia 5% Neutropenia febril 5% Anorexia 6% Fadiga 4% Síndrome mão-pé 1% Perda de peso 2% Astenia 5% Pirexia 1% Insuficiência renal 1% Inflamação da mucosa 2% Calafrios <1% Hipocalemia 4% Desidratação 2% Dispneia <1%	Grau 3 ou maior Náusea 7% Vômito 8% Diarréia 4% Constipação 2% Estomatite 2% Dor abdominal 2% Disfagia <1% Neutropenia 30% Anemia 10% Trombocitopenia 3% Neutropenia febril 3% Anorexia 6% Fadiga 2% Síndrome mão-pé 2% Perda de peso 2% Astenia 3% Pirexia 0 Insuficiência renal 1% Inflamação da mucosa 1% Calafrios 0% Hipocalemia 2% Desidratação 2% Dispneia 2%

continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Hecht, 2016 TRIO-013/ LOGiC (30)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ²	Placebo+ quimioterapia citotóxica ²	537	Grau 3	Grau 3
				Diarréia 12%	Diarréia 3%
				Náusea 6%	Náusea 2%
				Vômito 6%	Vômito 4%
				Apetite diminuído 4%	Apetite diminuído 3%
				Fadiga 5%	Fadiga 4%
				Neuropatia periférica <1%	Neuropatia periférica 2%
				Astenia 4%	Astenia 6%
				Neutropenia 2%	Neutropenia <1%
				Desidratação 2%	Desidratação 1%
				Anemia 2%	Anemia <1%
				Ascites 0%	Ascites 2%
Grau 4	Grau 4				
Diarréia <1%	Diarréia 0%				
Apetite diminuído <1%	Apetite diminuído 0%				
Fadiga <1%	Fadiga <1%				
Neutropenia 1%	Neutropenia 0%				
Desidratação <1%	Desidratação 0%				
Anemia 1%	Anemia 1%				
Grau 5	Grau 5				
Diarréia <1%	Diarréia 0%				
Vômito <1%	Vômito 0%				
Anemia 0%	Anemia <1%				

continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	N	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Taberner 2018 JACOB (29)	Pertuzumabe+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	Placebo+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	773	Grau 3 Náusea 9% Diarréia 13% Vômito 7% Estomatite 4% Constipação 0% Dor abdominal 1% Neutropenia 27% Anemia 14% Leucopenia 5% Trombocitopenia 2% Neutropenia febril 1% Fadiga 6% Astenia 4% Pirexia 1% Inflamação da mucosa 3% Apetite diminuído 10% Hipocalemia 9% Hiponatremia 2% Desidratação 3% Perda de peso 2% Redução do clearance de creatinina 1% Eritrodisestesia palmo-plantar 2% Pneumonia 2%	Grau 3 Náusea 4% Diarréia 6% Vômito 5% Estomatite 2% Constipação 1% Dor abdominal 1% Neutropenia 24% Anemia 15% Leucopenia 5% Trombocitopenia 3% Neutropenia febril 2% Fadiga 4% Astenia 3% Pirexia 0% Inflamação da mucosa 3% Apetite diminuído 7% Hipocalemia 4% Hiponatremia 5% Desidratação 3% Perda de peso 1% Redução do clearance de creatinina 1% Eritrodisestesia palmo-plantar 3% Pneumonia 1%

continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Tabernerero, 2018 JACOB (29)	Pertuzumabe+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	Placebo+ trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ³	773	<p>Grau 4</p> <p>Diarréia 1% Neutropenia 4% Anemia 1% Leucopenia 1% Trombocitopenia 1% Neutropenia febril 2% Hipocalemia 2% Hiponatremia 0% Pneumonia 0%</p> <p>Grau 5</p> <p>Morte 2% Pneumonia 1%</p>	<p>Grau 4</p> <p>Diarréia 0% Neutropenia 4% Anemia 1% Leucopenia 1% Trombocitopenia 1% Neutropenia febril 1% Hipocalemia 2% Hiponatremia 1% Pneumonia 1%</p> <p>Grau 5</p> <p>Morte 2% Pneumonia 0%</p>

continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Satoh, 2014 TyTAN (10)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ⁴	Quimioterapia citotóxica ⁴	260	Grau 3 Neutropenia 31% Leucopenia 24% Diarréia 18% Perda de apetite 8% Fadiga 5% Anemia 8% Náusea 4% Irritação na pele (Rash) 2% Diminuição de peso 2% Diminuição de contagem de células brancas 14% Vômito 3% Diminuição da contagem de neutrófilos 8% Estomatite 2% Neuropatia sensorial periférica <1% Pirexia <1% Diminuição da hemoglobina 7% Constipação 0% Neuropatia periférica 2% Linfopenia 3% Artralgia 2% Aumento de Alanina aminotransferase 2% Aumento de Aspartato Aminotransferase <1% Astenia <1% Evento hepatobiliar 18%	Grau 3 Neutropenia 26% Leucopenia 9% Diarréia 2% Perda de apetite 7% Fadiga <1% Anemia 6% Náusea 2% Irritação na pele (Rash) 0% Diminuição de peso 0% Diminuição de contagem de células brancas 5% Vômito 3% Diminuição da contagem de neutrófilos 3% Estomatite <1% Neuropatia sensorial periférica 0% Pirexia <1% Diminuição da hemoglobina 4% Constipação <1% Neuropatia periférica <1% Linfopenia 2% Artralgia 0% Aumento de Alanina aminotransferase 2% Aumento de Aspartato Aminotransferase <1% Astenia 0% Evento hepatobiliar 0%

continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Satoh, 2014 TyTAN (10)	Lapatinibe+ quimioterapia citotóxica ⁴	Quimioterapia citotóxica ⁴	260	Grau 4 Neutropenia 26% Leucopenia 5% Diarréia <1% Perda de apetite <1% Anemia 3% Diminuição de contagem de células brancas <1% Diminuição da contagem de neutrófilos 4% Diminuição da hemoglobina <1% Linfopenia <1% Aumento de Alanina aminotransferase <1% Aumento de Aspartato Aminotransferase <1%	Grau 4 Neutropenia 5% Leucopenia <1% Diarréia 0% Perda de apetite 0% Anemia <1% Diminuição de contagem de células brancas <1% Diminuição da contagem de neutrófilos 2% Diminuição da hemoglobina 0% Linfopenia <1% Aumento de Alanina aminotransferase 0% Aumento de Aspartato Aminotransferase 0%
					continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Thuss Patien -ce, 2017 GATS BY (11)	Trastuzumabe entansina	Quimioterapia citotóxica ⁵	335	Grau 3 ou maior Trombocitopenia 11% Anemia 26% Hipocalemia 3% Neuropatia periférica 3% Hemorragia gástrica 3% Hemorragia digestiva alta 3% Astenia 3% Hemorragia 10% Hemorragia gastrointestinal 2% Aumento do Aspartato aminotransferase 2% Vômito 2% Infecção do trato respiratório <1% Hipoalbuminemia 1% Pneumonia 3% Dor abdominal 1% Leucopenia 0% Diminuição do Apetite 2% Neuropatia sensorial periférica 2% Fadiga 5% Neutropenia febril 1% Neutropenia 5%	Grau 3 ou maior Trombocitopenia 0% Anemia 18% Hipocalemia 0% Neuropatia periférica 0% Hemorragia gástrica 2% Hemorragia digestiva alta 0% Astenia 0% Hemorragia 4% Hemorragia gastrointestinal 1% Aumento do Aspartato aminotransferase 1% Vômito 2% Infecção do trato respiratório 3% Hipoalbuminemia 3% Pneumonia 4% Dor abdominal 4% Leucopenia 5% Diminuição do Apetite 5% Neuropatia sensorial periférica 5% Fadiga 6% Neutropenia febril 10% Neutropenia 39%

continua

Tabela 9 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos randomizados e controlados

Estudo	Intervenção	Comparador	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Makiyama, 2020 WJOG7112 G (T-ACT Study)⁽¹²⁾	Trastuzumabe+ quimioterapia citotóxica ⁶	Quimioterapia citotóxica ⁶	89	Grau 3 ou maior Leucopenia 28,9% Neutropenia 33,3% Anemia 31,1% Náusea 0% Anorexia 4,4% Fadiga 4,4% Neutropenia febril 2,2% Neuropatia sensorial periférica 6,7%	Grau 3 ou maior Leucopenia 17,8% Neutropenia 26,7% Anemia 24,4% Náusea 4,4% Anorexia 6,7% Fadiga 2,2% Neutropenia febril 0% Neuropatia sensorial periférica 6,7%
Shitara, 2020 DESTINY- Gastric01 (13)	Trastuzumabe deruxtecana ⁷	Quimioterapia citotóxica ⁷	187	Grau 3 Náusea 5% Neutropenia 38% Apetite diminuído 17% Anemia 38% Trombocitopenia 10% Leucopenia 21% Mal-estar 1% Diarréia 2% Fadiga 7% Linfopenia 6% Grau 4 Neutropenia 13% Anemia 0% Trombocitopenia 2% Leucopenia 0% Linfopenia 5%	Grau 3 Náusea 2% Neutropenia 16% Apetite diminuído 13% Anemia 21% Trombocitopenia 2% Leucopenia 8% Mal-estar 0% Diarréia 2% Fadiga 3% Linfopenia 0% Grau 4 Neutropenia 8% Anemia 2% Trombocitopenia 2% Leucopenia 3% Linfopenia 2%

Legenda: ¹capecitabina+cisplatina ou fluorouracil+cisplatina; ²capecitabina+oxaliplatina; ³cisplatina+capecitabina ou cisplatina+5-fluorouracil; ⁴paclitaxel; ⁵docetaxel ou paclitaxel; ⁶paclitaxel; ⁷irotecano ou paclitaxel; n: número de participantes incluídos na análise.

4.2.9 Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Dos 23 NRT, sete não apresentaram a avaliação de eventos adversos^(76, 80, 85, 89, 92, 96, 97).

Todos os estudos possuem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe associada à quimioterapia citotóxica.

Somente três estudos clínicos foram comparativos e tiveram como grupo intervenção trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada^{(88) (76) (91)}. Dois artigos forneceram dado sobre eventos adversos grau 3 ou maior, no estudo Qian Li, os três eventos adversos grau 3 (ou maior) mais prevalente no grupo intervenção versus comparador foram: neutropenia (4% versus 3%), leucopenia (3% versus 1%) e trombocitopenia (3% versus 0%)⁽⁸⁸⁾. No estudo Yukiya Narita, os três eventos adversos grau 3 (ou maior) mais prevalente no grupo intervenção versus comparador foram: neutropenia (42% versus 40%), leucopenia (27% versus 25%) e anemia (27% versus 30%)⁽⁹¹⁾.

Na tabela 10 os estudos estão na ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual), considerando desenho de estudo e linhas de tratamento semelhantes: primeira linha e linhas subsequentes e por fim, segunda linha e linhas subsequentes de tratamento, respectivamente.

Tabela 10 - Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Min-Hee Ryu, 2015 (77)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹	55	<p>Grau 3</p> <p>Neutropenia 18% Anemia 9% Trombocitopenia 2% Anorexia 4% Náusea 2% Diarréia 2% Estomatite 2% Fadiga 5% Neuropatia periférica 11% Síndrome mão-pé 2%</p> <p>Grau 4</p> <p>Anemia 2% Trombocitopenia 2% Leucopenia 6,7% Neutropenia 23,3% Neutropenia febril 3,3% Trombocitopenia 6,7% Hiperbilirrubinemia 3,3% Hemorragia gastrointestinal superior 3,3% Inchaço / distensão 3,3% Diarréia 16,7% Mucosite / estomatite 13,3% Náusea 3,3% Fadiga / letargia 3,3% Hipoalbuminemia 3,3%</p> <p>Grau 3</p> <p>Leucopenia 1,96% Neutropenia 9,8% Anemia 5,9% Trombocitopenia 13,7% Disfunção hepática 1,9% Náusea / vômito 3,9% Neurotoxicidade 3,9% Síndrome pé e mão 3,9% Anorexia 1,9% Diarréia 3,9% Fadiga 1,9%</p> <p>Grau 4</p> <p>Leucopenia 1,96% Neutropenia 3,9% Trombocitopenia 7,8%</p>
Clarinda Chua, 2015 (86)	Trastuzumabe + quimioterapia ²	30	<p>Grau 3</p> <p>Leucopenia 6,7% Neutropenia 23,3% Neutropenia febril 3,3% Trombocitopenia 6,7% Hiperbilirrubinemia 3,3% Hemorragia gastrointestinal superior 3,3% Inchaço / distensão 3,3% Diarréia 16,7% Mucosite / estomatite 13,3% Náusea 3,3% Fadiga / letargia 3,3% Hipoalbuminemia 3,3%</p> <p>Grau 3</p> <p>Leucopenia 1,96% Neutropenia 9,8% Anemia 5,9% Trombocitopenia 13,7% Disfunção hepática 1,9% Náusea / vômito 3,9% Neurotoxicidade 3,9% Síndrome pé e mão 3,9% Anorexia 1,9% Diarréia 3,9% Fadiga 1,9%</p> <p>Grau 4</p> <p>Leucopenia 1,96% Neutropenia 3,9% Trombocitopenia 7,8%</p>
Jifang Gong, 2016 (90)	Trastuzumabe + quimioterapia ³	51	<p>Grau 3</p> <p>Leucopenia 1,96% Neutropenia 9,8% Anemia 5,9% Trombocitopenia 13,7% Disfunção hepática 1,9% Náusea / vômito 3,9% Neurotoxicidade 3,9% Síndrome pé e mão 3,9% Anorexia 1,9% Diarréia 3,9% Fadiga 1,9%</p> <p>Grau 4</p> <p>Leucopenia 1,96% Neutropenia 3,9% Trombocitopenia 7,8%</p>

continua

Tabela 10 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	N	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Yutaka Kimura, 2018 (75)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁴	49	<p>Grau 3 ou maior</p> <p>Leucopenia 10,0%</p> <p>Neutropenia 12%</p> <p>Neutropenia febril 2%</p> <p>Anemia 24%</p> <p>Trombocitopenia 2%</p> <p>Bilirrubina aumentada 4%</p> <p>Hipoalbuminemia 6%</p> <p>Diarréia 10%</p> <p>Mucosite oral 8%</p> <p>Anorexia 12%</p> <p>Fadiga 2%</p> <p>Reação relacionada à infusão 2%</p> <p>Hipertensão 4%</p> <p>Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar 4%</p>
Yuji Miura, 2018 (74)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁵	44	<p>Grau 3 ou maior</p> <p>Neutropenia 29,5%</p> <p>Anemia 18,2%</p> <p>Trombocitopenia 11,4%</p> <p>Neutropenia febril 4,5%</p> <p>Náusea 11,4%</p> <p>Vômito 2,3%</p> <p>Diarréia 11,4%</p> <p>Estomatite 4,5%</p> <p>Anorexia 25%</p> <p>Fadiga 13,6%</p> <p>Aumento do nível de aspartato aminotransferase 6,8%</p> <p>Aumento do nível de alanina aminotransferase 9,1%</p> <p>Hipoalbuminemia 11,4%</p>

continua

Tabela 10 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Daisuke Takahari, 2019 (81)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁶	75	<p>Grau 3 ou maior</p> <p>Leucopenia 1,3%</p> <p>Neutropenia 10,7%</p> <p>Anemia 6,7%</p> <p>Trombocitopenia 1,3%</p> <p>Bilirrubina aumentada 1,3%</p> <p>aspartato aminotransferase aumentada 2,7%</p> <p>alanina aminotransferase aumentada 4,0%</p> <p>fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída 2,7%</p> <p>Neuropatia sensorial periférica 16,0%</p> <p>Diarréia 6,7%</p> <p>Anorexia 5,3%</p> <p>Náusea 4,0%</p> <p>Vômito 4,0%</p> <p>Fadiga 2,7%</p> <p>Mal-estar 2,7%</p> <p>Constipação 1,3%</p> <p>Mucosite oral 1,3%</p> <p>Edema 1,3%</p> <p>Evento tromboembólico 1,3%</p> <p>Reação no local da injeção 1,3%</p> <p>Febre 1,3%</p> <p>Grau 3</p> <p>Insuficiência cardíaca 2,2%</p> <p>Síndrome mão-pé 2,2%</p> <p>Fadiga 13,3%</p> <p>Diarréia 24,4%</p> <p>Náusea 17,8%</p> <p>Vômito 13,3%</p> <p>Mucosite 2,2%</p> <p>Hiporexia 2,2%</p> <p>Anemia 2,2%</p> <p>Neutropenia 2,2%</p> <p>Neurotoxicidade 2,2%</p> <p>Grau 4</p> <p>Fadiga 2,2%</p> <p>Diarréia 2,2%</p> <p>Náusea 2,2%</p>
Fernando Rivera, 2019 (94)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁷	45	<p>Grau 3</p> <p>Insuficiência cardíaca 2,2%</p> <p>Síndrome mão-pé 2,2%</p> <p>Fadiga 13,3%</p> <p>Diarréia 24,4%</p> <p>Náusea 17,8%</p> <p>Vômito 13,3%</p> <p>Mucosite 2,2%</p> <p>Hiporexia 2,2%</p> <p>Anemia 2,2%</p> <p>Neutropenia 2,2%</p> <p>Neurotoxicidade 2,2%</p> <p>Grau 4</p> <p>Fadiga 2,2%</p> <p>Diarréia 2,2%</p> <p>Náusea 2,2%</p>

continua

Tabela 10 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Satoshi Yuki, 2020 (78)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁸	39	Grau 3 ou maior Glóbulos brancos diminuídos 2,6% Neutropenia 10,3% Anemia 12,8% Trombocitopenia 17,9% Hipoalbuminemia 5,1% Aspartato aminotransferase aumentada 5,1% Alanina aminotransferase aumentada 5,1% Hiponatremia 10,3% Hipocalemia 2,6% Náusea 7,7% Vômito 2,6% Anorexia 17,9% Fadiga 5,1% Diarréia 7,7% Neuropatia sensorial periférica 5,1% Olhos lacrimejantes 2,6% Fração de ejeção diminuída 5,1% Evento tromboembólico 2,6% Pneumonia 2,6%
Feng Wang, 2020 (79)	Trastuzumabe + quimioterapia ⁹	64	Grau 3 ou maior Alanina transaminase aumentada 1,5% Aspartato aminotransferase aumentada 1,5% Bilirrubina total aumentada 1,5% Neutropenia 22,4% Leucopenia 19,4% Síndrome mão-pé 9% Vômito 1,49% Anemia 3%
Q, Li, 2018 (93)	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia ¹⁰	107	Grau 3 ou maior Leucopenia 18,7% Neutropenia 18,7% Trombocitopenia 8,4% Anemia 3,7% Anorexia 2,8% Neuropatia periférica 4,7% Náusea 6,5% Vômito 4,7% Estomatite 0,9% Diarréia 1,9% Fadiga 0,9%

continua

Tabela 10 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Sung Yong Oh, 2019 (95)	Trastuzumabe + quimioterapia 11	128	Grau 3 Leucopenia 2,4% Anorexia 0,8% Náusea 1,6% Mucosite 0,8% Neuropatia sensorial 0,8% Grau 4 Anorexia 0,8% Náusea 1,6% Vômito 0,8%
Jun Ho Yi, 2016 (89)	Trastuzumabe + quimioterapia 12	168	NI
Tae-Hwan Kim, 2021 (97)	Trastuzumabe + quimioterapia 13	47	NI

continua

Tabela 10 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	Comparador	N	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior (%)	Comparador Evento adverso Grau 3 ou maior (%)
Qian Li, 2016 (88)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁴	Quimioterapia ¹⁴	59	Grau 3 ou maior Leucopenia 3% Neutropenia 4% Trombocitopenia 3% Neuropatia periférica 2% Náusea 1% Fadiga 1% Anorexia 1%	Grau 3 ou maior Leucopenia 1% Neutropenia 3% Trombocitopenia 0% Neuropatia periférica 2% Náusea 0% Fadiga 2% Anorexia 1%
Juliette Palle, 2017 (76)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁵	Quimioterapia ¹⁵	104	NI	NI
Yukiya Narita, 2017 (91)	Trastuzumabe + quimioterapia ¹⁶	Quimioterapia ¹⁶	46	Grau 3 ou maior Leucopenia 27% Neutropenia 42% Anemia 27% Trombocitopenia 0% Náusea 8% Anorexia 4% Fadiga 4% Diarréia 0% Neuropatia periférica 4% Neutropenia febril 8%	Grau 3 ou maior Leucopenia 25% Neutropenia 40% Anemia 30% Trombocitopenia 5% Náusea 10% Anorexia 5% Fadiga 10% Diarréia 10% Neuropatia periférica 0% Neutropenia febril 5%

continua

Tabela 10 – continuação Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior(%)
Y Kurokawa, 2014 ⁽⁸⁴⁾	Trastuzumabe + quimioterapia 17	53	Grau 3 ou maior Leucopenia 8% Neutropenia 36% Neutropenia febril 4% Anemia 15% Anorexia 23% Fadiga 4% Náusea 2% Hipoalbuminemia 9% Hipertensão 2% Creatinina aumentada 6% Diarréia 8% Mucosite oral 2% Vômito 6%
Salah-Eddin Al-Batran, 2020 ⁽⁸⁰⁾	Trastuzumabe + quimioterapia 18	364	NI
Chan-Young Ock, 2015 ⁽⁸⁵⁾	Trastuzumabe + quimioterapia 19	198	NI
Émilie Soularue, 2015 ⁽⁸⁷⁾	Trastuzumabe + quimioterapia 20	34	Grau 3 ou maior Neutropenia 9% Anemia 3% Náusea 3% Neuropatia 18% Síndrome mão-pé 3%
Ilhan-Mutlu, 2018 ⁽⁹²⁾	Trastuzumabe isolado ou + quimioterapia 21	33	NI
Kazuhiro Nishikawa, 2016 ⁽⁷³⁾	Trastuzumabe + quimioterapia 22	47	Grau 3 ou maior Leucopenia 17,4% Neutropenia 32,6% Aspartato aminotransferase aumentada 6,5% Alanina aminotransferase aumentada 4,3% Hiponatremia 2,2% Hipocalemia 2,2% Hipoalbuminemia 8,7% Anemia 15,2% Anorexia 4,3% Náusea 2,2% Vômito 2,2% Neuropatia sensorial periférica 6,5% Fadiga 4,3% Fibrose pulmonar 2,2%

continua

Tabela 10 – conclusão Eventos adversos grau 3 ou maior ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Intervenção	n	Intervenção Evento adverso Grau 3 ou maior(%)
S.J. Merchant, 2020 (96)	Trastuzumabe + quimioterapia 23	476	NI

