

# 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理中国专家共识(2024版)

德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理共识专家组

通信作者:王树森,华南恶性肿瘤防治全国重点实验室 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心 中山大学肿瘤防治中心内科,广州 510060, Email: wangshs@sysucc.org.cn; 殷咏梅,江苏省人民医院 南京医科大学第一附属医院肿瘤科 江苏省妇幼保健院,南京 210029, Email: ymyin@njmu.edu.cn

**【摘要】** 德曲妥珠单抗(T-DXd)是靶向人表皮生长因子受体2(HER-2)的新一代抗体药物偶联物,具备旁观者效应。T-DXd不仅可以大幅改善HER-2阳性晚期乳腺癌患者的生存,还可以使HER-2低表达晚期乳腺癌患者从HER-2靶向治疗中获益。T-DXd已被国家药品监督管理局批准用于治疗HER-2阳性和HER-2低表达乳腺癌患者,未来T-DXd在临床实践中会很快被广泛应用。然而,T-DXd在临床试验中也显示出了与既往抗HER-2靶向药不同的安全性特征,如何更合理地管理T-DXd不良事件,充分发挥T-DXd疗效是当下临床亟需解决的问题。德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理共识专家组基于现有的临床循证证据和指南共识,结合临床实践经验,经过多次研讨,最终达成德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理中国专家共识(2024版)。共识内容包括T-DXd的临床使用方法、治疗前患者教育和T-DXd常见及需要关注的不良事件及管理等方面,其中T-DXd常见及需要关注的不良事件涵盖了输液相关不良事件、消化系统不良事件(恶心/呕吐、便秘、腹泻和食欲下降)、血液学不良事件(中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、贫血、血小板减少)、呼吸系统不良事件(间质性肺病/肺炎)、心血管不良事件(左心射血分数下降)、肝功能不良事件(转氨酶升高)以及其他常见不良事件(脱发、疲乏)等。共识重点介绍了各不良事件的预防、发生不良事件时的剂量调整和治疗以及对患者生活方式的建议,旨在提高临床医师对T-DXd的认识水平,为广大临床肿瘤医师提供T-DXd临床管理及不良事件处理的实践指导。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 德曲妥珠单抗; 药物治疗管理; 共识

## Chinese expert consensus on the management of clinical pathway and adverse events of trastuzumab deruxtecan (2024 edition)

Trastuzumab Deruxtecan Clinical Management Pathway and Adverse Reaction Management Consensus Expert Group

Corresponding authors: Wang Shusen, Medical Oncology, State Key Laboratory Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China, Email: wangshs@sysucc.org.cn; Yin Yongmei, Oncology Department, Jiangsu Province Hospital, the First affiliated Hospital With Nanjing Medical University, Jiangsu Women and Children Health Hospital, Nanjing 210029, China, Email: ymyin@njmu.edu.cn

**【Abstract】** Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) is one of the new generation antibody-drug conjugates (ADCs) targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) with bystander effect. T-DXd can not only significantly improve the survival of HER-2-positive advanced breast

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20231122-00319

收稿日期 2023-11-22 本文编辑 殷宝侠

引用本文: 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理共识专家组. 德曲妥珠单抗临床管理路径及不良反应处理中国专家共识(2024版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(4): 304-318. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20231122-00319.



cancer patients, but also enable advanced breast cancer patients with low HER-2 expression to benefit from HER-2-targeted therapy. T-DXd has been approved by the National Medical Products Administration (NMPA) for the treatment of HER-2-positive or HER-2-low breast cancer patients. It is foreseeable that T-DXd will be widely used in clinical practice in the future. However, T-DXd has also shown different safety characteristics compared to previous HER-2 targeted drugs in clinical trials. How to manage T-DXd adverse events more reasonably and fully utilize the efficacy of T-DXd is an urgent clinical problem. Based on the existing clinical evidence and guideline consensus, combined with clinical practice experience, the expert group finally reached the consensus of clinical care pathway and adverse reaction management of trastuzumab deruxtecan after many discussions. This consensus content includes the clinical use method of T-DXd, pre-treatment patient education, and management of common or noteworthy adverse events of T-DXd. The adverse events include infusion related adverse events, digestive system adverse events (nausea/vomiting, constipation, diarrhea, and decreased appetite), hematological adverse events (neutropenia, febrile neutropenia, anemia, thrombocytopenia), respiratory adverse events (interstitial lung disease/pneumonia), cardiovascular adverse events (decreased left ventricular ejection fraction), adverse events in liver function (elevated transaminases) and other common adverse events (alopecia, fatigue, etc). This consensus focuses on the prevention of adverse events, dose adjustment and treatment when adverse events occur, and recommendations for patients' lifestyle, aiming to improve clinicians' understanding of T-DXd and provide practical guidance for clinical oncologists on T-DXd clinical management.

**【Key words】** Breast neoplasms; Trastuzumab deruxtecan; Medication therapy management; Consensus

德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)是靶向人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)的新一代抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)<sup>[1]</sup>,由重组人源化抗 HER-2 单克隆抗体曲妥珠单抗、基于四肽的可裂解连接子和具有膜渗透性的有效载荷拓扑异构酶 I 抑制剂组成<sup>[2]</sup>。T-DXd 可以与肿瘤细胞表面的 HER-2 受体靶向结合,通过内吞进入肿瘤细胞内并释放有效载荷,有效载荷不仅可以诱导靶肿瘤细胞的凋亡,还可以凭借其膜渗透性进入靶细胞邻近的肿瘤细胞并诱导邻近肿瘤细胞凋亡,即旁观者效应<sup>[3]</sup>。

独特的作用机制为 T-DXd 在临床应用中发挥很好的疗效奠定了基础。DESTINY-Breast03 研究是 T-DXd 在 HER-2 阳性晚期乳腺癌二线治疗中与恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)进行头对头比较的 III 期临床试验,该研究结果显示, T-DXd 治疗组的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)较 T-DM1 治疗组有显著改善(分别为 28.8 和 6.8 个月,  $P < 0.0001$ ),患者疾病进展或死亡风险降低 67% ( $HR = 0.33$ );客观缓解率(objective response rate, ORR)显著提高(分别为 79% 和 35%,  $P < 0.0001$ );中位总生存时间(overall survival, OS)虽然还未达到,但同样显示出显著获益 ( $HR = 0.64$ ,  $P = 0.0037$ )<sup>[4-5]</sup>。DESTINY-Breast03 研究共入组了 309 例亚洲患者,亚洲亚组

T-DXd 患者中位随访 16.6 个月时,中位 PFS 结果为不可评估(16.8 个月~不可评估)对比 5.6 个月(4.1~6.9 个月),  $HR = 0.27$ , 95%  $CI$ : 0.20~0.38<sup>[6]</sup>。除了大幅提高 HER-2 阳性患者的疗效外,强效的旁观者效应使 T-DXd 的疗效扩展到了 HER-2 低表达[HER-2 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)1+或 2+且原位杂交技术(in situ hybridization, ISH)阴性<sup>[7]</sup>]患者人群中。DESTINY-Breast04 研究是 T-DXd 在既往接受过一或二线化疗的 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者中与化疗进行对比的 III 期临床试验,该研究结果显示, T-DXd 治疗组的中位 PFS 显著优于化疗组(分别为 9.9 和 5.1 个月,  $HR = 0.50$ ,  $P < 0.001$ );中位 OS 在 T-DXd 治疗组同样得到显著改善(分别为 23.4 和 16.8 个月,  $HR = 0.64$ ,  $P = 0.001$ )<sup>[7]</sup>。DESTINY-Breast04 研究中共入组了 213 例亚洲患者,亚组人群主要终点激素受体阳性队列中位 PFS 为 10.9 个月(8.4~14.7 个月)对比 5.3 个月(4.2~6.8 个月),  $HR = 0.41$ , 95%  $CI$ : 0.28~0.58<sup>[8]</sup>。DESTINY-Breast04 研究拓宽了抗 HER-2 靶向药的应用范围,突破了传统抗 HER-2 靶向药的局限性,而这种突破还体现在脑转移的患者中。DESTINY-Breast03 研究中伴有稳定脑转移患者的亚组分析显示, T-DXd 治疗组的中位 PFS 相较于 T-DM1 治疗组同样得到大幅改善(分别为 15.0 和 5.7 个月,  $HR = 0.38$ )<sup>[4]</sup>。一项 II 期试验 TUXEDO-1



研究显示,T-DXd治疗活动性脑转移患者中的颅内ORR达到了73.3%<sup>[9]</sup>;另一项II期试验DEBBRAH研究显示,T-DXd治疗经治的HER-2阳性或HER-2低表达活动性脑转移乳腺癌患者的颅内ORR可达46.2%<sup>[10]</sup>。T-DXd在乳腺癌治疗领域的疗效数据见表1,正在进行的临床研究见表2。

强效的抗肿瘤作用推动T-DXd在全球很多国家或地区获批上市。T-DXd被国家药品监督管理局批准用于治疗既往接受过1种或1种以上抗HER-2药物治疗的不可切除或转移性HER-2阳性成人乳腺癌患者及用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少1种系统治疗的,或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之后6个月内复发的,不可切除或转移性HER-2低表达(IHC 1+或IHC 2+/ISH-)成人乳腺癌患者。随着T-DXd的获批,未来T-DXd在临

床实践中会很快被广泛应用。T-DXd的安全性及不良反应管理越来越受到重视,DESTINY-Breast03研究亚洲人群中,T-DXd组药物相关的≥3级治疗期间出现的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)发生率为46.9%,治疗相关的停药率为13.6%,治疗相关的药物减量率为23.8%,无治疗相关的死亡事件<sup>[6]</sup>。DESTINY-Breast04研究亚洲人群中,T-DXd组药物相关≥3级的TEAE发生率为59.2%,治疗相关的停药率为17.7%,治疗相关的药物中断率为40.8%,治疗相关的药物减量为28.6%<sup>[8]</sup>。T-DXd在临床试验中也显示出了与既往抗HER-2靶向药不同的安全性特征<sup>[4-14]</sup>(不良事件发生率详见表3)。如何更合理地管理不良事件,增加T-DXd耐受性及依从性,使药物疗效充分发挥是当下临床亟需解决的问题。T-DXd独特的作用机

表1 T-DXd在晚期乳腺癌治疗领域已公布结果的临床试验汇总

研究名称	研究阶段	入组人群	治疗线数	干预措施		疗效						总体安全性		
				试验组	对照组	ORR (%)		mPFS (月)		mOS (月)		与停药有关的TEAE (%)	与减量有关的TEAE (%)	与中断治疗有关的TEAE (%)
						试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
DESTINY-Breast01 <sup>[11-13]</sup>	II期	乳腺癌患者 <sup>a</sup>	三线及以上	T-DXd	-	62	-	19.4	-	29.1	-	17.9	23.4	32.6
DESTINY-Breast02 <sup>[14]</sup>	III期	乳腺癌患者 <sup>a</sup>	三线	T-DXd	TPC	70	29	17.8	6.9	39.2	26.5	14	24	33
DESTINY-Breast03 <sup>[4,6]</sup>	III期	乳腺癌患者 <sup>a</sup>	二线	T-DXd	T-DM1	79	35	28.8	6.8	NR	NR	20	25	42
						79.9 <sup>b</sup>	34.2 <sup>b</sup>	NE <sup>b</sup>	5.6 <sup>b</sup>	NE <sup>b</sup>	NE <sup>b</sup>	13.6 <sup>b</sup>	23.8 <sup>b</sup>	
DESTINY-Breast04 <sup>[7,8]</sup>	III期	HER-2低表达的不可切除或转移性乳腺癌成人患者	三线	T-DXd	TPC	52.3	16.3	9.9	5.1	23.4	16.8	15.1	20.8	28.6
								10.9 <sup>b</sup>	4.6 <sup>b</sup>	NE <sup>b</sup>	19.9 <sup>b</sup>	17.7 <sup>b</sup>	28.6 <sup>b</sup>	40.8 <sup>b</sup>
TUXEDO-1 <sup>[9]</sup>	II期	新确诊的脑转移或进展性脑转移且不需要立即进行局部治疗的HER-2阳性乳腺癌患者	二线及以上	T-DXd	-	73.3 <sup>c</sup>	-	14	-	NR	-	-	-	-
DEBBRAH <sup>[10]</sup>	II期	队列2: HER-2阳性或HER-2低表达晚期乳腺癌伴无症状未经治疗的脑转移患者	一线	T-DXd	-	50.0 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
		队列3: HER-2阳性晚期乳腺癌,接受局部治疗后,脑转移发生进展的患者	二线	T-DXd	-	44.4 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-