Legenda: 1: capecitabina+oxaliplatina; 2: cisplatina+S-1; 3: oxaliplatina+capecitabina; 4: S-1; 5: S-1 + Cisplatina; 6: oxaliplatina + S-1; 7: Capecitabina + Oxaliplatina; 8: S-1 + Oxaliplatina; 9: docetaxel+capecitabina; 10: fluoropirimidina (5-FU, S1 ou capecitabina) ou platina (cisplatina ou oxaliplatina) ou taxano (docetaxel ou paclitaxel) ou irinotecano; 11: capecitabina + cisplatina ou 5-fluorouracil + cisplatina ou capecitabina + Oxaliplatina ou 5-fluorouracil; 12: capecitabina+cisplatina ou 5-fluoracil+cisplatina ou outras quimioterapias; 13: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina; 14: fluoropirimidina ou platina ou irinotecano ou taxano / docetaxel; 15: irinotecano+ leucovorim+5-fluorouracil ou taxano ou fluoropirimidina+platina; 16: docetaxel+paclitaxel+irinotecano+cisplatina; 17: cisplatina+S-1; 18: 5-fluorouracil (+ outras drogas) ou capecitabina+cisplatina (+ outras drogas) ou 5 fluorouracil+docetaxel+oxaliplatina+leucovorin ou 5-fluorouracil+leucovorin ou capecitabina+leucovorin ou 5-fluorouracil+oxaliplatina+leucovorin ou outras combinações; 19: NI; 20: oxaliplatina+5-fluoracil+leucovorina ou oxaliplatina+capecitabina; 21: capecitabina ou fluorouracil+cisplatina ou docetaxel+cisplatina+5-fluorouracil ou epirrubicina+oxaliplatina+capecitabina ou 5-fluorouracil+oxaliplatina ou 5-fluorouracil+irinotecano; 22: paclitaxel; 23: capecitabina ou carboplatina ou cisplatina ou fluorouracil ou outras combinações; n: número de participantes incluídos na análise; NI: não informado.

4.2.10 Avaliação de risco de viés ensaios clínicos randomizados e controlados

Todos os RCT apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios avaliados pela metodologia RoB2⁽³⁷⁾.

Os Quadros 3 a 9 demonstram a justificativa do apoio ao julgamento para a avaliação do risco de viés para cada domínio avaliado.

A Figura 2 demonstra a avaliação de risco de viés dos RCT global para cada domínio e a Figura 3 demonstra a porcentagem de risco de viés entre RCT por domínio.

Quadro 3 - Avaliação de risco de viés estudo Bang, 2010⁽⁸⁾

Domínios	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	584 participantes randomizados foram incluídos na análise (98,3%) de todos os desfechos
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, apesar do estudo ser aberto é improvável que os resultados sejam afetados pelo status de cegamento dos avaliadores
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

Quadro 4 - Avaliação de risco de viés estudo Hecht, 2016⁽³⁰⁾

Domínios	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	545 participantes randomizados foram incluídos na análise (89%) Apesar de somente 89% dos participantes terem sido incluídos na análise, o artigo documentou que a população de análise se tratava da população com status de HER2 positivo confirmado em laboratório central, para ambos os grupos (intervenção e comparador). Além disso, em uma análise de sensibilidade com a população randomizada total na sobrevida global demonstrou resultados semelhantes. Portanto, foi julgado que essa diferença não interfere nos resultados dos desfechos.
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, estudo cego
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

Quadro 5 - Avaliação de risco de viés estudo Taberner, 2018⁽²⁹⁾

Domínios	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	780 participantes randomizados foram incluídos na análise (100%) de todos os desfechos
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, estudo cego
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

Quadro 6 - Avaliação de risco de viés estudo Taroh Satoh, 2014⁽¹⁰⁾

Viés	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	261 participantes randomizados foram incluídos na análise (100%) de todos os desfechos, exceto eventos adversos grau 3 ou maior. 260 participantes randomizados foram incluídos na análise (99%) de eventos adversos grau 3 ou maior.
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, apesar do estudo ser aberto é improvável que os resultados sejam afetados pelo status de cegamento dos avaliadores
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

Quadro 7 - Avaliação de risco de viés estudo Thuss-Patience, 2017⁽¹¹⁾

Domínios	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	345 participantes randomizados foram incluídos na análise (100%) dos desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão. 335 participantes randomizados foram incluídos na análise (97%) do desfecho eventos adversos grau 3 ou maior. 306 participantes randomizados foram incluídos na análise (89%) da taxa de resposta objetiva, pois segundo o artigo foram considerados somente pacientes com doença mensurável para essa análise, em ambos os grupos (intervenção e comparador).
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, apesar do estudo ser aberto é improvável que os resultados sejam afetados pelo status de cegamento dos avaliadores
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

Quadro 8 - Avaliação de risco de viés estudo Makiyama, 2020⁽¹²⁾

Domínios	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	89 participantes randomizados foram incluídos na análise (97%)
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, apesar do estudo ser aberto é improvável que os resultados sejam afetados pelo status de cegamento dos avaliadores
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

Quadro 9 - Avaliação de risco de viés estudo Shitara, 2020⁽¹³⁾

Domínios	Julgamento de viés dos revisores	Apoio ao julgamento
Processo de randomização	Baixo	Sistema de randomização eletrônico
Desvios das intervenções pretendidas	Baixo	Nenhum desvio de intervenção detectado
Dados faltantes dos desfechos	Baixo	187 participantes randomizados foram incluídos na análise (99%) para todos os desfechos, exceto taxa de resposta objetiva. 177 participantes randomizados foram incluídos na análise (94%) da taxa de resposta objetiva, pois segundo o artigo foram considerados somente pacientes com doença mensurável para essa análise, em ambos os grupos (intervenção e comparador).
Medição do desfecho	Baixo	Desfechos avaliados de forma adequada, apesar do estudo ser aberto é improvável que esses resultados sejam afetados pelo status de cegamento dos avaliadores
Seleção do resultado relatado	Baixo	Protocolo prévio
Julgamento geral	Baixo	O estudo foi julgado para baixo risco de viés para todos os domínios.

<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>
Bang, 2010	+	+	+	+	+	+
Hecht, 2016	+	+	+	+	+	+
Tabernero, 2018	+	+	+	+	+	+
Taroh Satoh, 2014	+	+	+	+	+	+
Thuss-Patience, 2017	+	+	+	+	+	+
Makiyama, 2020	+	+	+	+	+	+
Shitara, 2020	+	+	+	+	+	+

Figura 2 - Avaliação de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados e controlados - metodologia RoB 2⁽³⁷⁾

Legenda:

- D1: Processo de randomização
- D2: Desvios das intervenções pretendidas
- D3: Dados faltantes dos desfechos
- D4: Medição do desfecho
- D5: Seleção do resultado relatado

- + Baixo risco
- ! Algumas preocupações
- Alto risco

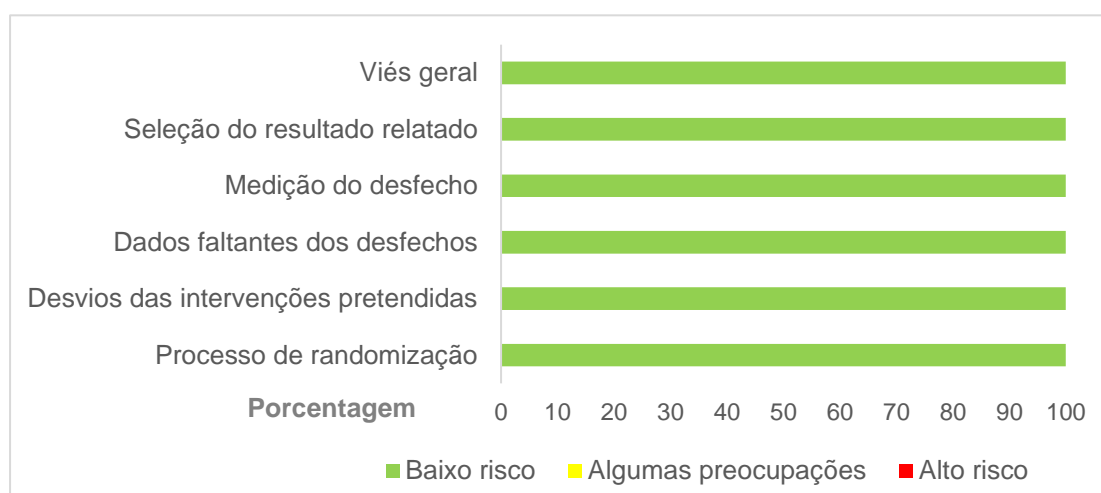


Figura 3 - Porcentagem de risco de viés entre ensaios clínicos randomizados e controlados por domínio - metodologia RoB 2⁽³⁷⁾

4.2.11 Avaliação de risco de viés ensaios clínicos não randomizados

Os NRT apresentaram a seguinte distribuição de risco de viés para cada domínio avaliado, de acordo com o Quadro 10. A justificativa do apoio ao julgamento para a avaliação do risco de viés para cada domínio avaliado está disponível no anexo 8.

Confusão: 12 estudos apresentaram crítico risco de viés^(76, 80, 85, 87-89, 91-93, 95-97) e 11 estudos apresentaram sério risco de viés^(73-75, 77-79, 81, 84, 86, 90, 94).

Seleção dos participantes no estudo: 11 estudos apresentaram baixo risco de viés^(73-75, 77-79, 81, 84, 86, 90, 94), sete estudos apresentaram sério risco de viés^(80, 85, 87-89, 93, 97) e cinco estudos crítico risco de viés^(76, 91, 92, 95, 96).

Classificação das intervenções: 13 estudos apresentaram baixo risco de viés^(73-75, 77-79, 81, 84, 86, 87, 90, 94, 97) e 10 estudos sério risco de viés^(76, 80, 85, 88, 89, 91-93, 95, 96).

Desvios das intervenções pretendidas e dados faltantes: todos os estudos apresentaram baixo risco de viés.

Medição do desfecho: 17 estudos apresentaram baixo risco de viés^(74-80, 84, 86, 87, 90, 91, 93-97) e seis estudos sério risco de viés^(73, 81, 85, 88, 89, 92).

Seleção do resultado no estudo: 21 estudos apresentaram baixo risco de viés^(73-81, 84-88, 90-95, 97) e dois estudos sério risco de viés^(89, 96).

E como julgamento geral, 11 estudos apresentaram sério risco de viés^(73-75, 77-79, 81, 84, 86, 90, 94) e 12 estudos apresentaram crítico risco de viés^(76, 80, 85, 87-89, 91-93, 95, 96).

Quadro 10 - Avaliação de risco de viés ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Confusão	Seleção dos participantes no estudo	Classificação das intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Medição do desfecho	Seleção do resultado relatado	Julgamento geral
Min-Hee Ryu, 2015 ⁽⁷⁷⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Clarinda Chua, 2015 ⁽⁸⁶⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Jifang Gong, 2016 ⁽⁹⁰⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Yutaka Kimura, 2018 ⁽⁷⁵⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Yuji Miura, 2018 ⁽⁷⁴⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Daisuke Takahari, 2019 ⁽⁸¹⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Fernando Rivera, 2019 ⁽⁹⁴⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Satoshi Yuki, 2020 ⁽⁷⁸⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério

continua

Quadro 10 - Avaliação de risco de viés ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Confusão	Seleção dos participantes no estudo	Classificação das intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Medição do desfecho	Seleção do resultado relatado	Julgamento geral
Feng Wang, 2020 ⁽⁷⁹⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
Q. Li, 2018 ⁽⁹³⁾	Crítico	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Sung Yong Oh, 2019 ⁽⁹⁵⁾	Crítico	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Jun Ho Yi, 2016 ⁽⁸⁹⁾	Crítico	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Sério	Sério	Crítico
Tae-Hwan Kim, 2021 ⁽⁹⁷⁾	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Qian Li, 2016 ⁽⁸⁸⁾	Crítico	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Juliette Palle, 2017 ⁽⁷⁶⁾	Crítico	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Yukita Narita, 2017 ⁽⁹¹⁾	Crítico	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Y Kurokawa, 2014 ⁽⁸⁴⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério

continua

Quadro 10 - conclusão Avaliação de risco de viés ensaios clínicos não randomizados

Estudo	Confusão	Seleção dos participantes no estudo	Classificação das intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Medição do desfecho	Seleção do resultado relatado	Julgamento geral
Salah-Eddin Al-Batran, 2020 ⁽⁸⁰⁾	Crítico	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Chan-Young Ock, 2015 ⁽⁸⁵⁾	Crítico	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Crítico
Émilie Soularue, 2015 ⁽⁸⁷⁾	Crítico	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico
Ilhan-Mutlu, 2018 ⁽⁹²⁾	Crítico	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Sério	Baixo	Crítico
Kazuhiro Nishikawa, 2016 ⁽⁷³⁾	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Sério
S.J. Merchant, 2020 ⁽⁹⁶⁾	Crítico	Crítico	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Crítico

4.3 Análise quantitativa (metanálise)

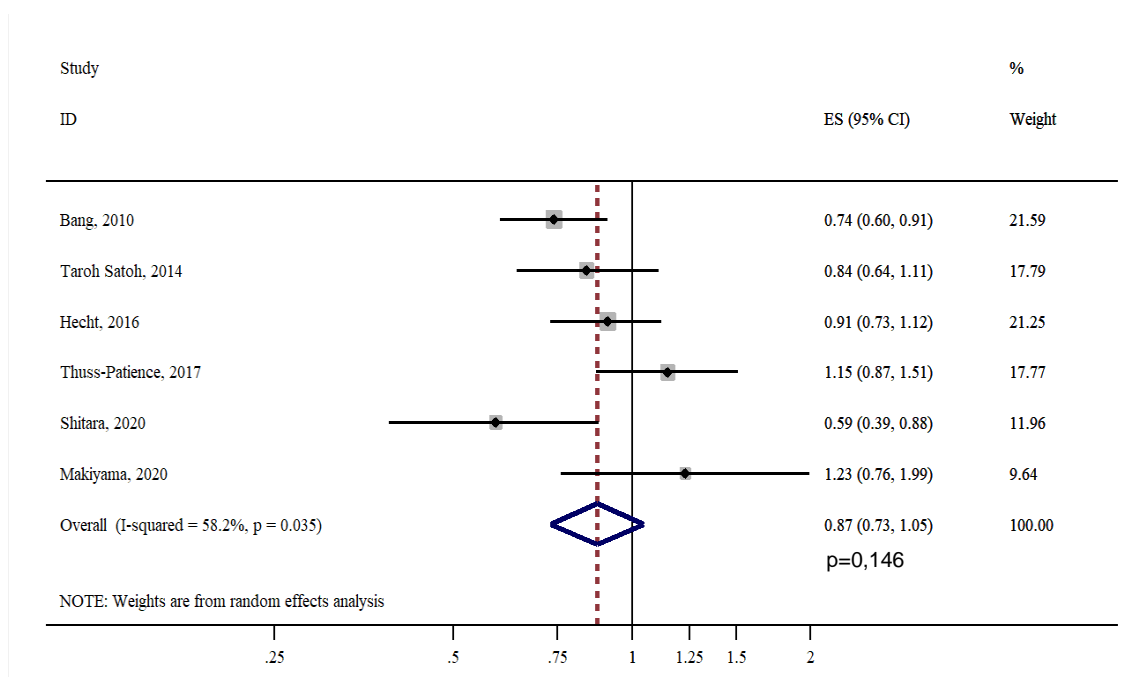
4.3.1 Sobrevida global – análise principal

Conforme previsto em protocolo, somente os RCT foram considerados para análise quantitativa (metanálise). Os sete RCT apresentaram a avaliação de SG^(8, 10-13, 29, 30). Seis deles foram incluídos na metanálise por possuírem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica e como comparador quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10, 11, 13, 30). O único RCT excluído da metanálise possui como intervenção duas terapias alvos HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica, por esse motivo, onde há uma terapia alvo anti-HER2 no grupo comparador, optou-se por não o incluir na metanálise⁽²⁹⁾. As características basais desses estudos, informando as intervenções e comparadores estão descritas na Tabela 3.

Os estudos estão em ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual) nos gráficos forest plot, independente da linha de tratamento.

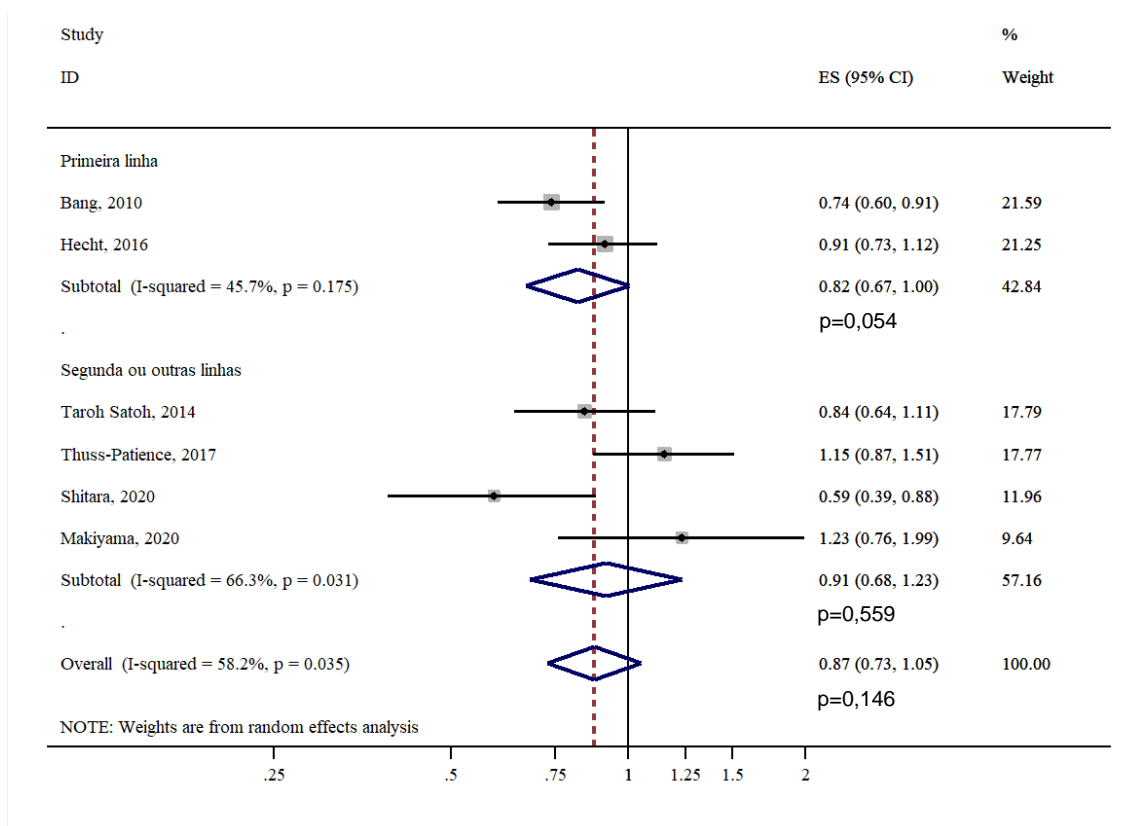
No gráfico 1 consta a SG dos seis estudos^(8, 10-13, 30) incluídos na metanálise, correspondendo a 1.953 participantes da pesquisa, sendo 1.072 no grupo intervenção e 881 no grupo comparador.

Como resultado houve 13% de redução no risco de morte pela intervenção (terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica) em relação ao comparador (quimioterapia citotóxica isolada), embora esse resultado não tenha encontrado significância estatística (HR 0,87; IC 95% 0,73-1,05; p=0,146). O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2=58,2\%$; p=0,035).