注:T-DXd:德曲妥珠单抗;HER-2:人表皮生长因子受体2;TPC:医师选择的化疗;T-DM1:恩美曲妥珠单抗;ORR:客观缓解率;mPFS:中位无进展生存时间;mOS:中位总生存时间;TEAE:治疗期间出现的不良事件;NE:不可评估;NR:未达到;<sup>a</sup>乳腺癌患者是指HER-2阳性不可切除或转移性乳腺癌成人患者;<sup>b</sup>亚洲人群数据;<sup>c</sup>颅内ORR;-为无数据

表 2 T-DXd 在乳腺癌领域正在进行的临床试验汇总

研究名称	研究阶段	入组人群	治疗线数	干预措施	
				试验组	对照组
DESTINY-Breast05	Ⅲ期	HER-2 阳性早期乳腺癌	辅助治疗	T-DXd	T-DM1
DESTINY-Breast06	Ⅲ期	HER-2 低表达的 HR 阳性晚期乳腺癌	晚期三线治疗	T-DXd	化疗
DESTINY-Breast07	I b/Ⅱ期	HER-2 阳性晚期乳腺癌	第一部分:晚期二线治疗 第二部分:晚期一线治疗	第一部分:T-DXd 联合用药 第二部分:T-DXd 联合用药	第一部分:- 第二部分:单药
DESTINY-Breast08	I b 期	HER-2 低表达晚期乳腺癌	第一部分:晚期二线治疗 第二部分:晚期一线治疗	第一部分:T-DXd 联合用药 第二部分:T-DXd 联合用药	第一部分:- 第二部分:单药
DESTINY-Breast09	Ⅲ期	HER-2 阳性晚期乳腺癌	晚期一线治疗	T-DXd	T-DXd 联合帕妥珠单抗或 THP
DESTINY-Breast11	Ⅲ期	HER-2 阳性早期乳腺癌	新辅助治疗	T-DXd	T-DXd 序贯 THP 或 ddAC 序贯 THP
DESTINY-Breast12	Ⅲ b/Ⅳ期	HER-2 阳性晚期乳腺癌伴或不伴脑转移	晚期三线及以下治疗	T-DXd	-
BEGONIA	I b/Ⅱ期	HER-2 低表达的三阴性晚期乳腺癌	晚期一线治疗	T-DXd 联合度伐利尤单抗	-

注:T-DXd:德曲妥珠单抗;HER-2:人表皮生长因子受体 2;HR:激素受体;T-DM1:恩美曲妥珠单抗;THP:曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗联合紫杉类化疗药;ddAC:多柔比星联合环磷酰胺;-为无数据

制提示既往其他药物的不良事件管理经验可能并不完全适用于 T-DXd,目前国内也没有专门针对 T-DXd 制定的包括不良事件在内的临床管理指南或共识。随着 T-DXd 在 HER-2 阳性及 HER-2 低表达晚期乳腺癌的适应证获批,预期临床中会有越来越多的患者使用 T-DXd。因此,制定一项专门针对 T-DXd 的临床管理共识,为广大临床医师规范化、合理应用 T-DXd 提供参考具有重要意义。

### 一、T-DXd 临床使用方法

T-DXd 为白色至黄白色冻干粉,用于静脉给药,不得以静脉推注或快速静脉注射方式给药。无菌注射用水用于复溶,复溶后立即进行稀释,应使用 5% 葡萄糖溶液稀释,不得使用氯化钠溶液进行复溶或稀释,因其可能会导致颗粒形成。复溶和稀释的过程中,不得振摇,切勿冷冻。T-DXd 用于治疗乳腺癌的推荐剂量为 5.4 mg/kg,每 3 周 1 次,即 21 d 为 1 个周期。初次输注需 90 min 以上,再次输注需 30 min 以上(若先前输注耐受性良好的话)。患者需持续接受治疗,直至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。当发生不良事件时,需要根据不良事件的严重程度调整 T-DXd 的治疗剂量,第 1 次需要降低剂量时,剂量水平应降至 4.4 mg/kg;第 2 次需要降低剂量时,剂量水平应降至 3.2 mg/kg;若仍需再次减量,则终止 T-DXd 治疗<sup>[5]</sup>。

### 二、治疗前的患者教育

在 T-DXd 治疗前,充分的患者及主要照顾者的沟通可以帮助患者建立合理的治疗期望,加强对不良事件的警惕性,提高患者的用药依从性和配合疾病管理的协作性。不良事件咨询通常包括告知患者 T-DXd 主要不良事件的发生风险,适当的预防性用药和必要的监测随访,建议患者及时报告不良事件症状。下文将根据美国国立卫生研究院发布的不良事件通用术语标准 5.0 版对不良事件分级<sup>[15]</sup>,详细地介绍 T-DXd 主要不良事件的临床管理策略。

### 三、T-DXd 常见及需要关注的不良事件及管理

#### (一) 输液相关不良事件

与其他静脉输注类药品一样,T-DXd 的输注可能引起输液相关不良事件,包括超敏反应和潮红等。DESTINY-Breast01 研究报告结果显示,有 2.2%(4/184) 的患者经 T-DXd 治疗发生了输液相关不良事件,且均为 1 级或 2 级<sup>[11]</sup>。

1. 输液相关不良事件的预防:输液前,应详细询问患者病史,包括过敏性疾病、特应性状态、既往输液反应和伴随治疗等信息。对于发生输液相关不良事件风险较高的患者可以考虑使用抗组胺药(如氯雷他定、氯苯那敏、苯海拉明、雷尼替丁等)或皮质类固醇(如地塞米松等)进行预防,以降低输液相关反应的风险<sup>[16]</sup>。

表 3 不同研究中 T-DXd 治疗乳腺癌的常见不良事件发生率 (%)

不良事件	DESTINY-Breast03 <sup>[5]</sup>	DESTINY-Breast03 亚洲人群 <sup>[6]</sup>	DESTINY-Breast04 <sup>[7]</sup>	DESTINY-Breast04 亚洲人群 <sup>[8]</sup>
恶心	77	65.3	73.0	76.2
≥3 级恶心	7	4.1	4.6	5.4
呕吐	52	42.9	34.0	35.4
≥3 级呕吐	2	1.4	1.3	0.0
便秘	37	-	21.3	-
≥3 级便秘	0	-	0.0	-
腹泻	32	-	22.4	-
≥3 级腹泻	1	-	1.1	-
食欲下降	30	-	28.6	-
≥3 级食欲下降	2	-	2.4	-
中性粒细胞减少	31	47.6	33.2	41.5
≥3 级中性粒细胞减少	16	24.5	13.7	16.3
贫血	37	32.0	33.2	41.5
≥3 级贫血	9	8.2	8.1	12.9
血小板减少	25	33.3	23.7	33.3
≥3 级血小板减少	8	11.6	5.1	8.8
间质性肺病	15	10.9	12.1	14.3
≥3 级间质性肺病	0.8	0.7	2.1	0.7
LVEF 下降	2.3	-	4.3	-
≥3 级 LVEF 下降	0	-	0.3	-
AST 升高	28	-	-	-
≥3 级 AST 升高	0.8	-	-	-
ALT 升高	23	-	23.5	-
≥3 级 ALT 升高	2	-	3.2	-
脱发	40	38.1	37.7	44.9
≥3 级脱发	0.4	0.0	0.0	0.0
疲乏	31	42.9	47.7	54.6
≥3 级疲乏	6	5.4	7.5	8.2
血肌酐升高	16	-	-	-
≥3 级血肌酐升高	0.8	-	-	-

注: T-DXd: 德曲妥单抗; LVEF: 左心射血分数; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 谷氨酸氨基转移酶; - 为无数据

2. 发生输液相关不良事件后 T-DXd 的剂量调整: 若给药过程中观察到 1~2 级输液相关不良事件, 应暂停用药, 并对症治疗, 在患者症状缓解后, 以降低 50% 的输注速率重新开始输注, 并密切监测患者。若发生 3 级或 4 级输液相关不良事件, 应立即永久停止使用 T-DXd<sup>[4]</sup>。

3. 严重输液相关不良事件的治疗: 当发生 ≥ 2 级输液相关不良事件时需要启动对症治疗, 可以考虑使用抗组胺药、非甾体抗炎药等。当发生 ≥ 3 级不良事件时要进行紧急干预, 根据患者实际情况, 给予抗组胺药、类固醇、肾上腺素、支气管扩张剂、血管升压药、静脉输液治疗、吸氧等<sup>[4]</sup>。

**推荐意见 1:** 如果患者出现输液相关症状, 则

**减慢输注速度或中断输液。在出现严重输液相关不良事件的情况下, 永久停用 T-DXd。**

## (二) 消化系统不良事件

### 1. 恶心、呕吐

恶心和呕吐是 T-DXd 最常见的不良事件, 但大多属于轻度症状。在 DESTINY-Breast 系列研究中恶心呕吐的发生率详见表 3。

(1) 恶心、呕吐不良事件的预防: 预防恶心和呕吐的发生对于改善患者使用 T-DXd 的用药体验非常重要。本共识专家组中 96% 的专家认为应对所有接受 T-DXd 治疗的人群进行恶心、呕吐预防处理。除抗肿瘤药物本身的致吐风险以外, 患者的自身因素(女性、年龄 < 50 岁、恶心呕吐史、饮酒史、



妊娠呕吐史、焦虑史、晕动史等)、某些特殊病史(肠梗阻、前庭功能障碍、脑转移、电解质失衡、高血糖、尿毒症、腹腔积液、胰腺炎、肿瘤或化疗引起的胃轻瘫、伴随用药、心理因素)等均会影响恶心呕吐的发生风险<sup>[17]</sup>。因此,用药前的预防用药方案应根据患者的呕吐风险来制定。对于没有特定呕吐风险因素的一般人群,本共识专家组中 74% 的专家建议预防方案为二联方案,即地塞米松联合 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)3 型(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂;对于临床判断为呕吐高危的人群(例如有其他治疗呕吐史的患者或体弱患者),本共识专家组中 91% 的专家建议预防方案为三联方案即地塞米松联合 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和神经激肽-1(neurokinin-1, NK1)受体拮抗剂。由于 T-DXd 导致的延迟性恶心和呕吐的发生风险较高,建议在输注后第 2~4 天继续预防性使用止吐措施。

(2)严重恶心、呕吐不良事件的治疗:当患者使用 NK1 受体拮抗剂、地塞米松和 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂三药方案仍出现暴发性或难治性恶心呕吐时,可以在原方案基础上增加奥氮平或米氮平。对于迟发性恶心、呕吐,可以使用奥氮平联合地塞米松进行治疗。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期研究(WJOG14320B),旨在评估预防性奥氮平(5 mg 口服,第 1~6 天)或安慰剂联合 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和地塞米松对接受 T-DXd 治疗的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的止吐效果<sup>[18]</sup>,该研究正在进行当中,期待这项研究未来为 T-DXd 恶心、呕吐不良事件的预防提供循证参考。

(3)对患者生活方式的建议:患者在饮食上应少食多餐,每天吃 4~6 餐。禁食油炸、高脂含量及辛辣刺激的食物。避免接触引起恶心的气味(如大蒜、烟味和汽车尾气等),注意保持房间空气流通。建议患者做自己感兴趣的事(如听音乐、看影视剧等)以分散注意力。