Gráfico 1 - Forest plot sobrevida global - análise principal

4.3.1.1 Sobrevida global - análises de subgrupo

Conforme previsto em protocolo, foram realizadas análises de subgrupo. No gráfico 2 consta o subgrupo referente a linhas de tratamento, compuseram o resultado da primeira linha de tratamento dois estudos^(8, 30) correspondendo a 1.071 participantes da pesquisa, sendo 543 no grupo intervenção e 528 no grupo comparador. Houve 18% de redução no risco de morte pela intervenção em relação ao comparador, embora esse resultado não tenha encontrado significância estatística (HR 0,82; IC 95% 0,67-1,00; p=0,054). O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2= 45,7\%$; p=0,175). Na segunda e subsequentes linhas de tratamento foram incluídos no subgrupo quatro estudos⁽¹⁰⁻¹³⁾ correspondendo a 882 participantes da pesquisa, sendo 529 no grupo intervenção e 353 no grupo comparador. Houve 9% de redução no risco de morte pela intervenção em relação ao comparador, sem significância estatística (HR 0,91; IC 95% 0,68-1,23; p=0,559). O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2= 66,3\%$; p=0,031).

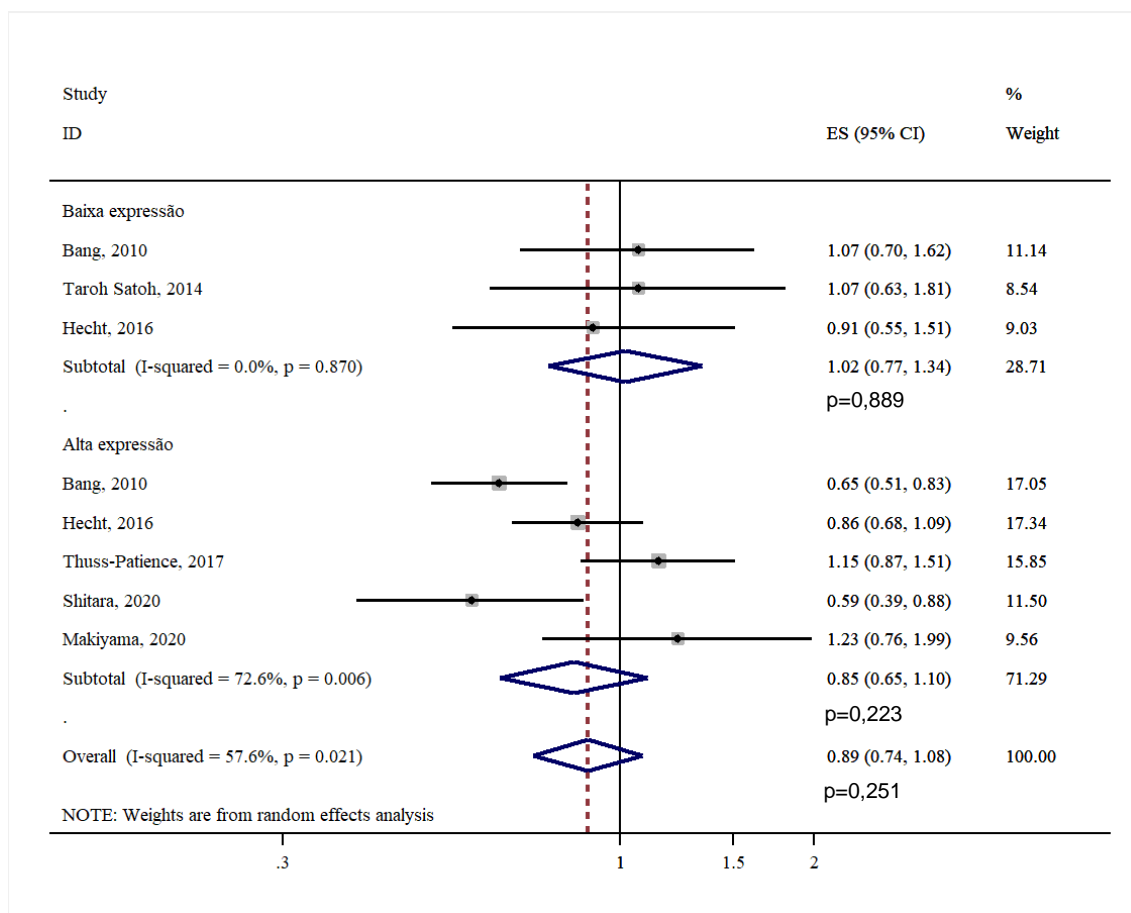
Gráfico 2 - Forest plot sobrevida global - subgrupo linha de tratamento

Um outro subgrupo de baixa e alta expressão de HER2 foi avaliado e está presente no gráfico 3.

Referente à baixa expressão de HER2, foram incluídos três estudos^(8, 10, 30) nessa análise que compôs 280 participantes da pesquisa no total. A diferença entre intervenção e comparador não foi estatisticamente significativa na SG (HR 1,02; IC 95% 0,77-1,34; p=0,889). O resultado apresentou baixo nível de heterogeneidade ($I^2= 0\%$).

Em relação aos participantes com alta expressão de HER2, cinco estudos^(8, 11-13, 30) foram incluídos na análise, correspondendo a um total de 1.472 participantes da pesquisa. Houve 15% de redução no risco de morte pela intervenção em relação ao comparador, embora esse resultado não tenha encontrado significância estatística (HR 0,85; IC 95% 0,65-1,10; p=0,223). O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2= 72,6\%$; p=0,006).

Gráfico 3 - Forest plot sobrevida global - subgrupo baixa e alta expressão de HER2



Como análise exploratória, não prevista em protocolo foi avaliado subgrupo de participantes com baixa expressão de HER2, na primeira linha de tratamento, correspondendo a 212 participantes da pesquisa em dois estudos^(8, 30) disponível no gráfico 4, nessa análise a diferença entre intervenção e comparador também não foi estatisticamente significativa na SG (HR 1,00; IC 95% 0,73-1,38; p=0,993). O resultado apresentou baixo nível de heterogeneidade ($I^2=0\%$; p=0,629). Como há somente um estudo⁽⁸⁾ na segunda e outras linha de tratamento para baixa expressão de HER2, não foi possível realizar metanálise.

Considerando os participantes com alta expressão de HER2, na primeira linha de tratamento há 851 participantes da pesquisa em dois estudos^(8, 30) disponível no gráfico 5, nessa análise a diferença entre intervenção e comparador foi estatisticamente significativa na SG (HR 0,75; IC 95% 0,57-0,99;

p=0,039), com 25% de redução no risco de morte pela intervenção em relação ao comparador. O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2=61,8\%$; $p=0,106$).

Já na segunda ou linhas subsequentes de tratamento, a diferença entre intervenção e comparador não foi estatisticamente significativa na SG (HR 0,94; IC 95% 0,60-1,47; $p=0,800$) nos 621 participantes da pesquisa (três estudos) que compuseram essa análise⁽¹¹⁻¹³⁾. O resultado apresentou alto nível de heterogeneidade ($I^2=75,4\%$; $p=0,017$).

Gráfico 4 - Forest plot sobrevida global - subgrupo baixa expressão de HER2 e linhas de tratamento

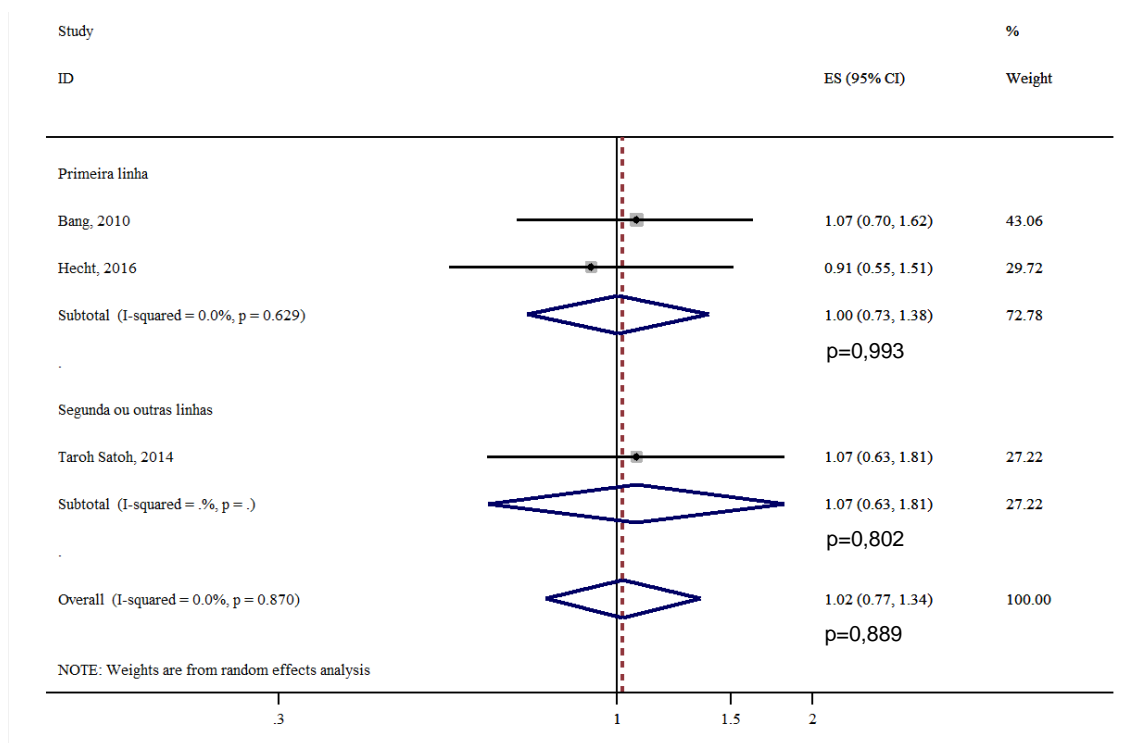
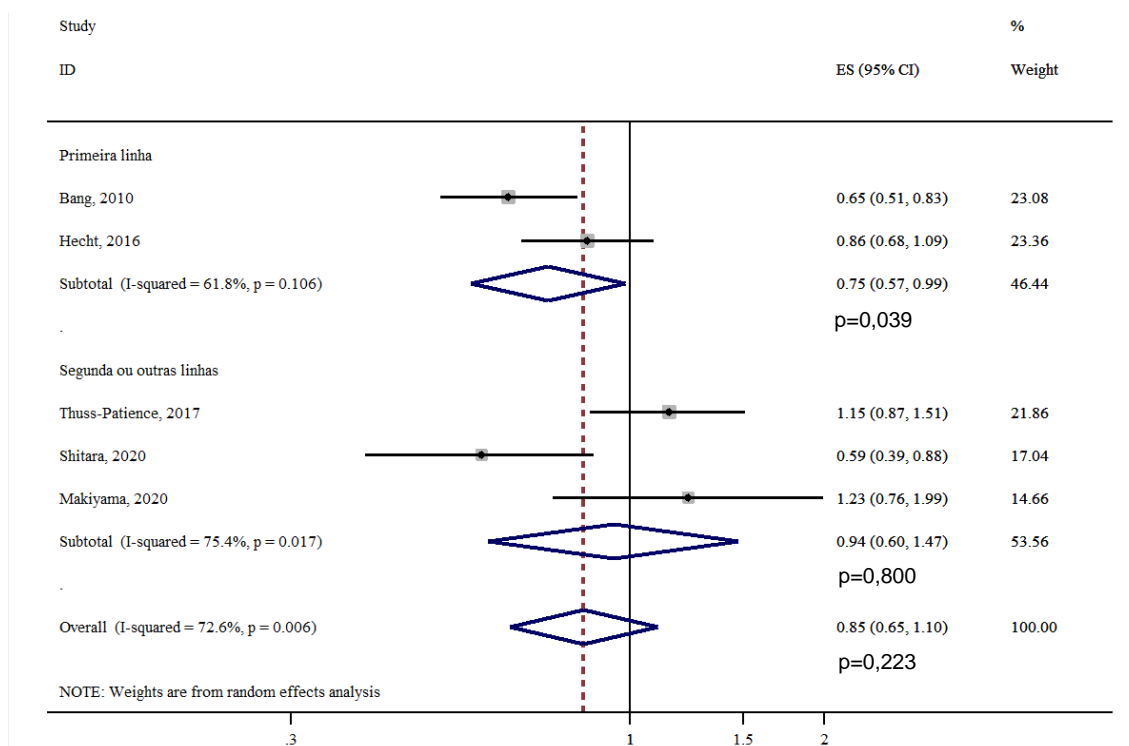


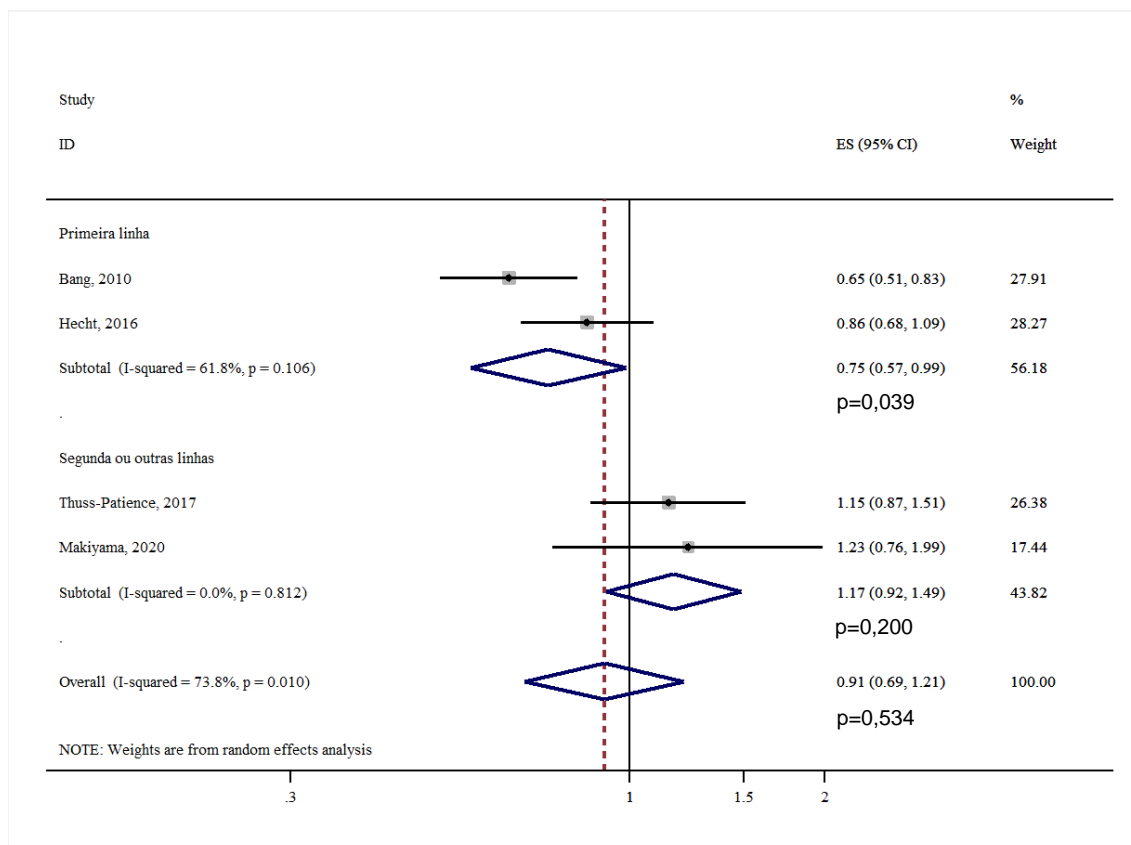
Gráfico 5 - Forest plot sobrevida global - subgrupo alta expressão de HER2 e linhas de tratamento



Análise de sensibilidade:

Considerando o alto nível de heterogeneidade ($I^2=75,4\%$; $p=0,017$) encontrado na análise do subgrupo alta expressão de HER2 segunda e subsequentes linhas de tratamento da SG, foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo o estudo “Shitara, 2020”⁽¹³⁾, conforme demonstrado gráfico 6. Excluindo esse estudo, os resultados se mantiveram semelhantes, com diferença estatística entre intervenção e comparador somente na primeira linha de tratamento e sem diferença estatística entre intervenção e comparador na segunda e subsequentes linhas de tratamento, com baixo nível de heterogeneidade.

Gráfico 6 - Forest plot sobrevida global – análise de sensibilidade subgrupo alta expressão de HER2 e linhas de tratamento



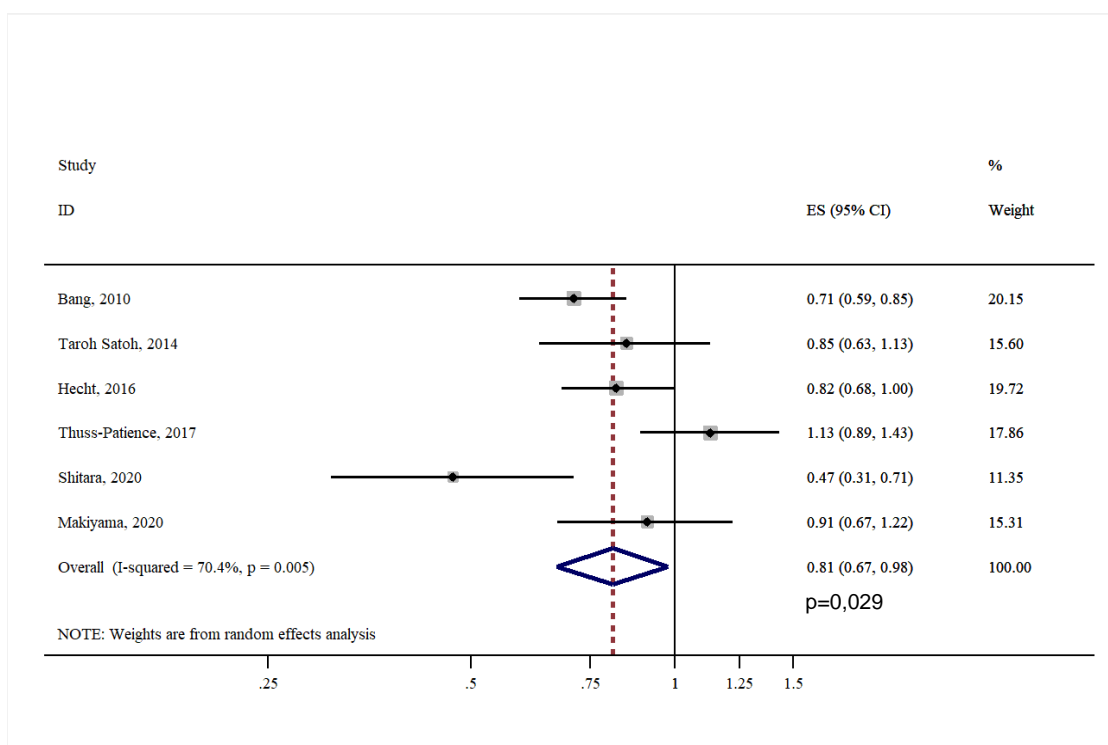
4.3.2 Sobrevida livre de progressão - análise principal

Conforme previsto em protocolo, somente os RCT foram considerados para análise quantitativa (metanálise). Os sete RCT apresentaram a avaliação de SLP^(8, 10-13, 29, 30). Seis destes foram incluídos na metanálise por possuírem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica e como comparador quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10, 11, 13, 30). O único RCT excluído da metanálise possui como intervenção duas terapias alvos HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica. Por esse motivo, onde há uma terapia alvo anti-HER2 no grupo comparador, optou-se por não o incluir na metanálise⁽²⁹⁾. As características basais desses estudos, informando as intervenções e

comparadores estão descritas na Tabela 3. Os estudos estão em ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual) nos gráficos forest plot, independente da linha de tratamento.

No gráfico 7 consta a SLP dos seis estudos^(8, 10-13, 30) incluídos na metanálise, correspondendo a 1.953 participantes da pesquisa, sendo 1.072 no grupo intervenção e 881 no grupo comparador. A diferença entre intervenção (terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica) em relação ao comparador (quimioterapia citotóxica isolada) foi estatisticamente significativa na SLP, com redução de 19% no risco de morte ou progressão da doença (HR 0,81; IC 95% 0,67-0,98; $p=0,029$). O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2=70,4\%$; $p=0,005$).