**推荐意见 2: T-DXd 使用前和使用后的 2~4 d 应预防性使用止吐药。一般人群采用地塞米松联合 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的二联预防方案,呕吐高危人群采用地塞米松联合 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和 NK1 受体拮抗剂的三联预防方案。**

## 2. 便秘

便秘是 T-DXd 除恶心、呕吐外,发生率较高的胃肠道不良事件之一。DESTINY-Breast 系列研究中便秘的发生率详见表 3。

(1)便秘不良事件的预防:应详细了解患者的

用药情况,当合并使用阿片类、抗胆碱能药物(三环类抗抑郁药、吩噻嗪类)、含钙抗酸剂、含铝抗酸剂、铁制剂或止吐药(5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂)时,发生便秘的风险较高<sup>[19]</sup>,建议患者摄入高膳食纤维的食物,当出现便秘的时候在下一治疗周期预防性使用缓泻剂(如乳果糖等)。

(2)发生便秘不良事件后 T-DXd 的剂量调整: T-DXd 几乎不会引起 ≥3 级的便秘不良事件<sup>[5,7]</sup>。本共识专家组中 57% 的专家认为无需因便秘不良事件而调整 T-DXd 的用药剂量。对于 T-DXd 引起的 1 级或 2 级便秘不良事件,可以继续维持原剂量用药,同时注意及时观察和监测患者情况。

(3)对患者生活方式的建议:建议患者培养良好的排便习惯。保证合理饮食,注意多饮水,多吃膳食纤维含量高的蔬菜(如芹菜、油麦菜、黄瓜、茄子等)、水果(如苹果、梨等)和主食(如燕麦、玉米等杂粮)。每天坚持一定的有氧运动。

**推荐意见 3: 当患者合并使用可能导致便秘的药物时,建议患者摄入高膳食纤维的食物,当出现便秘的时候在下一治疗周期预防性使用缓泻剂。**

## 3. 腹泻

T-DXd 引起的腹泻不良事件绝大多数以 1 级或 2 级为主。DESTINY-Breast 系列研究中腹泻的发生率详见表 3。

(1)发生腹泻不良事件后 T-DXd 的剂量调整:本共识专家组中 57% 的专家认为,对于经过积极处理措施后仍不能缓解的腹泻不良事件,有必要根据腹泻不良事件的情况调整 T-DXd 的用药剂量。对于 1 级或 2 级腹泻不良事件,无需调整 T-DXd 剂量。当发生 ≥3 级腹泻不良事件,应中断 T-DXd 的使用,待恢复至 ≤1 级时继续给药。若恢复时间 ≤3 d,则维持原剂量继续给药;若恢复时间 >3 d,则降低 1 个剂量水平继续给药<sup>[4]</sup>。

(2)严重腹泻不良事件的治疗:当出现不成形大便时可给予蒙脱石散剂、洛哌丁胺进行治疗,同时可以给予口服补液盐预防和纠正脱水、补充电解质。若腹泻严重,或伴呕吐、消化道出血、少尿、无尿甚至休克时,应禁食并立即静脉滴注大量液体维持水和电解质平衡,静脉滴注多种维生素,必要时可考虑应用生长抑素。另外要注意低钾血症的发生,及时补充足够的钾。除此之外,可以补充有益于肠道正常菌群生态平衡的活菌制剂(如双歧杆菌、乳酸杆菌等),以调节恢复肠道的微生态,从而控制腹泻。



(3)对患者生活方式的建议:饮食上应少食多餐,建议进食易消化食物,如鸡蛋羹、汤、粥、面等,以减轻胃肠道负担。对于乳糖不耐受的患者,应建议禁食牛奶或奶制品,以免加重腹泻。

**推荐意见 4:** ≥3 级腹泻不良事件需中断 T-DXd 的使用,待恢复至 ≤1 级时继续给药。恢复时间 ≤3 d 可维持原剂量继续给药,若恢复时间 > 3 d 则需降低 1 个剂量水平继续给药。

#### 4. 食欲下降

T-DXd 引起的食欲下降不良事件同样以 1 级或 2 级为主。详见表 3。

(1)严重食欲下降不良事件的治疗:严重食欲下降导致的营养摄入不足可引起营养不良与恶液质,对患者生活质量的负面影响与不良预后息息相关,因此需要及时给予患者营养治疗。当患者食物摄入受到影响时可给予管饲,必要时可给予胃肠外营养。

(2)对患者生活方式的干预:《肿瘤患者食欲下降的营养诊疗专家共识》建议食欲下降的肿瘤患者应注意饮食色、香、味的调配,少食多餐,补充高能量高蛋白食物,蛋白质推荐摄入量为 1.0~2.0 g/(kg·d),可适当提高脂肪供能比例,增加能量密度,维持健康饮食习惯和良好生活习惯,通过运动来维持和改善食欲<sup>[20]</sup>。