Gráfico 7 - Forest plot sobrevida livre de progressão - análise principal



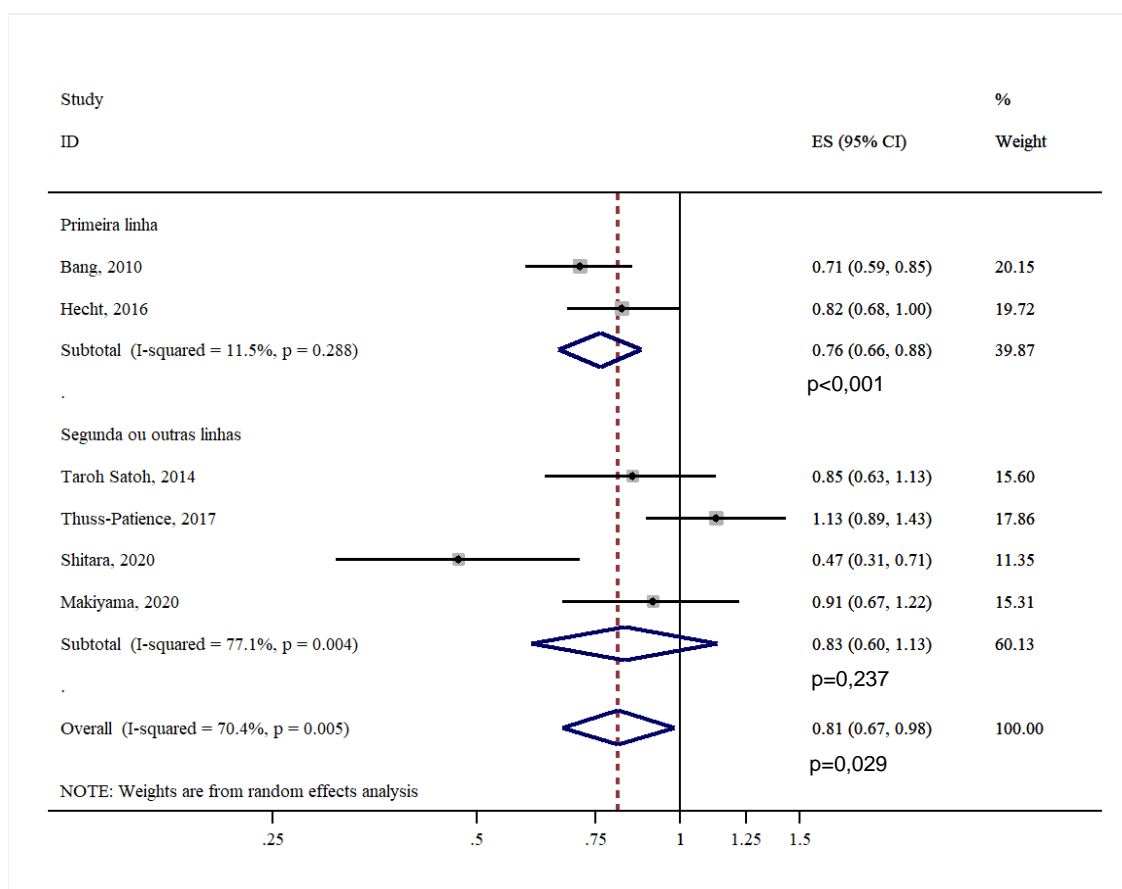
4.3.2.1 Sobrevida livre de progressão - análise de subgrupo

Conforme previsto em protocolo, foi realizada análise de subgrupo. No gráfico 8 consta o subgrupo referente a linhas de tratamento, compuseram o resultado da primeira linha de tratamento dois estudos^(8, 30) correspondendo a

1.071 participantes da pesquisa, sendo 543 no grupo intervenção e 528 no grupo comparador. A diferença entre intervenção e comparador foi estatisticamente significativa na SLP, com 24% de redução no risco de morte ou progressão da doença (HR 0,76; IC 95% 0,66-0,88; $p < 0,001$). O resultado apresentou baixo nível de heterogeneidade ($I^2 = 11,5\%$; $p = 0,288$).

Na segunda e subsequentes linhas de tratamento foram incluídos no subgrupo quatro estudos⁽¹⁰⁻¹³⁾ correspondendo 882 participantes da pesquisa, sendo 529 no grupo intervenção e 353 no grupo comparador. Houve 17% de redução no risco de morte ou progressão da doença pela intervenção em relação ao comparador, embora esse resultado não tenha encontrado significância estatística (HR 0,83; IC 95% 0,60-1,13; $p = 0,237$). O resultado apresentou alto nível de heterogeneidade ($I^2 = 77,1\%$; $p = 0,004$).

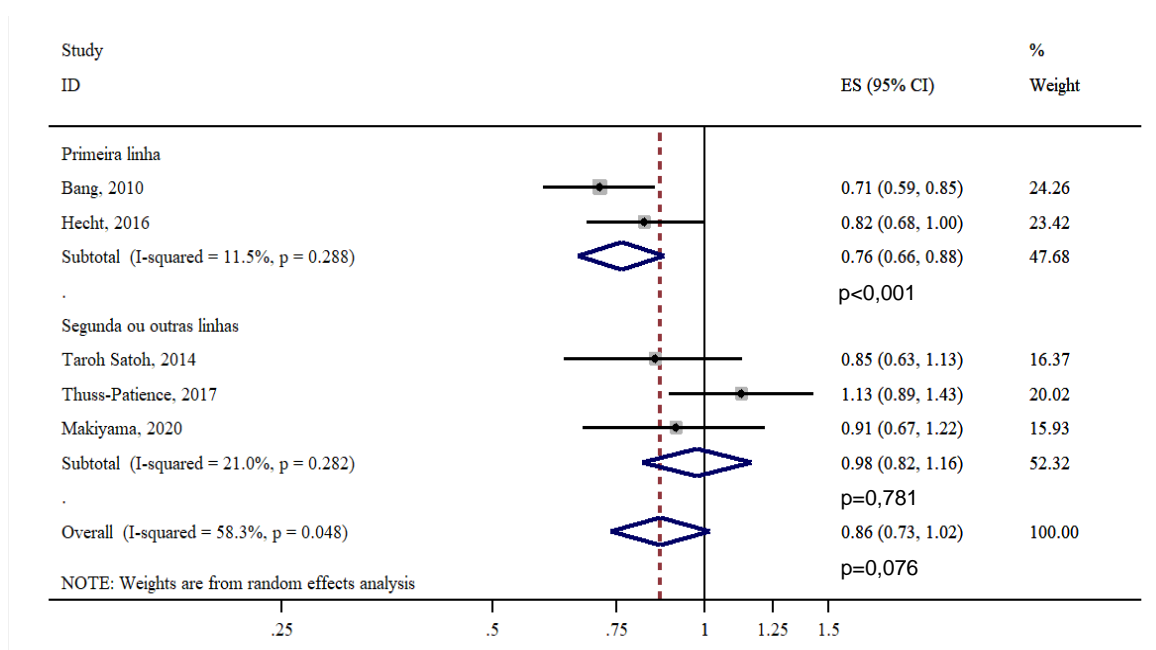
Gráfico 8 - Forest plot sobrevida livre de progressão - subgrupo linha de tratamento



Análise de sensibilidade:

Considerando o alto nível de heterogeneidade ($I^2= 77,1\%$; $p=0,004$) encontrado na análise do subgrupo segunda e subsequentes linhas de tratamento da SLP, foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo o estudo “Shitara, 2020”⁽¹³⁾, conforme demonstrado gráfico 9. Excluindo esse estudo, os resultados se mantiveram semelhantes, com diferença estatística entre intervenção e comparador somente na primeira linha de tratamento e sem diferença estatística entre intervenção e comparador na segunda e subsequentes linhas de tratamento, com baixo nível de heterogeneidade.

Gráfico 9 - Forest plot sobrevida livre de progressão – análise de sensibilidade subgrupo linha de tratamento



4.3.3 Taxa de resposta objetiva – análise principal

Conforme previsto em protocolo, somente os RCT foram considerados para análise quantitativa (metanálise). Os sete RCT apresentaram a avaliação de TRO^(8, 10-13, 29, 30).

Seis destes foram incluídos na metanálise por possuírem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica e como comparador quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10, 11, 13, 30). O único RCT excluído da metanálise possui como intervenção duas terapias alvos HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica, por esse motivo, onde há uma terapia alvo anti-HER2 no grupo comparador, optou-se por não o incluir na metanálise⁽²⁹⁾.

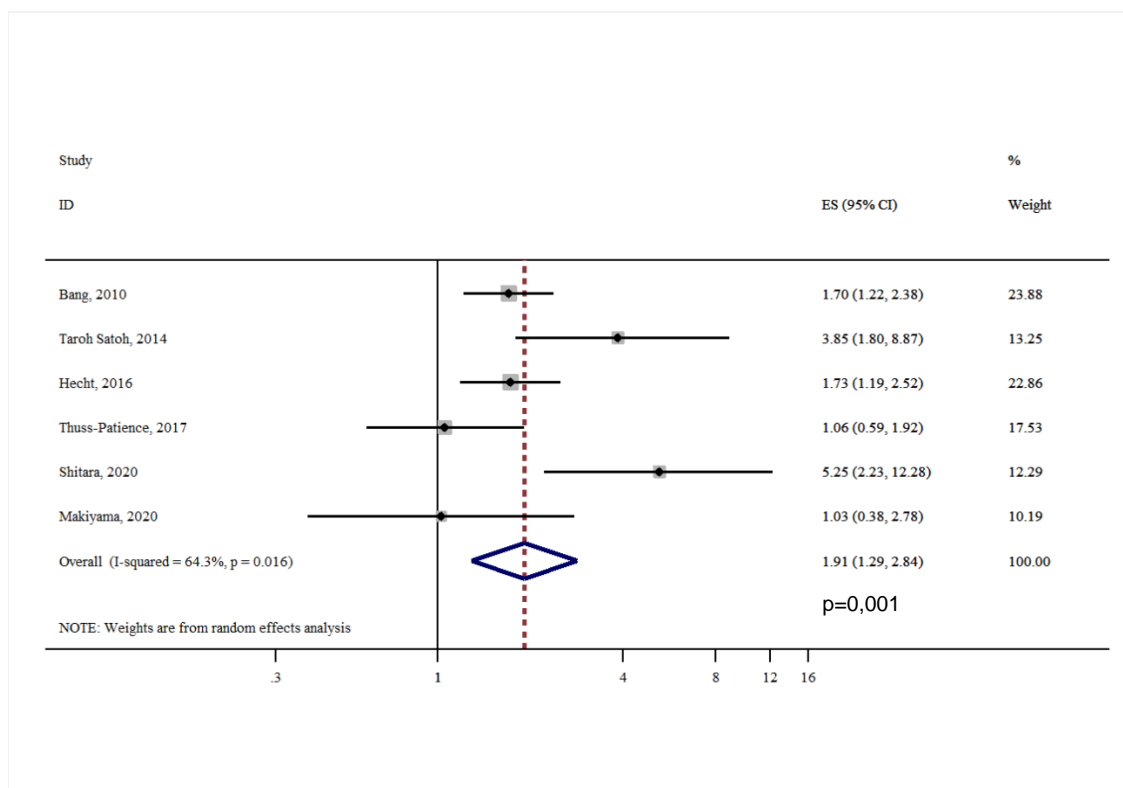
Dos seis RCT incluídos na metanálise, dois apresentaram os dados de OR diretamente^(8, 10) e quatro estudos, o OR foi calculado com base no número de participantes que tiveram a taxa de resposta objetiva (RC mais RP) em relação ao número de participantes que compuseram a amostra^(11, 13, 30, 83).

As características basais desses estudos, informando as intervenções e comparadores estão descritas na Tabela 3.

Os estudos estão em ordem cronológica (do mais antigo para o mais atual) nos gráficos forest plot, independente da linha de tratamento.

No gráfico 10 consta a TRO dos seis estudos^(8, 10-13, 30) incluídos na metanálise, correspondendo a 1.902 participantes da pesquisa, sendo 1.042 no grupo intervenção e 860 participantes no grupo comparador. Como resultado, o grupo intervenção apresentou 1,91 vezes chance de obter RC ou RP em relação ao controle, sendo essa diferença estatisticamente significativa (OR 1,91; IC 95% 1,29-2,84; $p=0,001$). O resultado apresentou moderado nível de heterogeneidade ($I^2= 64,3\%$; $p=0,016$).

Gráfico 10 - Forest plot taxa de resposta objetiva – análise principal



4.3.3.1 Taxa de Resposta Objetiva - análise de subgrupo

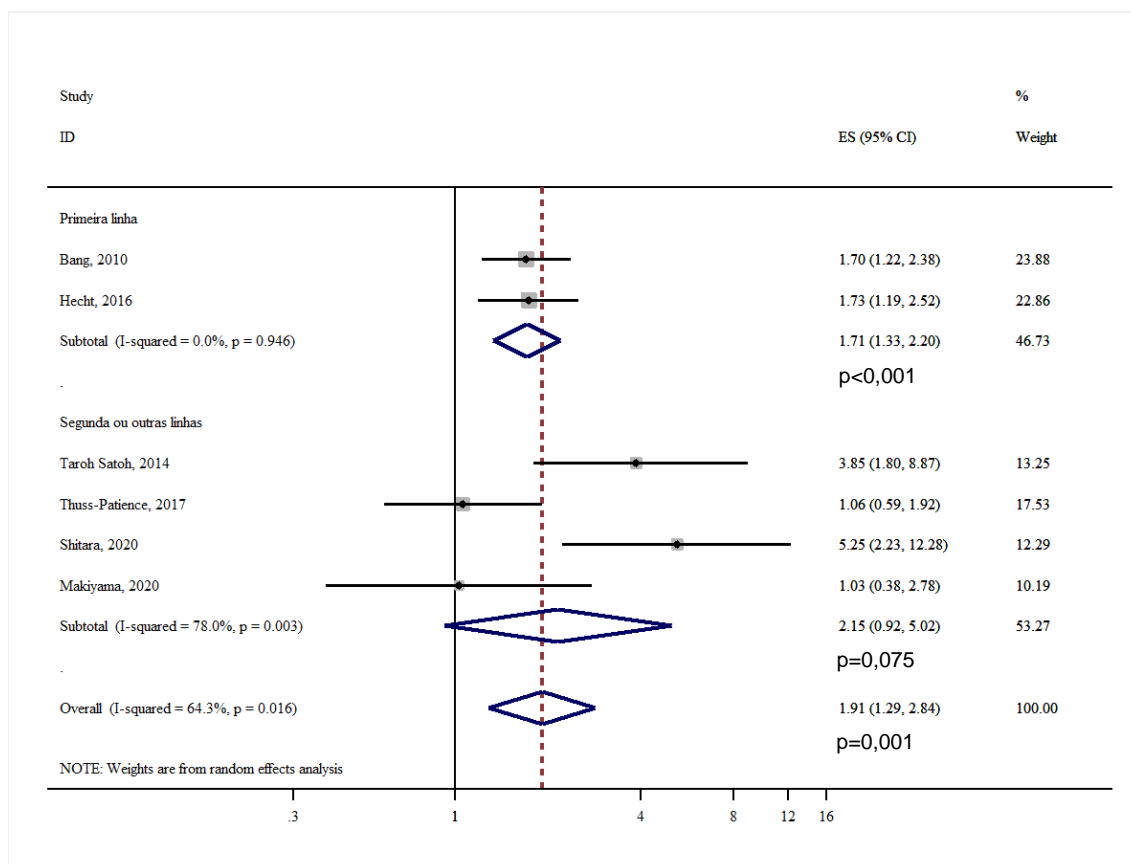
Conforme previsto em protocolo, foram realizadas análises de subgrupo. No gráfico 11 consta o subgrupo referente a linhas de tratamento, compuseram o resultado da primeira linha de tratamento dois estudos^(8, 30) correspondendo a 1.071 participantes da pesquisa, sendo 543 no grupo intervenção e 528 no grupo comparador. O grupo intervenção apresentou 1,71 vezes chance de obter RC ou RP em relação ao comparador, sendo essa diferença estatisticamente significativa (OR 1,71; IC 95% 1,33-2,20; $p < 0,001$). O resultado apresentou baixo nível de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$ $p = 0,946$).

Na segunda e subsequentes linhas de tratamento foram incluídos no subgrupo quatro estudos⁽¹⁰⁻¹³⁾ correspondendo a 781 participantes da pesquisa, sendo 499 no grupo intervenção e 332 no grupo comparador. A diferença entre intervenção e comparador não foi estatisticamente significativa (OR 2,15; IC 95% 0,92-5,02;

p=0,075). O resultado apresentou alto nível de heterogeneidade ($I^2= 78,0\%$; $p=0,003$).

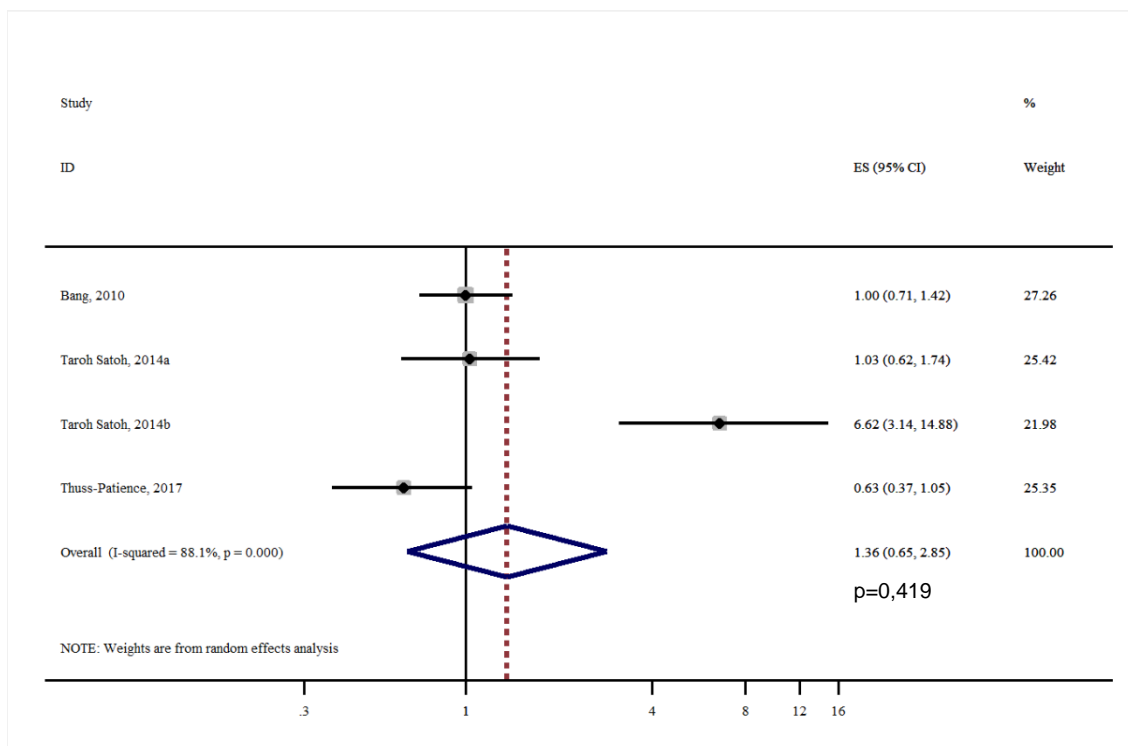
Considerando o alto nível de heterogeneidade ($I^2= 78,0\%$; $p=0,003$) encontrado na análise do subgrupo segunda e subsequentes linhas de tratamento na taxa de resposta objetiva, observa-se que dois estudos possuem resultados negativos, com deslocamento para esquerda e OR próximo de 1^(11, 12) e os outros dois estudos apresentam resultados positivos, com deslocamento para direita e OR acima de 3^(10, 13), indicando falta de consenso nos resultados deste desfecho. Para esse resultado, optou-se por não realizar a análise de sensibilidade, uma vez que para atingir a homogeneidade nos resultados, seria necessário separar cada dois estudos em dois grupos.

Gráfico 11 - Forest plot taxa de resposta objetiva - subgrupo linha de tratamento



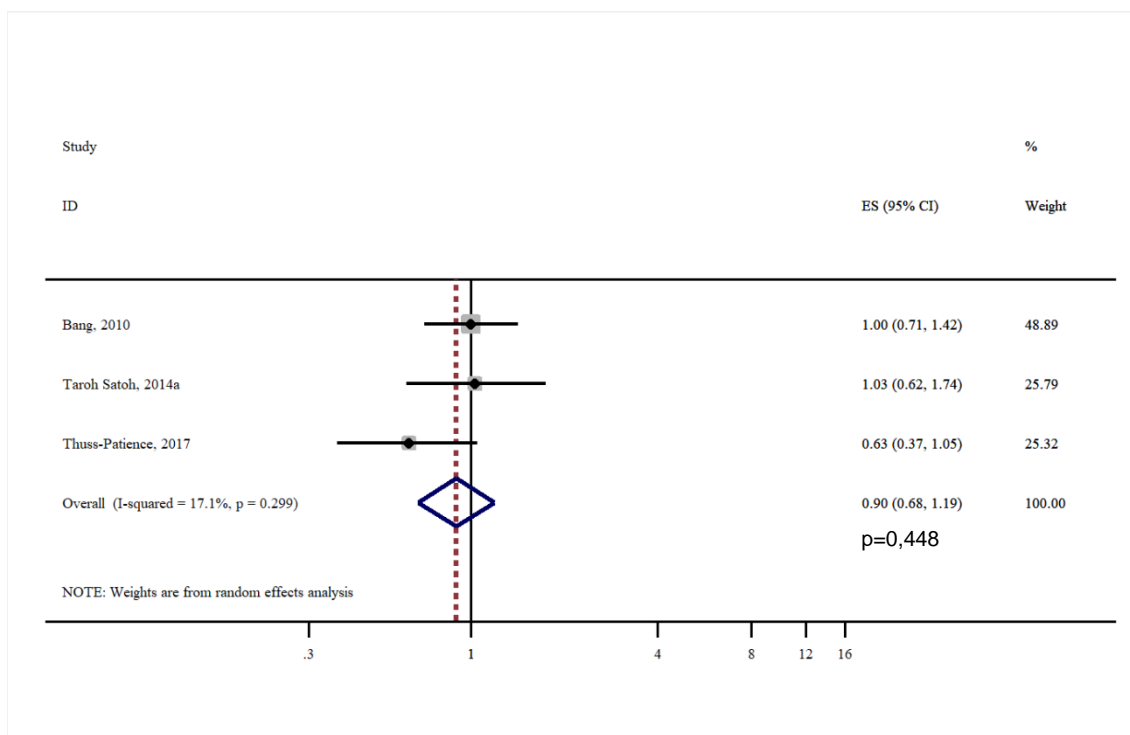
4.3.4 Eventos adversos grau 3 ou maior – análise principal

Conforme previsto em protocolo, somente os RCT foram considerados para análise quantitativa (metanálise). Dos sete RCT, seis foram considerados para metanálise por possuírem como intervenção uma terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica e como comparador quimioterapia citotóxica isolada^(8, 10, 11, 13, 30). O único RCT não considerado para metanálise possui como intervenção duas terapias alvos HER-2 (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia citotóxica e como comparador uma terapia alvo anti-HER2 (trastuzumabe) associada à quimioterapia citotóxica, por esse motivo, onde há uma terapia alvo anti-HER2 no grupo comparador, optou-se por não o incluir na metanálise⁽²⁹⁾. As características basais desses estudos, informando as intervenções e comparadores estão descritas na Tabela 3. Dos seis RCT considerados, apenas três forneceram o dado do número de participantes que tiveram EAs grau 3 ou superior^(8, 10, 11), correspondendo a 1.179 participantes da pesquisa, sendo 649 no grupo intervenção e 530 no grupo comparador. Conforme gráfico 12, o estudo Bang, 2010⁽⁸⁾ e o estudo Thuss Patience, 2017⁽¹¹⁾ apresentaram esse dado de forma conjunta, ou seja, número de participantes da pesquisa que tiveram EAs grau 3 ou maior e o estudo Taroh Satoh, 2014⁽¹⁰⁾ apresentou de forma separada: número de participantes que tiveram EA grau 3(a) e número de participantes que tiveram EAs grau 4(b). Como resultado, embora tenha ocorrido um número maior de EAs grau 3 ou maior no grupo da intervenção em relação comparador, essa diferença não foi estatisticamente significativa (OR 1,36; IC 95% 0,65-2,85; p=0,419). O resultado apresentou alto nível de heterogeneidade ($I^2=88,1\%$; p<0,001).

Gráfico 12 - Forest plot eventos adversos grau 3 ou maior - análise principal**Análise de sensibilidade:**

Considerando o alto nível de heterogeneidade ($I^2=88,1\%$; $p=0,000$) encontrado na análise de EAs grau 3 ou maior, foi realizada uma análise de sensibilidade, excluindo os dados de evento adverso grau 4 reportado no estudo Taroh Satoh, 2014⁽¹⁰⁾, conforme demonstrado no gráfico 13. Excluindo esse estudo, os resultados se mantiveram semelhantes, sem diferença estatística entre intervenção e comparador.

Gráfico 13 - *Forest plot* eventos adversos grau 3 ou maior - análise de sensibilidade



4.3.5 Resumo das evidências quantitativas principais

Resumo dos resultados para a comparação principal.

Resumo dos resultados: Terapia alvo molecular anti HER2 isolada ou associada à quimioterapia citotóxica em comparação com quimioterapia citotóxica isolada para participantes com câncer gástrico avançado

População: participantes com câncer gástrico avançado

Intervenção: terapia alvo molecular anti HER2 isolada ou associada à quimioterapia citotóxica

Comparador: quimioterapia citotóxica isolada

Tabela 11 - Resumo dos resultados para a comparação principal

Desfecho	Risco relativo (IC 95%)	Número de participantes (número de estudos e desenho)	Qualidade da evidência (GRADE)	Justificativa
Sobrevida Global	HR 0,87 (0,73 a 1,05)	1.953 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Rebaixado um nível devido à inconsistência: a direção e o tamanho do efeito variaram entre os estudos (foi detectada heterogeneidade significativa).
Sobrevida Livre de progressão	HR 0,81 (0,67 a 0,98)	1.953 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Rebaixado um nível devido à inconsistência: a direção e o tamanho do efeito variaram entre os estudos (foi detectada heterogeneidade significativa).
Taxa de Resposta Objetiva	OR 1,91 (1,29 a 2,84)	1.902 (6 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderada	Rebaixado um nível devido à: Imprecisão: largo intervalo de confiança do resultado.
Eventos adversos grau 3 ou maior	OR 1,36 (0,65 a 2,85)	1.179 (3 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Baixa	Rebaixado dois níveis, devido à: inconsistência: o tamanho e a direção do efeito variaram entre os estudos (foi detectada heterogeneidade significativa). Imprecisão: largo intervalo de confiança do resultado

Legenda: IC: Intervalo de confiança; OR: Odds Ratio; HR: Hazard Ratio

4.4 Estudos previstos, em andamento ou concluídos recentemente

Os resultados da pesquisa na plataforma ClinicalTrials.gov, realizada em 28 de agosto de 2022, para os estudos em previstos, em andamento ou finalizados recentemente, com a palavra-chave: *gastric cancer AND HER2*, obteve o resultado disponível na tabela 20.

Tabela 12 - Estudos planejados ou concluídos recentemente ClinicalTrials.gov

Título do estudo	ClinicalTrials.gov Identificação	Status
"A Study of RC48-ADC in Local Advanced or Metastatic Gastric Cancer Subjects With the Overexpression of HER2" ⁽³⁹⁾	NCT03556345	Recrutamento completo
"Study of HLX22 in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy Versus Placebo in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer" ⁽³⁹⁾	NCT04908813	Recrutando
"KN026 in Combination With Chemotherapy in the Second Line Treatment of HER-2 Positive Advanced or Metastatic Gastric Cancer" ⁽³⁹⁾	NCT05427383	Recrutando
"DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02)" ⁽³⁹⁾	NCT04014075	Ativo, recrutamento não iniciado
"A Study of MRG002 in the Treatment of HER2-positive/HER2-low Locally Advanced or Metastatic Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer" ⁽³⁹⁾	NCT05141747	Recrutando

5 DISCUSSÃO

No CG, a ressecção completa de todo tumor é a única forma de tratamento curativo. Atualmente, a maioria dos casos são descobertos tardiamente, em fase avançada, inoperável e com presença de metástase à distância⁽²⁾. Para esses pacientes, a quimioterapia citotóxica demonstrou benefícios em relação aos cuidados paliativos, com redução de risco de morte de 61% na primeira linha de tratamento e de 35% na segunda e linhas subsequentes de tratamento^(3, 5). No entanto, de forma limitada em até 12 meses na SG na primeira linha de tratamento e até 9 meses de SG na segunda e linhas subsequentes^(5, 10, 13).

O prognóstico reservado dessa população incentivou a busca de vias moleculares e alvos terapêuticos para estudo de terapias dirigidas, com objetivo de aumento de taxas de resposta e de sobrevida. A superexpressão de HER2 está presente em cerca de 22% dos pacientes com câncer gástrico^(20, 21). A positividade para HER2 foi correlacionada em alguns estudos como uma forma mais agressiva e conseqüentemente um pior prognóstico da doença^(23, 24).

A terapia alvo anti-HER2 possui um uso bem estabelecido no câncer de mama HER2 positivo, com diversos estudos clínicos publicados. O uso dessa terapia no CG HER2 positivo começou a ser investigada com o trastuzumabe através do estudo clínico ToGA, realizado em 2010⁽⁸⁾. Trata-se de um RCT fase 3, aberto, que avaliou a terapia alvo anti HER-2 trastuzumabe mais quimioterapia composta por capecitabina mais cisplatina ou fluorouracil mais cisplatina versus quimioterapia isolada composta por capecitabina mais cisplatina ou fluorouracil mais cisplatina. Nesse estudo, a terapia alvo anti-HER2 mais quimioterapia citotóxica demonstrou superioridade na eficácia em relação à quimioterapia citotóxica isolada, na primeira linha de tratamento, considerando os desfechos SG mediana (13,8 meses versus 11,1 meses; HR 0,74; IC 95% 0,60-0,91; p=0,0046), SLP (6,7 meses versus 5,5 meses; HR 0,71, IC 95% 0,59–0,85; p=0,0002) e TRO (47% versus 35%; OR 1,70; IC 95% 1,22–2,38; p=0,001). Além disso, em uma análise de subgrupo para SG, foi demonstrado que a resposta é melhor para àqueles pacientes com alta expressão de HER2 (16,0 meses versus 11,8 meses; HR 0,65; IC 95% 0,51–0,83)⁽⁸⁾.

Após esse marco, outros RCT com diferentes terapias anti-HER2 foram conduzidos, como lapatinibe^(10, 30), pertuzumabe mais trastuzumabe⁽²⁹⁾, trastuzumabe entansina⁽¹¹⁾, novamente o trastuzumabe⁽¹²⁾ e trastuzumabe deruxtecana⁽¹³⁾. Esses estudos incluíram diferentes linhas de tratamento e houve uma discordância nos resultados, sendo eles vezes satisfatório e outras insatisfatório para a terapia alvo anti-HER2, conforme descrito a seguir:

Na primeira linha de tratamento, em 2016 foi realizado um RCT denominado TRIO-013/LOGiC, duplo cego que avaliou a terapia anti-HER2 lapatinibe mais quimioterapia com capecitabina mais oxaliplatina versus placebo mais capecitabina mais oxaliplatina. Como resultado não houve diferença estatística entre a terapia alvo anti-HER2 mais quimioterapia citotóxica versus quimioterapia citotóxica isolada na SG mediana (12,2 meses versus 10,5 meses; HR 0,91; IC 95% 0,73-1,12; $p=,3492$). Também foram realizadas análises de subgrupo para alta e baixa expressão de HER2 que não demonstraram diferenças estatísticas entre os tratamentos. Já os outros desfechos de eficácia demonstraram uma diferença estatística significativa entre a terapia alvo anti-HER2 mais quimioterapia versus quimioterapia isolada: SLP mediana (6,0 meses versus 5,4 meses; HR 0,82; IC 95% 0,68- 1,00; $p=,0381$) e TRO (53% versus 39%; OR 1,76; IC 95% 1,23-2,52; $p=,0031$)⁽³⁰⁾.

Ainda na primeira linha de tratamento, em 2018 através do estudo clínico randomizado, fase 3, cego, denominado JACOB foi avaliada a adição da terapia anti-HER2 pertuzumabe junto a também terapia anti-HER2 trastuzumabe, os grupos de tratamento foram: pertuzumabe mais trastuzumabe mais quimioterapia composta por cisplatina mais capecitabina ou cisplatina mais 5-fluorouracil. E como grupo comparador placebo mais trastuzumabe mais quimioterapia composta por cisplatina mais capecitabina ou cisplatina mais 5-fluorouracil. A adição do pertuzumabe ao tratamento com trastuzumabe, embora tenha fornecido uma SG mediana numericamente maior em meses, não demonstrou diferença estatística significativa na comparação entre os tratamentos (17,5 meses versus 14,2 meses; HR 0,84; IC 95% 0,71-1,00; $p=0,057$). Já na SLP mediana e TRO, a diferença encontrada foi estatisticamente significativa (8,5 meses versus 7,0 meses; HR 0,73; IC 95% 0,62-0,86; $p=0,0001$ e 56,7% versus 48,3%; OR 1,40; IC 95% 1,04-1,89; $p=0,026$)⁽²⁹⁾.

Na segunda linha de tratamento, o primeiro estudo realizado, em 2014, foi o TytAN, um RCT, de fase 3, aberto que avaliou o lapatinibe mais quimioterapia paclitaxel versus quimioterapia isolada de paclitaxel. Como resultado, a SG e SLP medianas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (11,0 meses versus 8,9 meses; HR 0,84, IC 95% 0,64-1,11; $p=,1044$ e 5,4 meses versus 4,4 meses; HR 0,85, IC 95% 0,63-1,13; $p=,2441$) nos grupos lapatinibe mais quimioterapia e grupo quimioterapia isolada, respectivamente. Assim como, as análises de subgrupo, considerando alta e baixa expressão para HER2 na SG mediana não demonstraram diferenças. A TRO apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de lapatinibe mais quimioterapia e versus quimioterapia isolada (27% versus 9%; OR 3,85, IC 95% 1,80-8,87; $p<,001$)⁽¹⁰⁾. Ainda na segunda linha de tratamento, em 2017 foi realizado um RCT, fase 2/3, aberto, adaptativo denominado GATSBY. Os resultados da fase 3 avaliando o trastuzumabe entansina isolado versus quimioterapia citotóxica definida como docetaxel ou paclitaxel, os resultados demonstraram que em nenhum desfecho de eficácia houve uma diferença estatisticamente significativa para o grupo trastuzumabe entansina em relação à quimioterapia isolada, SG mediana 7,9 meses versus 8,6 meses (HR 1,15; IC 95% 0,87-1,51; $p=0,86$), SLP mediana 2,7 meses versus 2,9 meses (HR 1,13; IC 95% 0,89-1,43; $p=0,31$) e TRO 20,6% versus 19,6% (OR 1,06; IC 95% 0,59-1,92; $p=0,8406$)⁽¹¹⁾.

Também na segunda linha de tratamento, em 2020 foi realizado um estudo clínico fase 2, randomizado, aberto, que avaliou a eficácia e segurança da terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe mais quimioterapia de paclitaxel versus a quimioterapia paclitaxel isolada. Nesse estudo, nenhum desfecho de eficácia demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. SG mediana 10,2 meses versus 10,0 meses (HR 1,23; IC 95% 0,76-1,99; $p=,20$), SLP mediana 3,7 meses versus 3,2 meses (HR 0,91; IC 95% 0,67-1,22; $p=,33$) e TRO 33% versus 32% (OR 0,93; IC 95% 0,39-2,24; $p=1,0$) no grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica versus grupo quimioterapia citotóxica isolada, respectivamente⁽¹²⁾. Por fim, também em 2020 foi realizado um estudo clínico fase 2, RCT, aberto que avaliou a terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe deruxtecana comparado com quimioterapia de irotecano ou

paclitaxel no tratamento de terceira e linhas subsequentes de tratamento. Neste estudo, todos os desfechos de eficácia resultaram em diferenças estatisticamente significante da terapia alvo anti-HER2 em relação à quimioterapia citotóxica isolada: SG mediana 12,5 meses versus 8,4 (HR 0,59; IC 95% 0,39-0,88; $p=0,01$), SLP mediana 5,6 meses versus 3,5 meses (HR 0,47; IC 95% 0,31-0,71) e TRO 43% versus 12% (OR 5,25; IC 95% 2,23-12,28), no grupo trastuzumabe deruxtecana versus quimioterapia citotóxica isolada, respectivamente⁽¹³⁾.

Song H, Zhu J e Lu D em 2016⁽¹⁴⁾ realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança de terapias alvo moleculares no tratamento de primeira linha do CG. Foram incluídas na revisão sistemática tanto a terapia alvo EGFR (HER1) e HER2, quanto a terapia alvo fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*). Os autores concluíram que há incertezas sobre o efeito da adição de terapia alvo à quimioterapia citotóxica nos resultados de sobrevida em pacientes com CG avançado. Em uma análise de subgrupo que avaliou eficácia das terapias alvo EGFR (HER1 e HER2) versus quimioterapia citotóxica, na primeira linha de tratamento do CG avançado, não foi demonstrado ganhos nos desfechos de sobrevida, SG, 6% de redução de risco de morte (HR 0,94; IC 95% 0,77-1,16) e SLP, 7% de redução risco de morte ou progressão da doença (HR 0,93; IC 95% 0,76-1,14).

Relevando as diferenças entre os trabalhos (linha de tratamento e terapia alvo), a metanálise do presente trabalho apresentou melhores resultados, conforme descrito abaixo.

Seis RCT^(8, 10-13, 30) foram incluídos na metanálise de SG, os resultados demonstraram que houve 13% de redução no risco de morte pela terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada, no entanto, esse resultado não demonstrou significância estatística (HR 0,87; IC 95% 0,73-1,05; $p=0,146$). Houve uma inconsistência entre os estudos em que o tamanho e a direção do efeito variaram, foi detectada heterogeneidade significativa, e por isso, a qualidade dessa evidência foi considerada moderada.

Foram avaliados diferentes subgrupos para SG. Os resultados disponíveis em dois estudos^(8, 30) demonstraram que na primeira linha de tratamento, a redução do risco de morte foi de 18% e os resultados disponíveis em quatro estudos⁽¹⁰⁻¹³⁾ demonstraram que na segunda e linhas subsequentes de tratamento, a redução do risco de morte foi de 9%. Embora na primeira linha de tratamento tenha demonstrado o dobro de redução de risco, ambos os resultados não tiveram significância estatística (HR 0,82; IC 95% 0,67-1,00; $p=0,054$ e HR 0,91; IC 95% 0,68-1,23; $p=0,559$, respectivamente).

Nos subgrupos de baixa e alta expressão de HER2, foi demonstrado que não houve redução do risco de morte considerando apenas pacientes com baixa expressão de HER2 nos três estudos que compuseram essa análise^(8, 10, 11, 30), já para àqueles com alta expressão de HER2, os resultados de cinco estudos^(8, 11-13, 30) demonstraram que houve uma redução de risco de morte de 15%. Ambos os resultados também não tiveram diferença estatística (HR 1,02; IC 95% 0,77-1,34; $p=0,889$ e HR 0,85; IC 95% 0,65-1,10; $p=0,223$, respectivamente).

Por fim, em uma análise exploratória foram considerados os seguintes subgrupos: baixa expressão de HER2 na primeira linha de tratamento, onde também não houve redução do risco com os dois estudos que compuseram a metanálise^(8, 30). Já para alta expressão de HER2 na primeira linha de tratamento, dois estudos^(8, 30) que compuseram essa análise demonstraram que houve 25% de redução no risco de morte pela terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada, com um resultado estatisticamente significativo (HR 0,75; IC 95% 0,57-0,99; $p=0,039$). O subgrupo de alta expressão de HER2 na segunda e linhas subsequentes de tratamento, demonstrou que houve apenas 6% de redução no risco de morte, sem diferença estatística (HR 0,94; IC 95% 0,60-1,47; $p=0,800$), considerando os três estudos que compuseram a metanálise⁽¹¹⁻¹³⁾.

Os resultados de subgrupo devem ser interpretados com cautela pelo fato de terem sido gerados com menos estudos clínicos em relação à análise principal. No entanto, esses resultados demonstram que na SG, a redução do risco de morte pela terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada é maior para pacientes com alta expressão de HER2, na primeira linha de tratamento.

Na metanálise de SLP, o resultado demonstrou que houve redução de 19% no risco de morte ou progressão da doença, estatisticamente significativa (HR 0,81; IC 95% 0,67-0,98; $p=0,029$) pela terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada, com os seis estudos^(8, 10-13, 30) que compuseram a análise. Houve uma inconsistência entre os estudos em que o tamanho e a direção do efeito variaram, foi detectada heterogeneidade significativa, e por isso, a qualidade dessa evidência foi considerada moderada.

Na análise de subgrupo considerando primeira linha de tratamento com o resultado de dois estudos^(8, 30) versus segunda e linhas subsequentes de tratamento, com o resultado de quatro estudos⁽¹⁰⁻¹³⁾, demonstraram que houve 24% de redução no risco de morte ou progressão da doença (HR 0,76; IC 95% 0,66-0,88; $p<0,001$) e 17% de redução no risco de morte ou progressão da doença (HR 0,83; IC 95% 0,60-1,13; $p=0,237$), respectivamente, pela terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada.

Na metanálise de TRO, com os seis RCT^(8, 10-13, 30) compuseram a análise, a terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica demonstrou ter 1,91 vezes chance de obter RC ou RP em relação à quimioterapia citotóxica isolada, de forma estatisticamente significativa (OR 1,91; IC 95% 1,29-2,84; $p=0,001$). Considerando o largo intervalo de confiança do resultado, a qualidade da evidência foi considerada como moderada.

Na análise de subgrupo considerando primeira linha de tratamento composta por dois estudos^(8, 30) versus segunda e linhas subsequentes de tratamento composta por três estudos⁽¹⁰⁻¹³⁾, os resultados demonstraram que houve 1,71 vezes chance de obter RC ou RP no grupo terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica, de forma estatisticamente significativa (OR 1,71; IC 95% 1,33-2,20; $p=0,000$) na primeira linha de tratamento e 2,15 vezes chance na segunda e linhas subsequentes de tratamento, mas sem diferença estatística neste caso (OR 2,15; IC 95% 0,92-5,02; $p=0,075$).

Os resultados de subgrupo para SLP e TRO corroboram com a evidência de que os resultados de eficácia do uso da terapia alvo anti-HER2 são melhores na primeira linha de tratamento.