**推荐意见 5:**当患者食物摄入受到影响时可给予管饲,必要时可给予胃肠外营养。患者应少食多餐,蛋白质推荐摄入量为 1.0~2.0 g/(kg·d),保持适度运动。

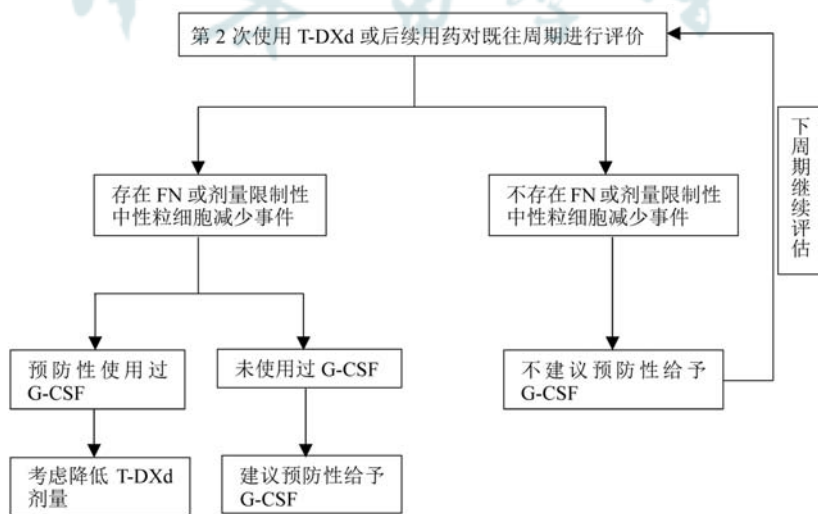
#### (三)血液学不良事件

#### 1. 中性粒细胞减少

中性粒细胞减少是 T-DXd 最常见的血液学不良事件。用药至发作的中位时间为 43 d(1 d 至 24.8 个月),首次事件的中位持续时间为 22 d(1 d 至 14.7 个月)<sup>[21]</sup>。

(1)中性粒细胞减少不良事件的预防:①一级预防:《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)》对于引起发热性中性粒细胞减少低风险(<10%)的用药方案,不建议常规预防性使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)<sup>[22]</sup>。综合临床实践经验,专家组不推荐对所有患者在使用 T-DXd 之前预防性使用 G-CSF。②二级预防:若前 1 个治疗周期中患者发生发热性中性粒细胞减少或剂量限制性中性粒细胞减少症,则下 1 个 T-DXd 治疗周期可以预防性使用 G-CSF(图 1)。建议对既往 T-DXd 使用时发生 >3 级中性粒细胞减少不良事件的患者,在使用 T-DXd 之后预防性使用 G-CSF。包括重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)以及长效的聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子。

(2)发生中性粒细胞减少不良事件后 T-DXd 的剂量调整:中性粒细胞减少不良事件是根据外周血中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)进行分级,使用 T-DXd 发生 1 级或 2 级中性粒细胞减少不良事件时无需调整 T-DXd 用药剂量。当使用 T-DXd 后发生 3 级中性粒细胞减少不良事件[ANC 为(0.5~<1.0)×10<sup>9</sup>/L]时,需要暂停 T-DXd



注:T-DXd: 德曲妥珠单抗;FN: 发热性中性粒细胞减少;G-CSF: 粒细胞集落刺激因子

图 1 T-DXd 中性粒细胞减少不良事件的二级预防路径

的给药,直至恢复至 $\leq 2$ 级,然后维持原剂量继续给药。若使用T-DXd后发生4级中性粒细胞减少不良事件( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ )时,需要暂停T-DXd的给药,直至恢复至 $\leq 2$ 级,然后降低1个剂量水平继续给药。对于上个T-DXd治疗周期中,未接受预防性G-CSF处理且因中性粒细胞减少不良事件而降低了T-DXd剂量的患者,52%的共识专家组成员认为在后续治疗中可以预防性使用G-CSF并使用上周期调整后的T-DXd剂量继续治疗;30%的专家组成员认为可以预防性使用G-CSF并维持T-DXd原剂量用药;只有9%的专家组成员认为无需预防性使用G-CSF并使用上周期调整后的T-DXd剂量继续治疗。

**推荐意见 6:**对既往有中性粒细胞减少并发症的患者,在使用T-DXd之后可预防性使用G-CSF。T-DXd引起的3级中性粒细胞减少不良事件在停药恢复后可维持原剂量继续给药,4级中性粒细胞减少不良事件则在停药恢复后需降低1个剂量水平继续给药。

#### 2. 发热性中性粒细胞减少

T-DXd治疗引起的发热性中性粒细胞减少并不常见,DESTINY-Breast01研究中报告的发热性中性粒细胞减少发生率只有1.6%<sup>[11]</sup>。

(1)发生发热性中性粒细胞减少不良事件后T-DXd的剂量调整:对于发热性中性粒细胞减少不良事件,当患者中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 且体温 $> 38.3^\circ C$ 或体温 $\geq 38^\circ C$ 持续1h以上时,需要暂停T-DXd给药直至恢复,然后降低1个剂量水平继续给药<sup>[4]</sup>,在下一个治疗周期前可以预防性使用G-CSF。

(2)发热性中性粒细胞减少不良事件的治疗:对于接受预防性使用G-CSF的患者出现发热性中性粒细胞下降后,应继续使用G-CSF治疗。对于未接受预防性使用G-CSF的患者,需进行治疗性使用G-CSF的风险评估,如果存在不良因素时,需考虑使用G-CSF治疗。治疗性使用G-CSF的参考指征包括:①脓毒症;②年龄 $> 65$ 岁;③ $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ ;④中性粒细胞减少持续时间预计 $> 10$  d;⑤感染性肺炎或临床上有记载的其他感染;⑥侵袭性真菌感染;⑦住院期间发热;⑧既往发生过发热性中性粒细胞减少<sup>[22]</sup>。

对发生发热性中性粒细胞减少的患者,还需进行抗感染的治疗。首先应进行国际癌症支持疗法学会(Multinational Association of Supportive Care in

Cancer, MASCC)合并感染风险评估,MASCC评分 $\geq 21$ 分为低风险,MASCC评分 $< 21$ 分为高风险<sup>[23]</sup>。对于合并感染低风险的患者可以给予口服抗菌药,对于合并感染风险高的患者需要静脉注射广谱抗菌药。

**推荐意见 7:**对于发生发热性中性粒细胞减少的患者,合并感染低风险(MASCC $\geq 21$ 分)的可以给予口服抗菌药,合并感染高风险(MASCC $< 21$ 分)的可以给予静脉注射广谱抗菌药。

#### 3. 贫血

贫血是T-DXd用于晚期乳腺癌治疗的常见血液系统不良事件之一。其发生率详见表3。

(1)发生贫血不良事件后T-DXd的剂量调整:使用T-DXd发生的1级(血红蛋白 $<$ 正常下线 $\sim 10.0$  g/dl)或2级(血红蛋白 $< 10.0 \sim 8.0$  g/dl)贫血不良事件无需调整用药剂量。当发生3级贫血不良事件(血红蛋白 $< 8.0$  g/dl,需要输血)时,需要暂停T-DXd的治疗,对于血红蛋白 $< 6.0$  g/dl的患者考虑给予输血,待恢复至 $\leq 2$ 级后维持原剂量继续用药。当发生4级贫血不良事件(危及生命,需紧急干预)时,需要暂停T-DXd的治疗,给予输血,待恢复至 $\leq 2$ 级后降低1个剂量水平继续用药<sup>[4]</sup>。