Em relação à segurança do tratamento terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica versus quimioterapia citotóxica isolada, poucos estudos apresentaram dados sobre a incidência de EAs grau 3 ou maior, o resultado disponível em três estudos^(8, 10, 11) demonstrou que no grupo terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica há 1,36 vezes chance de ocorrer EAs grau 3 ou maior, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (OR 1,36; IC 95% 0,65-2,85; p=0,419).

Existem evidências que relatam⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ mecanismos de resistência à terapia alvo anti-HER2, quando usada na segunda e linhas subsequentes de tratamento para o CG, como por exemplo: heterogeneidade intratumoral, perda da positividade de HER2, mutações de HER2 adquiridas, heterodímeros de HER2, sinalização intracelular alterada e microambiente imune tumoral⁽¹⁰²⁾. A resistência à terapia alvo anti-HER2 pode justificar os resultados encontrados neste trabalho, tanto para as análises de subgrupo em que as respostas foram melhores na primeira linha de tratamento quando comparada com segunda e linhas subsequentes de tratamento, quanto para heterogeneidade, inconsistência e imprecisão nos resultados encontrados da metanálise.

A terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe deruxtecana foi a única que demonstrou benefícios em relação à quimioterapia citotóxica isolada de forma estatisticamente significativa em todos os desfechos de eficácia (SG, SLP, TRO), na segunda e linhas subsequentes de tratamento. Esse resultado pode ser justificado, uma vez que há estudos que demonstraram que o trastuzumabe deruxtecana foi eficaz não apenas contra células tumorais que superexpressam HER2, mas também para àquelas negativas, na presença de células tumorais positivas para HER2. Esse fato pode ser explicado pelo mecanismo de ação em que ocorre a internalização do trastuzumabe deruxtecana por células HER2 positivas e uma vez no citoplasma dessas células leva a subsequente liberação do trastuzumabe deruxtecana para as células HER2 negativas adjacentes^(100, 103, 104). Essa ação pode ser significativa considerando a heterogeneidade intratumoral na superexpressão de HER2.

A qualidade da evidência dos resultados de metanálise foram consideradas moderada ou baixa, por isso, podem ser necessários novos RCT para confirmar os resultados encontrados.

Em relação aos dados dos NRT, foram encontrados somente estudos especificamente com a terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe, demonstrando que ela está sendo investigada e utilizada em estudos de mundo real, com diferentes linhas de tratamento e quimioterapias citotóxicas, sugerindo ser eficaz e efetiva nos desfechos de SG, SLP e TRO. Somente três desses estudos clínicos foram comparativos e tiveram como grupo intervenção trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada, na segunda linha de tratamento^(76, 88, 91). Destes, um estudo demonstrou uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada na SG mediana (12,6 meses versus 6,1 meses)⁽⁷⁶⁾. Dois^(76, 88) dos três estudos demonstraram uma diferença estatisticamente significativa favorável ao grupo trastuzumabe mais quimioterapia citotóxica em relação à quimioterapia citotóxica isolada na SLP mediana (3,1 meses versus 2,0 meses e 4,4 meses versus 2,3 meses). Em relação à TRO, somente dois estudos^(76, 91) forneceram dado sobre significância estatística, sendo a diferença entre os grupos considerada não estatisticamente significativa ($p=0,08$ e $p=1,00$).

Em relação aos estudos não comparativos, alguns incluíram somente primeira linha de tratamento^(74, 75, 78, 79, 81, 86, 89, 90, 93-95, 97) e os resultados mínimos e máximos foram: SG mediana, de 12,8 meses a 27,6 meses; SLP mediana, de 5,1 meses a 11,6 meses e TRO: de 40,8% a 82%.

Outros estudos incluíram todas as linhas de tratamento (primeira e linhas subsequentes)^(73, 80, 84, 85, 87, 92, 96) e os resultados mínimos e máximos foram: SG mediana, de 14,1 meses a 26,9 meses; SLP mediana, de 7,8 meses a 11 meses e TRO, de 18% a 68%.

Um estudo incluiu segunda linha e linhas subsequentes de tratamento⁽⁷³⁾ e os resultados foram: SG mediana, 17,1 meses; SLP mediana, 5,1 meses TRO, 37%.

Por fim, um estudo não informou a linha de tratamento instituída⁽⁹⁶⁾ e apresentou resultado somente da SG mediana de 9,3 mediana.

Em relação aos eventos adversos grau 3 ou maior, dos três estudos comparativos^(76, 88, 91), somente dois apresentaram os resultados de EAs^(88, 91) e as incidências foram baixas (menor ou igual a 10%) e semelhantes entre a

terapia alvo anti-HER2 associada à quimioterapia citotóxica versus a quimioterapia citotóxica isolada. Nos estudos não comparativos, os eventos adversos tiveram incidências gerais menores que 15%, com exceção de alguns estudos para os eventos: neutropenia, 18%⁽⁷⁷⁾, 23,3%⁽⁸⁶⁾, 29,5%⁽⁷⁴⁾, 22,4%⁽⁷⁹⁾, 18,7%⁽⁹³⁾; trombocitopenia, 17,9%⁽⁷⁸⁾; leucopenia, 19,4%⁽⁷⁹⁾, 18,7%⁽⁹³⁾; diarréia, 16,7%⁽⁸⁶⁾, 24,4%⁽⁹⁴⁾ e anemia, 24%⁽⁷⁵⁾, 18,2%⁽⁷⁴⁾ e anorexia, 25%⁽⁷⁴⁾.

Os resultados dos NRT variaram bastante entre si, que pode ser justificado pelos diferentes desenhos de estudos, tempo de seguimento e linhas de tratamento. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois a maioria são de estudos não controlados, não sendo possível avaliar o benefício e a segurança da terapia alvo anti-HER2 em relação à quimioterapia citotóxica, ademais todos esses estudos apresentam sério ou crítico risco de viés.

6 CONCLUSÕES

Com os dados da revisão sistemática e metanálise, é possível concluir que:

Através dos dados dos RCT:

- A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica reduziu em 13% o risco de morte em relação à quimioterapia citotóxica isolada, no desfecho primário SG, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (HR 0,87; IC 95% 0,73-1,05; p=0,146). A qualidade dessa evidência foi considerada moderada.
- A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica reduziu em 19% o risco de progressão da doença ou morte em relação à quimioterapia citotóxica isolada, no desfecho SLP, a diferença foi estatisticamente significativa (HR 0,81; IC 95% 0,67-0,98; p=0,029). A qualidade/certeza dessa evidência foi considerada moderada.
- A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica apresentou 1,91 vezes chance de obter RC ou RP em relação à quimioterapia citotóxica isolada, no desfecho TRO, a diferença foi estatisticamente significativa (OR 1,91; IC 95% 1,29-2,84; p=0,001). A qualidade/certeza dessa evidência foi considerada moderada.
- A terapia alvo anti-HER2 associada ou não a quimioterapia citotóxica apresentou 1,36 vezes chance de ter EAs grau 3 ou maior em relação à quimioterapia citotóxica isolada, a diferença não foi estatisticamente significativa (OR 1,36; IC 95% 0,65-2,85; p=0,419). A qualidade/certeza dessa evidência foi considerada baixa.
- As análises de subgrupo sugerem que os pacientes que podem melhor se beneficiar com a terapia alvo anti-HER2 são àqueles com alta expressão de HER2 (definida como IHQ3+ ou IHQ2+ e FISH+), na primeira linha de tratamento.

Através dos dados NRT intervencionais ou observacionais:

- A terapia alvo anti-HER2 trastuzumabe está sendo investigada e utilizada em estudos de mundo real, com diferentes quimioterapias citotóxicas e em diferentes linhas de tratamento, sugerindo ser eficaz e efetiva nos desfechos de SG, SLP e TRO. A maioria dos eventos adversos grau 3 ou maior demonstraram baixa incidência (<15%). Os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela, pois a maioria são estudos não controlados, não permitindo mensurar o benefício da quimioterapia alvo antiHER2 associada à quimioterapia citotóxica versus a quimioterapia citotóxica isolada. Além disso, todos apresentam sério ou crítico risco de viés.

7 ANEXOS

Anexo 1. Protocolo prévio



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. It has since been amended by the author and the PROSPERO team have checked the record for eligibility. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Review methods were amended after registration. Please see the revision notes and previous versions for detail.

Citation

Paula Bonilha Fernandes, Maria Del Pilar Estevez Diz, Tiago Biachi De Castria, João Vítor Antunes Marques Gregorio. Molecular target anti-HER2 therapy for advanced gastric cancer: systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020213155 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020213155

Review question [2 changes]

The objective of this systematic review is to assess the efficacy, effectiveness and safety of target anti-HER2 therapy in the treatment of advanced HER2 positive gastric cancer (GC).

To that end, the systematic review proposes to answer the following questions:

- Does the anti-HER2 target therapy have efficacy, effectiveness in the treatment of positive HER2 advanced GC?
- What is the incidence of grade 3 or more adverse events from the target anti-HER2 therapy in the treatment of advanced HER2 positive GC?

Searches [1 change]

Databases to search:

- MEDLINE / PubMed;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials - The Cochrane Library (CENTRAL);
- Embase.

Ongoing trial databases:

ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov/): for planned, ongoing or recently completed studies

Other searches:

- We will search for abstracts of clinical trials published by relevant meetings of the following societies:

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

European Society for Medical Oncology - (ESMO) congresses.

- Personal contacts:

We will contact experts in the field in order to retrieve their trials.

We will contact authors and investigators when necessary to request further information or for clarification.

- Handsearching of references:

We will screen the references of all included trials and relevant review articles for potentially eligible studies.

Medical subject headings (MeSH) or equivalent, and text word terms were used. Searches were adapted to individual databases.

Search strategy

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/213155_STRATEGY_20201218.pdf

Types of study to be included [1 change]

Inclusion:

- Randomized controlled clinical trials (RCT);
- Non-randomized trials (NRT) controlled or uncontrolled.

The studies may be retrospective or prospective; interventional or observational.

Studies reported as full text will be considered and unpublished data.

Schedule

- There is no definition for minimum or maximum follow-up time (Follow Up).

Language

- Only articles reported in English, Portuguese and Spanish will be included.

Exclusion:

- Non-clinical studies (studies in non-humans);
- Phase 1 clinical study;
- Cross-sectional studies;
- Revisions;
- Systematic reviews;
- Meta-analyzes;
- Series of cases and case reports (with less than 30 research participants);
- Any type of clinical study with less than 30 research participants included.

Condition or domain being studied [1 change]

Gastric cancer (GC) including gastroesophageal junction cancer (GEJC) is the fifth most common cancer and third leading cause of cancer-related deaths. It is one of the most diagnosed cancers and with a relevant number of causes of death in the world.

Complete resection of the whole tumor is the only form of curative treatment. However, since GC is usually asymptomatic in the early stages, most cases are diagnosed with advanced disease. Cytotoxic chemotherapy has shown benefits in comparison to supportive care for these patients, but overall survival (OS) is still poor. It is estimated that overexpression of human epidermal growth receptor 2 (HER2) in GC is present in about 20% of cases. (Lordick et al., 2007 apud Gravalos and Jimeno, 2008) Positivity for HER2 has been correlated in some studies as a more aggressive form and consequently a worse prognosis of the disease (Jorgensen, 2012; Park, 2005).

Participants/population [1 change]

Inclusion:

- Adults older than 18 years old of both sexes;
- Previously diagnosed with HER2 positive gastric cancer, determined by immunohistochemistry (IHC) and / or in situ hybridization (ISH), as defined by the study. Eligible individuals with gastroesophageal junction and esophageal HER2-positive cancer will also be considered if they have been included in the study along with those with gastric cancer;
- Disease in advanced and / or recurrent and / or inoperable (unresectable) and / or metastatic stage.

Intervention(s), exposure(s)

Inclusion:

Molecular anti-HER2 target therapy isolated or associated with chemotherapy or associated with other anti-HER2 molecular target therapy.

Comparator(s)/control [1 change]

Inclusion:

- Cytotoxic chemotherapy;
- Placebo plus cytotoxic chemotherapy;
- Targeted anti-HER2 therapy alone or associated with cytotoxic chemotherapy, when the intervention consists of two target anti-HER2 therapies with or without chemotherapy;
- No comparator group (single arm studies).

Main outcome(s) [2 changes]

Overall Survival (OS), defined as time (in months) from randomization or since the start of the study/treatment until death from any cause.

Measures of effect

For the "time to event" outcomes: OS, the Hazard ratio (HR) reported in the studies and the confidence interval will be collected. A 95% confidence interval (95% CI) will be considered for analysis.

Additional outcome(s) [2 changes]

- Progression-Free Survival (PFS), defined as time (in months) from randomization or since the start of the study/treatment until progression or death from any cause, according to the methodology used in the study;
- Objective Response Rate (ORR), defined as the percentage of participants with Complete Response (CR) or Partial Response (PR) after therapy, according to the methodology used in the study;
- Grade 3 or more adverse events, according to the methodology used in the study.

Measures of effect

For the “time to event” outcomes: PFS, the HR reported in the studies and the confidence interval will be collected. A 95% confidence interval (95% CI) will be considered for analysis.

For ORR outcome, the absolute number of participants who achieved ORR will be collected (n) and the total absolute number of participants who composed this analysis (N), per treatment group. The odds ratio will be calculated, considering a 95% confidence interval (95% CI).

As for the safety analysis grade 3 or more adverse events, the absolute number (n) of participants who had these events and the total absolute number of participants who composed this analysis (N), per treatment group will be used. The odds ratio will be calculated, considering a 95% confidence interval (95% CI).

Data extraction (selection and coding) [2 changes]

- Selection of studies:

Initial search records will be imported into the web-based systematic review software package “Rayyan” by PBF, which will also eliminate duplicates. After this process, two authors (PBF and TBC) will independently screen the studies by evaluating the titles and abstracts, remove irrelevant reports that do not clearly satisfy the inclusion criteria, and determine which trials we should be further assessed.

Subsequently, all selected articles will be evaluated independently in full text by two authors (PBF and TBC) to verify compliance with the eligibility criteria. In case of disagreement, a third reviewer will judge (MPD). Additional information will be requested to authors via email if the article contains insufficient data to make a decision on eligibility.

The reasons why potentially relevant studies did not meet the eligibility criteria will be recorded and reported in the “Characteristics of excluded studies” table.

None of the reviewers will be blinded to the titles of the journals or the authors or institutions of the study.

We will document the process of study selection using a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow chart.

- Data extraction

Data extraction will be performed independently by two authors (PBF and JVAMG) using a standardized form developed in Excel, specifically for the project. Additional information from the authors of the primary studies will be requested via email, if any data is missing. In case of disagreement, a third reviewer will judge (MPD).

The following data will be extracted from each selected article:

- General information of the publication;
- Study characteristics;
- Characteristics of the research participants;
- Interventions;
- Comparators;
- Previous treatments, in cases of second-line treatment studies;

- Outcomes;

- Other data may be collected, if necessary.

Whenever possible, the results of the population with the intention to treat (ITT) will be considered in the analysis.

Risk of bias (quality) assessment [2 changes]

The risk of bias assessment will be carried out at study level only. Two authors (PBF and JVAMG) will independently assess the risk of bias of each included study. In case of disagreement, a third reviewer will judge (MPD).

Assessment by the tools recommended by Cochrane:

- "Risk of Bias" RoB 2 (Higgins, 2020): for randomized clinical trials (RCT), which includes the following domains:

bias arising from the randomization process;

bias due to deviations from intended interventions;

bias due to missing outcome data;

bias in measurement of the outcome; and

bias in selection of the reported result.

Judgment: low risk of bias; some concerns; or high risk of bias

- "Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions" ROBINS-I (Sterne et al., 2020): for non-randomized trials (NRT), which includes the following domains:

bias due to confounding;

bias in selection of participants into the study;

bias in classification of interventions;

bias due to deviations from intended interventions;

bias due to missing data;

bias in measurement of the outcome; and

bias in selection of the reported result.

Judgment: low risk of bias; moderate risk of bias; serious risk of bias; or critical risk of bias.

Strategy for data synthesis [2 changes]

- Qualitative evaluation:

It will be narratively describing the results and present in tables the outcome data per study for each intervention included summarizing the evidence.

The qualitative assessment will be separated into two items, according to study designs:

1. RCT studies

2. NRT studies. NRT studies will be included in the systematic review only with a qualitative character.

- Quantitative evaluation:

RCT that are sufficiently homogeneous in terms of population, intervention, comparator, and outcomes and that clinically make sense to be compared (determined by consensus among reviewers: PBF, JVAMG and MPD), will be carried out meta-analysis. In the final report, the studies chosen for the meta-analysis will be duly justified.

The meta-analysis will be calculated if there are at least two studies that meet the characteristics established for statistical comparison.

The data will be summarized through forest plotting (forest plot) generated using the STATA statistical software using a random effects model, thus assuming the heterogeneity between the studies.

Heterogeneity across RCT will be performed using a χ^2 test with a significance level of < 0.1 . The global heterogeneity between the studies will be calculated by Cochran's Q test as well as the value of I^2 (percentage of variation) indicating the value of heterogeneity between the studies. The following criteria will be considered: (Deeks, 2020)

$I^2 < 40\%$: low level of heterogeneity;

I^2 from 40% to 75%: moderate level of heterogeneity;

$I^2 > 75\%$: high level of heterogeneity.

If identified the presence of heterogeneity the reasons will be explored for that conducting subgroup analyses. If it is not possible to find the cause for the heterogeneity and if it is considerable ($I^2 > 75\%$) meta-analysis will not be performed.

- Certainty of evidence: paired reviewers (PBF and JVAMG) will evaluate independently rate the certainty of evidence and classify evidence as high, moderate, low, or very low certainty by using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Analysis of subgroups or subsets [1 change]

If appropriated the following subgroup analyses will be performed:

- a. Studies that have evaluated the first line of treatment: for OS and / or PFS and / or ORR outcomes;
- b. Studies that have evaluated second line and subsequent lines of treatment: for outcomes OS and / or PFS and / or ORR;
- c. High expression HER2, defined as IHQ3 + or IHQ2 + and ISH +: for OS outcome;
- d. Low HER2 expression, defined as IHQ 0 or IHQ 1+ and ISH +: for OS outcome.

Further subgroup analyzes may be conducted and it will be justified in the final project report.

Contact details for further information

Paula Bonilha Fernandes
paula.bonilha@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Review team members and their organisational affiliations [2 changes]

Mrs Paula Bonilha Fernandes. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Dr Maria Del Pilar Estevez Diz. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Dr Tiago Biachi De Castria. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Dr João Vitor Antunes Marques Gregorio. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP

Collaborators

Mrs Isabel Figueiredo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
Professor Rossana Mendoza López. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

06 October 2020

Anticipated completion date [1 change]

06 October 2022

Funding sources/sponsors

This systematic review is a master's project and there is no funding or sponsorship.

Conflicts of interest [1 change]

The PBF author works as a clinical research specialist at Libbs Farmacêutica.

The TBF author is a consultant physician at AstraZeneca, MSD Oncology and Bayer; he received fees as a medical speaker from Roche, MSD, Servier, Merk Serono, AstraZeneca and Bayer and received research funding from AstraZeneca.

The JVAMG author received congressional sponsorship from Janssen and Bayer, is principal investigator of a study in esophageal carcinoma at MSD and teaches classes at Ipsen.

No company mentioned above has any financial or academic involvement in this systematic review.

The other authors did not declare a conflict of interest.

Yes

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Humans; Stomach Neoplasms

Date of registration in PROSPERO

Review team members and their organisational affiliations [2 changes]

Mrs Paula Bonilha Fernandes. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Dr Maria Del Pilar Estevez Diz. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Dr Tiago Biachi De Castria. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Dr João Vitor Antunes Marques Gregorio. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP

Collaborators

Mrs Isabel Figueiredo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
Professor Rossana Mendoza López. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

06 October 2020

Anticipated completion date [1 change]

06 October 2022

Funding sources/sponsors

This systematic review is a master's project and there is no funding or sponsorship.

Conflicts of interest [1 change]

The PBF author works as a clinical research specialist at Libbs Farmacêutica.

The TBF author is a consultant physician at AstraZeneca, MSD Oncology and Bayer; he received fees as a medical speaker from Roche, MSD, Servier, Merk Serono, AstraZeneca and Bayer and received research funding from AstraZeneca.

The JVAMG author received congressional sponsorship from Janssen and Bayer, is principal investigator of a study in esophageal carcinoma at MSD and teaches classes at Ipsen.

No company mentioned above has any financial or academic involvement in this systematic review.

The other authors did not declare a conflict of interest.

Yes

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Humans; Stomach Neoplasms

Date of registration in PROSPERO

Anexo 2. Alterações realizadas após publicação do protocolo

Alteração	Justificativa	Momento da alteração
Reescrita dos objetivos do estudo e exclusão do objetivo referente a avaliação de alta expressão e baixa expressão de HER2.	Foi recomendado no exame de qualificação do projeto que os objetivos fossem melhor definidos. Além disso, notou-se que a avaliação da resposta da sobrevida global entre participantes com alta expressão de HER2 e baixa expressão de HER2 tratava-se de um subgrupo da revisão sistemática, por isso, foi excluído do objetivo e mantido no subgrupo. Essas alterações não foram substanciais e sim ajustes de texto.	Após seleção dos artigos
Exclusão dos artigos reportados somente em abstracts	Os artigos relatados somente em abstracts possuem muitos dados faltantes que dificultavam avaliar a elegibilidade dos mesmos e coleta de dados. Nenhum dos abstracts possuíam o contato do autor para esclarecimento de dúvidas. Por isso, optou-se por excluí-los da síntese dos dados e apenas citá-los de forma que seja possível identificá-los.	Após seleção dos artigos
Adição de um segundo revisor	O revisor Tiago Biachi de Castria (TBC), por motivos pessoais não pôde continuar no projeto. Por isso, foi incluído um novo revisor (João Vitor Antunes Marques Gregorio (JVAMG)) para dar seguimento ao projeto.	Após seleção dos artigos
As variáveis SG e SLP estavam definidas como desde a data da randomização até a data do evento. Foi alterado para desde a data de randomização ou desde o início do estudo/tratamento.	Essa foi uma sugestão na qualificação do projeto, pois, a revisão sistemática em questão também contemplou estudos não randomizados.	Após seleção dos artigos
Não realização da atualização final da pesquisa.	Embora estivesse prevista a atualização da revisão sistemática ao final do projeto, foi identificado a não viabilidade dessa ação devido ao prazo de conclusão	Após seleção dos artigos

	do mestrado profissional, uma vez, que a pesquisa engloba uma extensa estratégia de busca. Deverá ser considerada a busca, conforme data informada no processo de seleção.	
--	--	--

Anexo 3. Estrategia de busca MEDLINE/PUBMED

#1	<p>(“Stomach Neoplasms”[MeSH Terms]) OR (“Stomach Neoplasms”[Title/Abstract] OR “neoplasm, stomach”[Title/Abstract] OR “stomach neoplasm”[Title/Abstract] OR “neoplasms, stomach”[Title/Abstract] OR “gastric neoplasms”[Title/Abstract] OR “gastric neoplasm”[Title/Abstract] OR “neoplasm, gastric”[Title/Abstract] OR “neoplasms, gastric”[Title/Abstract] OR “cancer of stomach”[Title/Abstract] OR “stomach cancers”[Title/Abstract] OR “gastric cancer”[Title/Abstract] OR “cancer, gastric”[Title/Abstract] OR “cancers, gastric”[Title/Abstract] OR “gastric cancers”[Title/Abstract] OR “stomach cancer”[Title/Abstract] OR “cancer, stomach”[Title/Abstract] OR “cancers, stomach”[Title/Abstract] OR “cancer of the stomach”[Title/Abstract] OR gastric tumour*[Title/Abstract] OR stomach malignant*[Title/Abstract] OR “stomach tumour”[Title/Abstract] OR “stomach adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, stomach”[Title/Abstract] OR “stomach adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, stomach”[Title/Abstract] OR “gastric adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “gastric adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, gastric”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, gastric”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma of stomach”[Title/Abstract] OR “stomach adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “gastric adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, gastric”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, gastric”[Title/Abstract] OR “gastric adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “stomach adenocarcinoma”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, stomach”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma, stomach”[Title/Abstract] OR “adenocarcinoma of the stomach”[Title/Abstract] OR “gastric adenocarcinoma”[Title/Abstract])</p>
#2	<p>((((((((trastuzumab[MeSH Terms]) OR (trastuzumab[Title/Abstract])) OR (herceptin[Title/Abstract])) OR (trazimera[Title/Abstract])) OR (“ado-trastuzumab emtansine”[MeSH Terms])) OR (“ado-trastuzumab emtansine”[Title/Abstract])) OR (“ado trastuzumab emtansine”[Title/Abstract])) OR (“trastuzumab emtansine”[Title/Abstract])) OR (kadcylla[Title/Abstract])) OR (“trastuzumab-DM1 conjugate”[Title/Abstract])) OR (“trastuzumab DM1 conjugate”[Title/Abstract])) OR (“trastuzumab-CNDM1”[Title/Abstract])) OR (“trastuzumab DM1”[Title/Abstract])) OR (pertuzumab[Title/Abstract])) OR (perjeta[Title/Abstract])) OR (lapatinib[MeSH Terms])) OR (lapatinib[Title/Abstract])) OR (“lapatinib ditosylate”[Title/Abstract])) OR (“trastuzumab deruxtecán”[Title/Abstract])) OR (margetuximab[Title/Abstract]))</p>

#3	((“human epidermal growth factor receptor 2”[Title/Abstract]) OR (“human epidermal growth receptor 2”[Title/Abstract])) OR (“anti-HER2”[Title/Abstract])
#4	#1 AND (#2 OR #3)
#5	“Animals”[Mesh] NOT “Humans”[Mesh]
#6	Review[Publication Type] OR “Systematic Review”[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR “meta analysis”[Publication Type] OR “meta-analysis”[Publication Type] OR Comment[Publication Type]
#7	#4 NOT (#5 OR #6)

Anexo 4. Estrategia de busca EMBASE

#1	'stomach cancer'/exp
#2	'trastuzumab'/exp
#3	'trastuzumab emtansine'/exp
#4	'pertuzumab'/exp
#5	'lapatinib'/exp
#6	'trastuzumab deruxtecan'/exp
#7	'margetuximab'/exp
#8	'human epidermal growth factor receptor 2'
#9	'human epidermal growth receptor 2'
#10	'anti-her2'
#11	#2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#1 AND #11
#13	#12 AND [humans]/lim AND [clinical study]/lim

Anexo 5. Estrategia de busca COCHRANE

#1	Stomach Neoplasms
#2	(Neoplasm, Stomach) OR (Gastric Neoplasm) OR (Gastric Neoplasms) OR (Neoplasms, Gastric) OR (Neoplasm, Gastric) OR (Stomach Neoplasm) OR (Neoplasms, Stomach) OR (Stomach Cancer) OR (Cancers, Stomach) OR (Gastric Cancer) OR (Cancer of Stomach) OR (Cancer, Gastric) OR (Cancer of the Stomach) OR (Gastric Cancers) OR (Cancers, Gastric) OR (Stomach Cancers) OR (Cancer, Stomach) OR (Gastric Cancer)
#3	Trastuzumab
#4	(Trazimera) OR (Trastuzumab-qyyp) OR (Trastuzumab qyyp) OR (Herceptin)
#5	Ado-Trastuzumab Emtansine
#6	(Trastuzumab DM1) OR (Trastuzumab-DM1 Conjugate) OR (Trastuzumab-DM1) OR (Trastuzumab DM1 Conjugate) OR (Kadcyla) OR (Ado Trastuzumab Emtansine) OR (Trastuzumab Emtansine)
#7	Pertuzumab
#8	Lapatinib
#9	(Lapatinib Ditosylate) OR (Tykerb)
#10	trastuzumab deruxtecan
#11	Margetuximab
#12	(human epidermal growth factor receptor 2) OR (human epidermal growth receptor 2) OR (anti-HER2)
#13	#1 OR #2
#14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#15	#13 AND #14

Anexo 6. Estrategia de busca American Society of Clinical Oncology (ASCO)

gastric cancer AND HER2

Anexo 7. Estrategia de busca European Society for Medical Oncology (ESMO)

gastric cancer AND HER2

8 REFERÊNCIAS

1. J F, M E, F L, M C, L M, M P, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer 2020 (disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-factsheet.pdf2020>)
2. Palle J, Rochand A, Pernot S, Gallois C, Taïeb J, Zaanani A. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*. 2020;80(4):401-15.
3. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903-9.
4. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306-14.
5. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8.
6. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1547-53.
7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7.
8. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.

9. Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2403-14.

10. T S, RH X, HC C, GP S, T D, JM X, 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. *United States*2014 2014-7-1. 2039-49 p.

11. PC T-P, MA S, A O, E VC, JA A, H C, 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. *England*2017 2017-5. 640-53 p.

12. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *Journal Of Clinical Oncology*. 2020;38(17):1919-27.

13. K S, YJ B, S I, N S, MH R, D S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *United States*2020 2020-6-18. 2419-30 p.

14. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):Cd011461.

15. Arienti C, Pignatta S, Tesei A. Epidermal Growth Factor Receptor Family and its Role in Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:1308.

16. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res*. 1991;51(3):1034-8.

17. T. ISHIDA M, TSUJISAKI Y, HANZAWA T, HIRAKAWA Y, HINODA K, IMAI A, et al. Significance of erb B-2 Gene Product as a Target Molecule for Cancer Therapy. *Scandinavian Journal Of Immunology An International Monthly Journal*. 1994;94(3):459-66.

18. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, Teramoto T, Fujita I, Mizutani T, et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor, and c-erbB-2 in human gastric cancer. *American Cancer Society Journal*. 1995;75(S6):1418-25.
19. Yano T, Ochiai A, Doi T, Hashizume K, Nakanishi M, Tanaka KO, et al. Expression of HER2 in gastric cancer: Comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2759-973.
20. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1523-9.
21. Lordick F, Bang Y, Kang Y, Otero Reyes D, Manikhas G, Shen L, et al. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2007;5(4):272-.
22. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, Faraj SF, Ribeiro RRE, de Castria TB, et al. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(6):761-71.
23. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer*. 2012;3:137-44.
24. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2006;51(8):1371-9.
25. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, 3rd, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):446-64.
26. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51.
27. Food and Drug Administration DOHAHS. SUPPLEMENT BLA APPROVAL 2010 (disponible em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/103792s5250ltr.pdf)

28. National Comprehensive Cancer Network CPGiONG. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer 2021 (disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.)
29. J T, PM H, L S, A O, MA S, K C, 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. *England*2018 2018-10. 1372-84 p.
30. JR H, YJ B, SK Q, HC C, JM X, JO P, 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. *United States*2016 2016-2-10. 443-51 p.
31. Selim JH, Shaheen S, Sheu WC, Hsueh CT. Targeted and novel therapy in advanced gastric cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2019;8:25.
32. Hackshaw MD, Bui CL, Ladner A, Tu N, Islam Z, Ritchey ME, et al. Review of Survival, Safety, and Clinical Outcomes in HER2+ Metastatic Gastric Cancer Following the Administration of Trastuzumab. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:100189.
33. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
34. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *Bmj*. 2015;350:g7647.
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg*. 2021;88:105906.
36. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n160.
37. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.

38. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*. 2016;355:i4919.
39. U.S National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov 2022 (disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>).
40. Deeks J, Higgins J, Altman D, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses 2020 [disponível em: www.training.cochrane.org/handbook].
41. Falavigna M, Tetelbom Stein A, Sirena S, Santos M. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília 2014. p. 74.
42. Schünemann H, Higgins J, Vist G, Glasziou P, Akl E, Skoetz N, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Chapter 14: Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. 2020 (disponível em: www.training.cochrane.org/handbook)
43. Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer*. 2013;16(2):261-7.
44. Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(3):179-84.
45. Namikawa T, Munekage E, Munekage M, Maeda H, Yatabe T, Kitagawa H, et al. Evaluation of a trastuzumab-containing treatment regimen for patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(1):74-8.
46. Iqbal S, Goldman B, Fenoglio-Preiser CM, Lenz HJ, Zhang W, Danenberg KD, et al. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib

(GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2610-5.

47. LaBonte MJ, Yang D, Zhang W, Wilson PM, Nagarwala YM, Koch KM, et al. A Phase II Biomarker-Embedded Study of Lapatinib plus Capecitabine as First-line Therapy in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(9):2251-8.

48. Al-Shamsi HO, Fahmawi Y, Dahbour I, Tabash A, Rogers JE, Mares JE, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression in HER2-positive metastatic gastric cancer: the MD Anderson experience. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(4):499-505.

49. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, Thuss-Patience P, Fuchs M, Homann N, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer.* 2021;149(6):1322-31.

50. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer.* 2019;19(1):494.

51. Kataoka K, Tokunaga M, Mizusawa J, Machida N, Katayama H, Shitara K, et al. A randomized Phase II trial of systemic chemotherapy with and without trastuzumab followed by surgery in HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1301 (Trigger Study). *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(11):1082-6.

52. Zaanan A, Palle J, Soularue E, Leroy F, Louafi S, Tougeron D, et al. Trastuzumab in Combination with FOLFIRI in Patients with Advanced HER2-

Positive Gastro-Esophageal Adenocarcinoma: A Retrospective Multicenter AGEO Study. *Target Oncol.* 2018;13(1):107-12.

53. Hatanaka K, Kawamoto Y, Yuki S, Meguro T, Uebayashi M, Abe M, et al. Phase II study of trastuzumab with irinotecan in HER2-positive gastric cancer previously treated with trastuzumab. *Ann Oncol.* 2017;28:ix93.

54. Moehler M, Schad A, Maderer A, Atasoy A, Mauer ME, Caballero C, et al. Lapatinib with ECF/X in the first-line treatment of metastatic gastric cancer according to HER2neu and EGFR status: a randomized placebo-controlled phase II study (EORTC 40071). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(4):733-9.

55. Haag GM, Apostolidis L, Jaeger D. Efficacy and safety of trastuzumab-based therapy in combination with different chemotherapeutic regimens in advanced esophagogastric cancer--a single cancer-center experience. *Tumori.* 2014;100(3):237-42.

56. Gürbüz M, Akkuş E, Sakin A, Urvay S, Demiray AG, Şahin S, et al. Trastuzumab ± Capecitabine Maintenance After the First-Line Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Retrospective Observational Real-Life Data of Turkish Oncology Group. *J Gastrointest Cancer.* 2021.

57. Abdelhakeem A, Wang X, Rogers JE, Trail A, Zhao M, Blum-Murphy M, et al. Outcomes of Advanced Gastroesophageal Cancer Patients with Equivocal HER2 Expression with or without ERBB2 Gene Amplification. *Oncology.* 2020;98(12):884-8.

58. Li Q, Lv M, Jiang H, Wang Y, Yu S, Li W, et al. A prospective observational study on the optimal maintenance strategy in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab-based therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(1):287-95.

59. Qin S, Ji J, Xu RH, Wang W, Tang Y, Bi F, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Chinese Patients with Gastric Cancer by HER2 Status: A Noninterventional Registry Study (EVIDENCE). *Oncologist.* 2021;26(9):e1567-e80.

60. Cortés J, Diéras V, Lorenzen S, Montemurro F, Riera-Knorrenschild J, Thuss-Patience P, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Plus Capecitabine vs Trastuzumab Emtansine Alone in Patients With Previously

Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase 1 and Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1203-9.

61. Martínez Torròn A, Alvarez-Manceñido F, Zapico Garcia I, Rodriguez Palomo A, Alaguero Calero M, Carmona-Bayonas A, et al. Efficacy of different chemotherapy regimens associated with trastuzumab in HER2-positive advanced gastric cancer: Data from the national register agamenon. *Euro J Hosp Pharm Sci Pra.* 2018;25:A98-A9.

62. Cheon J, Ryu MH, Park SR, Ryoo BY, Jeong J, Park JH, et al. Outcomes and predictive markers of trastuzumab-containing 1st-line chemotherapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2017;28:x61.

63. Chen Y, Dai G. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: A retrospective real world study. *J Clin Oncol.* 2019;37.

64. Iachetta F, Romagnani A, Bonelli C, Bisagni A, De Marco L, Pinto C. Clinical-pathological features in HER2-positive advanced gastric cancer: Italian data of the Reggio Emilia Clinical Cancer Centre. *J Clin Oncol.* 2018;36(15).

65. Xin Y, Pan X. Immune function and prognosis of patients with HER2-positive advanced gastric cancer following lapatinib combined with paclitaxel therapy. *HER2.* 2017;32(6):525-9.

66. Seo S, Ryu MH, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer.* 2019;22(3):527-35.

67. Kang YK, Rha SY, Tassone P, Barriuso J, Yu R, Szado T, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2014;111(4):660-6.

68. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. A multicenter, phase II study of trastuzumab plus capecitabine and oxaliplatin (XELOX) as first-line chemotherapy for HER2-positive advanced gastric cancer: Update results of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(3).

69. Sun J, Pan SY, Chen QQ, Gao XP, Li W. [Efficacy of trsatuzumab (Herceptin) combined with FOLFIRI regimen in the treatment of HER2-positive

advanced gastric cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011;31(8):1458-60.

70. Zhang XT, Wu YH, Gong JF, Li Y, Wang XC, Cao YS, et al. Clinical application of trastuzumab plus chemotherapy in the treatment of HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction Adenocarcinoma: A retrospective analysis of 75 cases. *Med J Chin Peoples Liberation Army*. 2014;39(3):206-11.

71. Kan J. Clinical study on the combined targeted therapy of her-2 protein positive chemotherapy in advanced gastric cancer in Xining. *High Alt Med Biol*. 2018;19(4):A424.

72. Marshall S, Wakatsuki T, Matsushima T, Osumi H, Ogura M, Ichimura T, et al. Prognostic factors of trastuzumab-based chemotherapy in patients with advanced HER2 positive gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(4).

73. Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, et al. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer*. 2017;140(1):188-96.

74. Y M, Y S, S H, M M, K N, S T, et al. Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G). *Japan2018* 2018-1. 84-95 p.

75. Y K, M F, T M, K N, C K, S M, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab plus S-1 alone in elderly patients with HER2-positive advanced gastric cancer (JACCRO GC-06)2018 2018-5. 421-7 p.

76. J P, D T, A P, E S, P A, F L, et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: a multicenter AGE0 study. *Oncotarget*. 2017;8(60):101383-93.

77. MH R, C Y, JG K, BY R, YS P, SR P, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *England2015* 2015-3. 482-8 p.

78. S Y, K S, T K, T K, M I, H S, et al. Multicenter phase II study of SOX plus trastuzumab for patients with HER2(+) metastatic or recurrent gastric cancer: KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B. *Germany2020* 2020-1. 217-23 p.

79. Wang F, Liu T-S, Yuan X-L, Luo H-Y, Gu K-S, Yuan Y, et al. Trastuzumab plus docetaxel and capecitabine as a first-line treatment for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: A phase II, multicenter, open-label, single-arm study. *Am J Cancer Res.* 2020;10(9):3037-46.
80. Al-Batran S-E, Moorahrend E, Maintz C, Goetze TO, Hempel D, Thuss-Patience P, et al. Clinical Practice Observation of Trastuzumab in Patients with Human Epidermal Growth Receptor 2-Positive Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *Oncologist.* 2020;25(8):e1181-e7.
81. DT, KC, NI, AT, KM, SK, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer. *Japan2019* 2019-11. 1238-46 p.
82. Yuki S, Shinozaki K, Kashiwada T, Kusumoto T, Iwatsuki M, Satake H, et al. Updated analysis of a phase II study of SOX plus trastuzumab for the patients with HER2 positive advanced or recurrent gastric cancer: KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS1501B. *Ann Oncol.* 2018;29:viii225.
83. Makiyama A, Shimokawa M, Kashiwada T, Takahashi I, Emi Y, Kusumoto T, et al. Trastuzumab beyond first progression in cases of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: Initial results from KSCC1105, a trastuzumab observational cohort study. *Journal of Clinical Oncology An American Society of Clinical Oncology Journal.* 2017;35(4).
84. Y K, N S, H M, M T, S N, H O, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1)2014 2014-3-4. 1163-8 p.
85. Ock CY, Lee KW, Kim JW, Kim JS, Kim TY, Lee KH, et al. Optimal Patient Selection for Trastuzumab Treatment in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2520-9.
86. C C, IB T, Y Y, SY R, WP Y, WS O, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor HER2-positive advanced gastric cancer. *Germany2015* 2015-8. 397-408 p.
87. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanán A, Louvet C, Bachet J-B, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic

gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: A retrospective study. Efficacité et tolérance du trastuzumab en association avec oxaliplatine et fluoropyrimidine ; pour des patients avec adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique : une étude rétrospective. 2015;102(4):324-31.

88. Q L, H J, H L, R X, L S, Y Y, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study. *Oncotarget*. 2016;7(31):50656-65.

89. JH Y, JH K, IG H, HK A, HJ B, SI L, et al. A Retrospective Analysis for Patients with HER2-Positive Gastric Cancer Who Were Treated with Trastuzumab-Based Chemotherapy: In the Perspectives of Ethnicity and Histology. *Cancer research and treatment*. 2016;48(2):553-60.

90. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): A multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*. 2016;16(1).

91. Y N, S K, T M, H T, D T, T U, et al. Correlation between human epidermal growth factor receptor 2 expression level and efficacy of trastuzumab beyond progression in metastatic gastric cancer. *Oncology letters*. 2017;14(2):2545-51.

92. A I-M, H T, A B, W D, A B-S, SF S, et al. Correlation of trastuzumab-based treatment with clinical characteristics and prognosis in HER2-positive gastric and gastroesophageal junction cancer: A retrospective single center analysis. *Cancer biology & therapy*. 2018;19(3):169-74.

93. Q L, H L, H J, Y F, Y C, Y W, et al. Predictive factors of trastuzumab-based chemotherapy in HER2 positive advanced gastric cancer: a single-center prospective observational study. *Italy2018* 2018-6. 695-702 p.