(2)发生贫血不良事件的治疗:贫血不良事件的常用治疗手段有输血、铁剂、营养支持等。对于重度及以上贫血,或者重度但合并严重症状的患者,可以考虑输注全血或红细胞以迅速升高血红蛋白浓度,改善贫血相关症状。中国临床肿瘤学会发布的《肿瘤相关性贫血临床实践指南2022》建议仅在血红蛋白 $< 6.0$  g/dl或临床急需纠正缺氧状态时考虑输血<sup>[24]</sup>。当患者存在缺铁时,可以考虑给予口服或静脉补铁。

**推荐意见 8:**3级贫血不良事件待恢复后可维持原剂量,4级贫血不良事件待恢复后需降低1个剂量水平。发生贫血不良事件后需根据贫血程度和相关检查结果予以对症支持治疗。

#### 4. 血小板减少

相对于第二代ADC T-DM1,T-DXd引起血小板减少的不良事件较少。DESTINY-Breast系列研究血小板减少的发生率详见表3。

(1)血小板不良事件的预防:根据《中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版)》,对于上一个治疗周期血小板最低值 $< 50 \times 10^9/L$ 或最低值介于 $(50 \sim 75) \times 10^9/L$ 且有出血高风险的患者,为了保证下一个治疗周期的顺利进行,可以在血小板

最低值出现的前 10~14 d 皮下注射重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO), 每日或隔日 1 次, 连续 7~10 d<sup>[25]</sup>。

(2) 发生血小板减少不良事件后 T-DXd 的剂量调整: 当使用 T-DXd 发生 3 级血小板减少[血小板为  $(50\sim 25)\times 10^9/L$ ]不良事件时, 需暂停 T-DXd 给药, 直至恢复到  $\leq 1$  级; 若恢复时间  $\leq 7$  d, 则可维持原剂量继续给药; 若恢复时间  $> 7$  d, 则需降低 1 个剂量水平继续给药。当发生 4 级血小板减少(血小板  $< 25\times 10^9/L$ )不良事件时, 需暂停 T-DXd 给药, 待血小板不良事件恢复至  $\leq 1$  级时降低 1 个剂量水平继续给予 T-DXd 治疗<sup>[4]</sup>。

(3) 严重血小板减少不良事件的治疗: 当出现  $\geq 2$  级血小板减少不良事件时, 应给予 rhTPO、重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)或血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)治疗。在血小板  $< 10\times 10^9/L$  时应预防性输注血小板<sup>[26]</sup>。当患者发生出血时, 需要输注血小板或输注血小板联合 rhTPO<sup>[25]</sup>。

**推荐意见 9:** 使用 T-DXd 发生 3 级血小板减少不良事件, 若恢复时间  $\leq 7$  d, 可以恢复后维持原剂量继续治疗; 若恢复时间  $> 7$  d, 在恢复后需降低 1 个剂量水平继续治疗。使用 T-DXd 发生 4 级血小板减少不良事件待恢复后需降低 1 个剂量水平继续用药。出现  $\geq 2$  级血小板减少不良事件时, 应给予 rhTPO、rhIL-11 或 TPO-RA 治疗, 必要时输注血小板。对于使用 T-DXd 发生  $\geq 3$  级血小板减少不良事件的患者, 在下一个治疗周期可以预防性使用 rhTPO。

#### (四) 呼吸系统不良事件

间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)/肺炎是临床医师对 T-DXd 比较关注的不良事件之一。T-DXd 治疗相关的 ILD/肺炎不良事件大部分经药物剂量调整和适当的对症治疗后可得到恢复。T-DXd 治疗晚期乳腺癌的用药至首次发生 ILD 中位时间为 5.5 个月(1.1~20.8 个月)<sup>[21]</sup>。