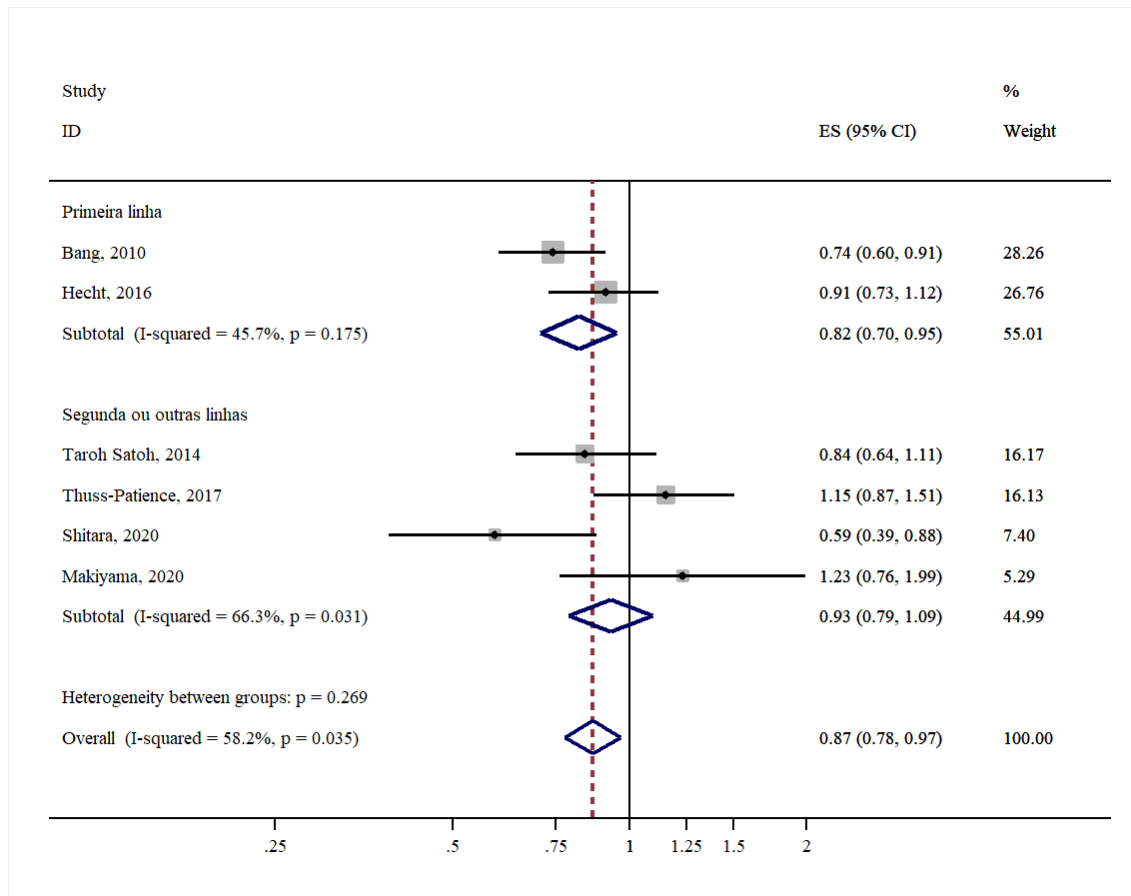
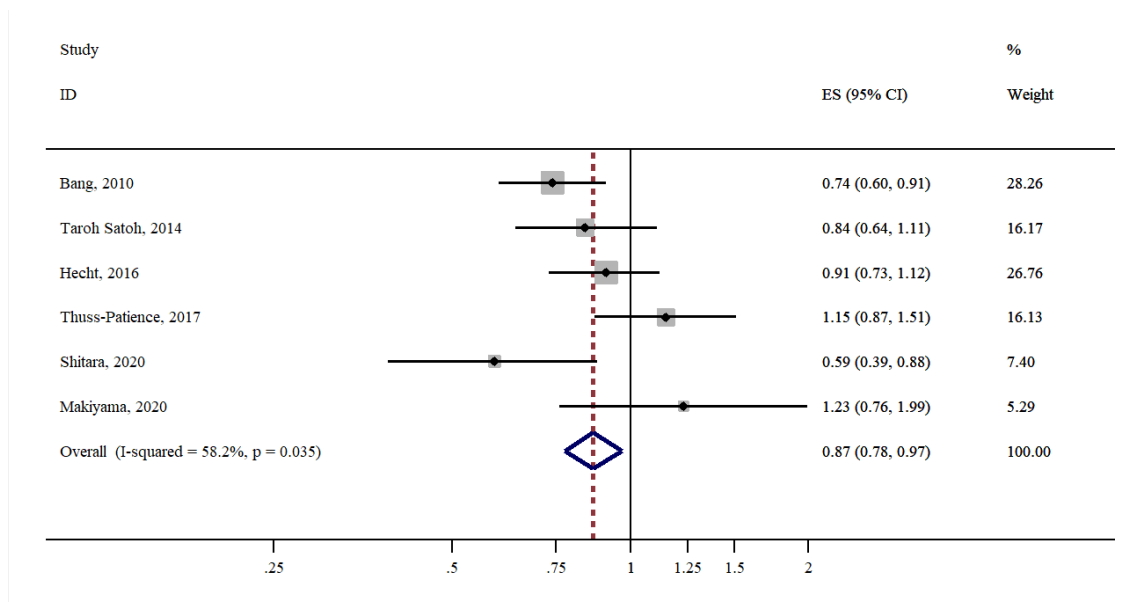
94. F R, C R, P J-F, M I-M, A S, E M, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial2019 2019-6. 1175-81 p.

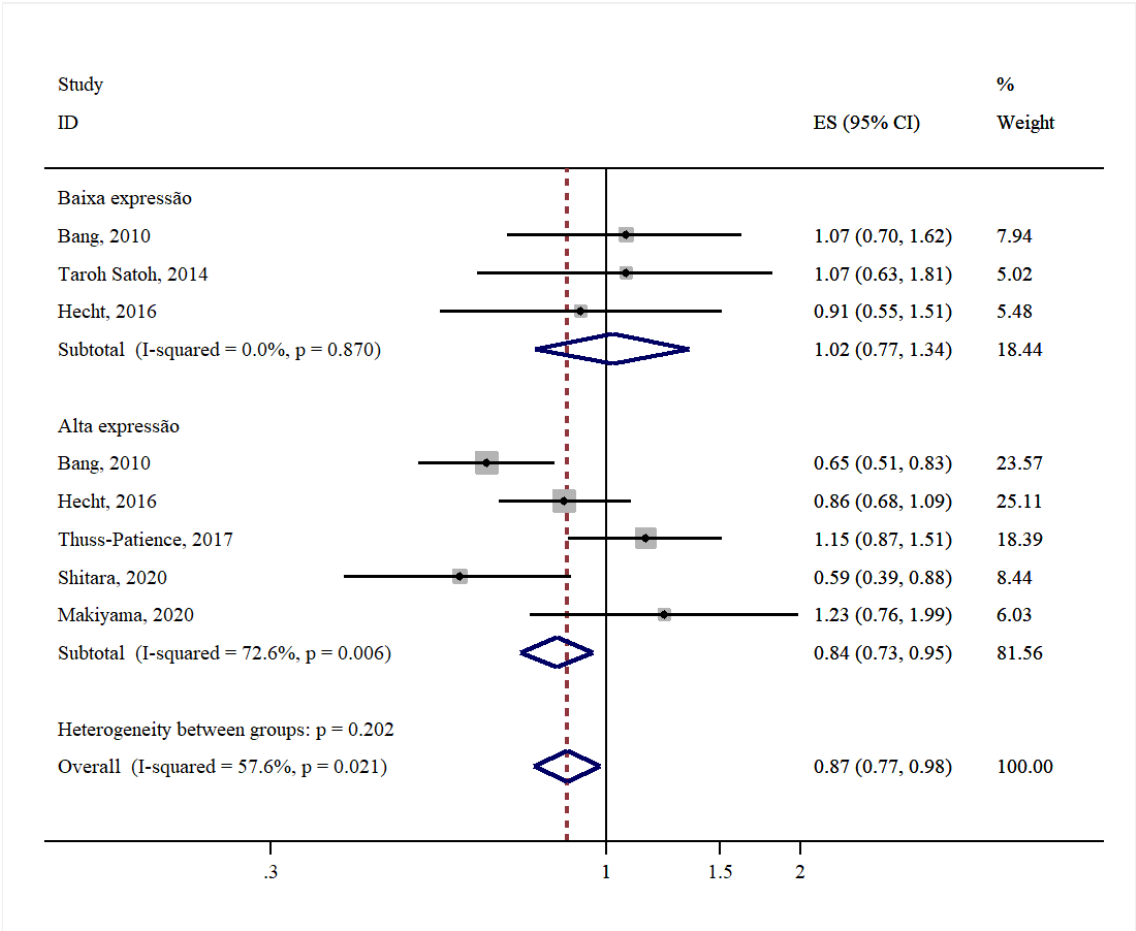
95. SY O, S L, SJ H, J L, ST K, SH P, et al. Safety and efficacy of trastuzumab administered as a 30-min infusion in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2019;83(3):501-8.

96. SJ M, W K, B G, T H, W C, S N, et al. Effectiveness of Trastuzumab in Routine Clinical Practice: A Population-based Study of Patients with HER-2-positive Oesophageal, Gastroesophageal and Gastric Cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2021;33(3):202-7.
97. TH K, H DC, YW C, HW L, SY K, GS J, et al. Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. *BMC cancer*. 2021;21(1):325.
98. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A: trastuzumabe entansina.Kadcyla. [bula de remédio]. 2022.
99. Daiichi Sankyo Europe GmbH Pfaffenhofen: trasrtuzumabe deruxtecana. [bula de remédio]. 2022.
100. Roviello G, Catalano M, Iannone LF, Marano L, Brugia M, Rossi G, et al. Current status and future perspectives in HER2 positive advanced gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(6):981-96.
101. Hino K, Nishina T, Kajiwara T, Bando H, Nakamura M, Kadowaki S, et al. Association of ERBB2 Copy Number and Gene Coalterations With Trastuzumab Efficacy and Resistance in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Esophagogastric and Gastric Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2200135.
102. Zhu Y, Zhu X, Wei X, Tang C, Zhang W. HER2-targeted therapies in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1876(1):188549.
103. Takegawa N, Tsurutani J, Kawakami H, Yonesaka K, Kato R, Haratani K, et al. [fam-] trastuzumab deruxtecana, antitumor activity is dependent on HER2 expression level rather than on HER2 amplification. *Int J Cancer*. 2019;145(12):3414-24.
104. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1039-46.

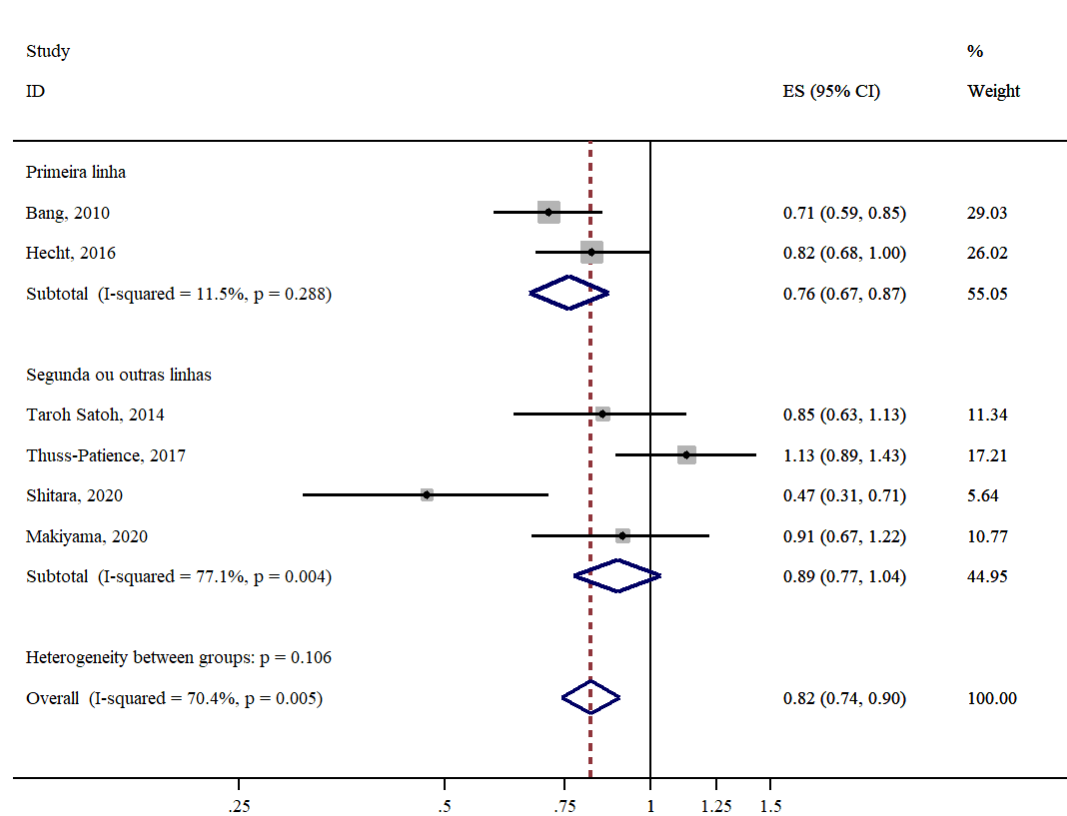
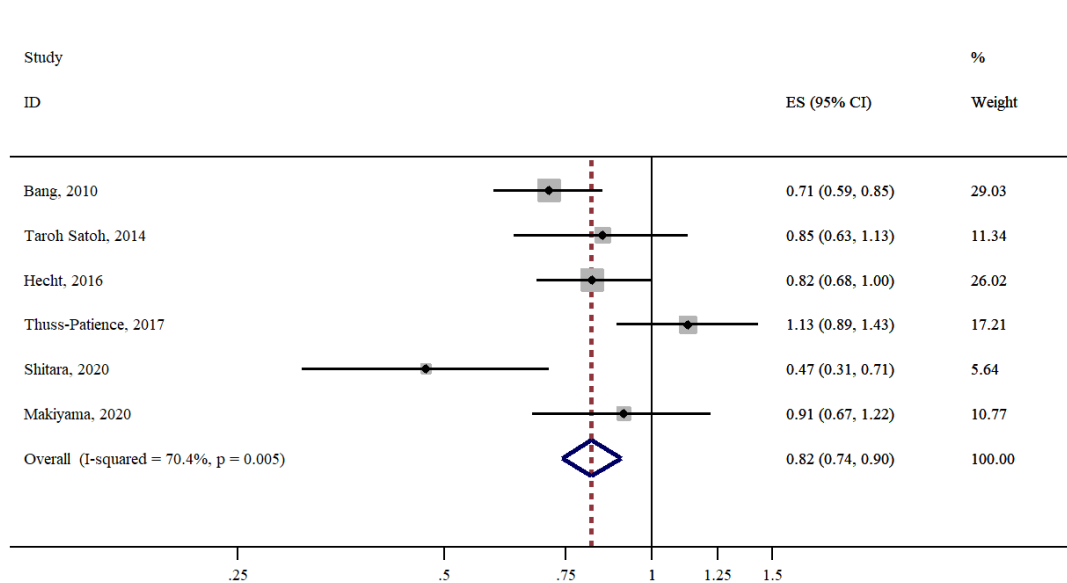
Apêndice A. Material complementar – efeito fixo

Sobrevida Global

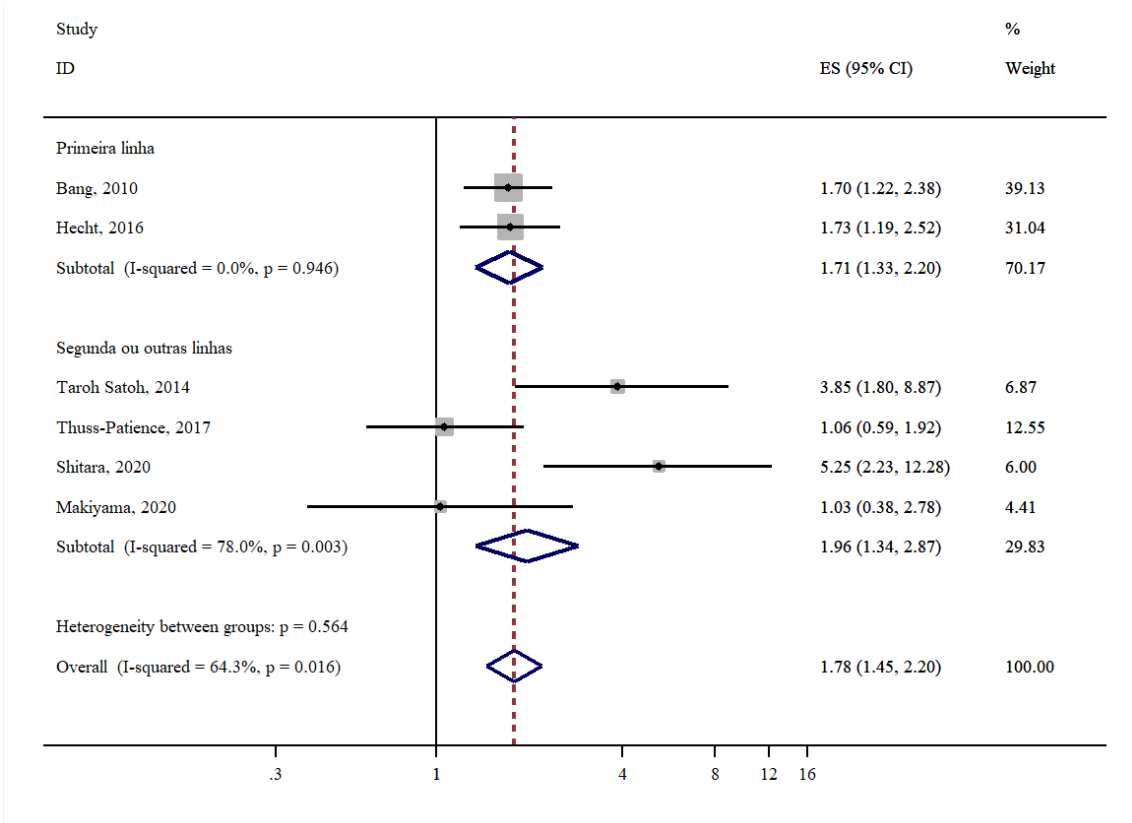
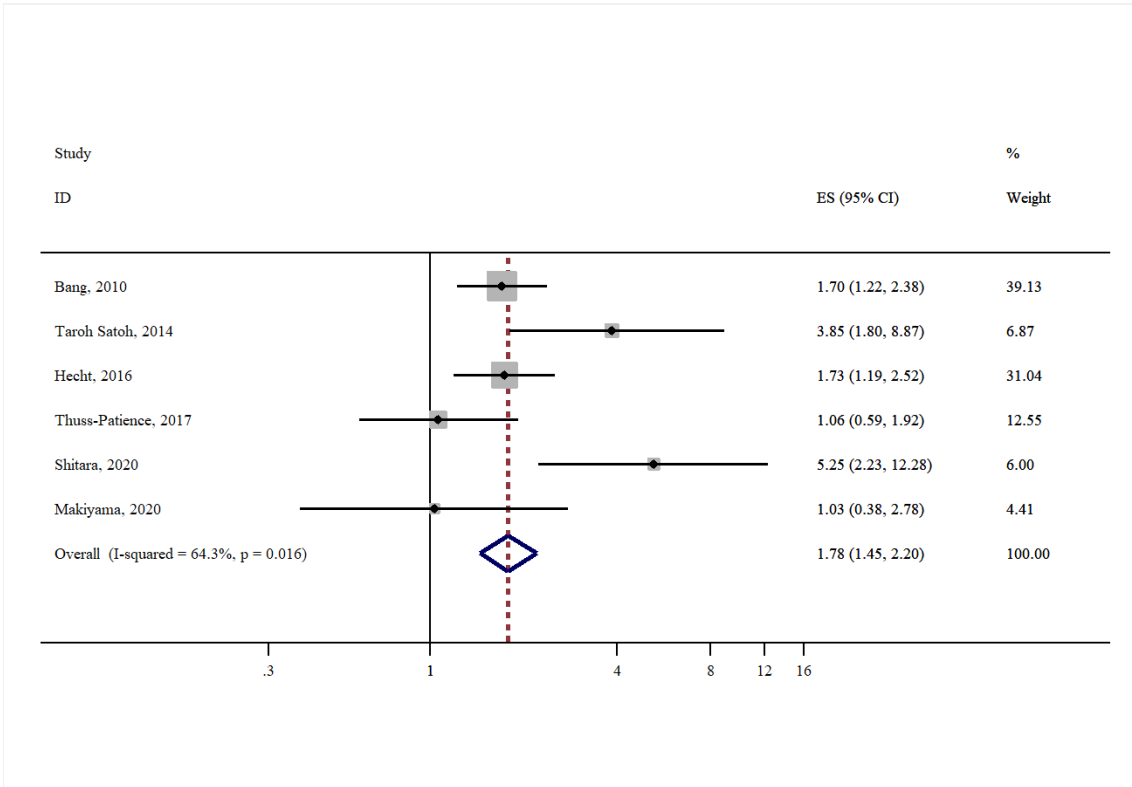




Sobrevida livre de progressão



Taxa de Resposta Objetiva



Eventos Adversos grau 3 ou maior