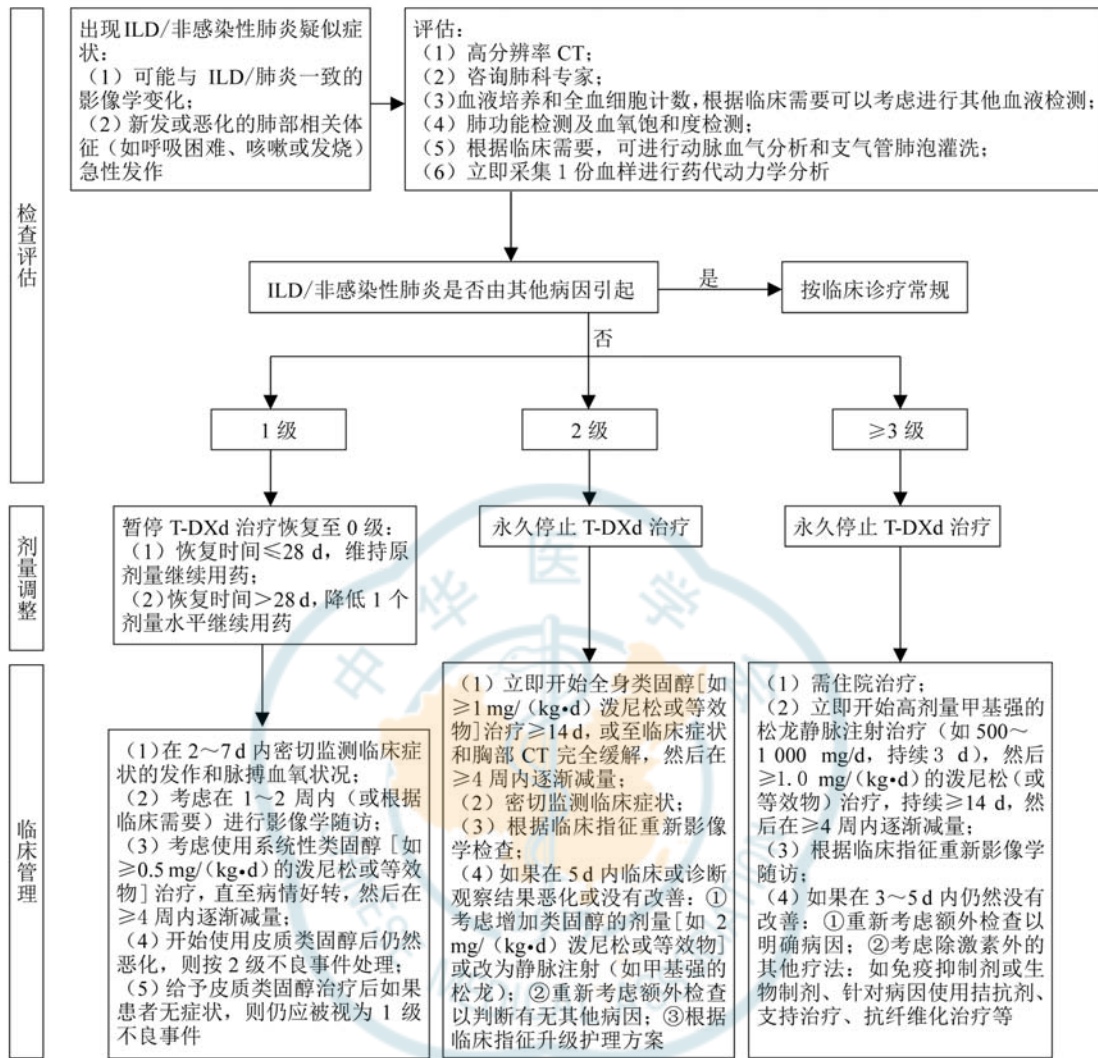
1. ILD/肺炎不良事件的监测: 根据《抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识》, 在开始抗肿瘤治疗前, 应进行胸部影像学及血液学检查等, 排查重要的危险因素<sup>[27]</sup>。在 T-DXd 治疗期间至少每 9~12 周进行 1 次高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT), 对于 ILD 高风险患者应密切随访 HRCT 成像或慎用 T-DXd<sup>[28]</sup>。药物相关 ILD 的危险因素主要包括

年龄  $> 60$  岁、儿童、吸烟史、职业暴露史、基线期存在肺部病变(尤其是间质性肺炎)、肺部手术史、呼吸功能下降、肺部放射线暴露史、肾功能损害(药物清除减少导致血药浓度升高)、美国东部肿瘤协作组体能状态评分  $\geq 2$  分、低体表面积等<sup>[29]</sup>。应对患者宣教 ILD/肺炎的体征和症状, 并告知患者当出现相关症状时应立即报告医护人员。这些症状包括咳嗽、呼吸急促、发热或其他呼吸道症状。

2. 发生 ILD/肺炎不良事件时 T-DXd 的剂量调整: 当发生 1 级(无症状 ILD/非感染性肺炎)不良事件时, 应暂停 T-DXd 治疗, 直至恢复至 0 级; 若恢复时间  $\leq 28$  d, 则可维持原剂量继续用药; 若恢复时间  $> 28$  d, 则恢复后应降低 1 个剂量水平继续用药。DESTINY-Breast04 研究显示, 6 例发生 1 级 ILD 待恢复后继续使用 T-DXd 的患者中, 5 例患者在后续使用 T-DXd 治疗期间均未再次发生 ILD 不良事件<sup>[30]</sup>。当发生  $\geq 2$  级(症状性 ILD/非感染性肺炎)不良事件时, 建议永久停止使用 T-DXd<sup>[21]</sup>。

3. ILD/肺炎不良事件的管理: 一旦怀疑 ILD/非感染性肺炎, 应考虑使用皮质类固醇治疗[ $\geq 0.5$  mg/(kg·d)泼尼松龙或等效药物]。发生 2 级 ILD/肺炎不良事件时应立即开始皮质类固醇治疗[ $\geq 1$  mg/(kg·d)泼尼松龙或等效药物], 并持续治疗至少 14 d, 然后逐渐减量(至少 4 周), 若 5 d 内没有改善或出现恶化, 则应加强皮质类固醇剂量[2 mg/(kg·d)泼尼松龙或等效药物]或改为静脉注射甲泼尼龙。发生  $\geq 3$  级 ILD/肺炎不良事件时应立即开始高剂量甲泼尼龙静脉注射治疗(500~1 000 mg/d, 持续 3 d), 然后服用  $\geq 1$  mg/(kg·d)的泼尼松龙(或等效物), 持续  $\geq 14$  d, 或直到临床和胸部 CT 检查显示肺部体征完全消失, 然后逐渐减量(至少 4 周)<sup>[27, 31-32]</sup>, 若 5 d 内仍没有缓解, 可考虑除激素外的其他疗法, 如免疫抑制剂或生物制剂(吗替麦考酚酯、英利昔单抗或注射免疫球蛋白等)、针对病因使用拮抗剂(新斯的明拮抗氨基糖苷类抗生素引起的呼吸抑制, 钙剂拮抗多黏菌素引起的呼吸功能衰竭)、支持治疗(吸氧、机械通气、镇静、解痉等)、抗纤维化治疗(尼达尼布和吡非尼酮等)等(图 2)<sup>[26]</sup>。

**推荐意见 10:** 使用 T-DXd 治疗应加强对 ILD/肺炎不良事件的监测, 教育患者及时报告相关症状。1 级 ILD/肺炎不良事件应暂停 T-DXd 给药至恢复为 0 级, 恢复时间  $\leq 28$  d 可维持原剂量继续用药, 恢复时间  $> 28$  d 则应降低 1 个剂量水平继续用



注：ILD：间质性肺病；T-DXd：德曲妥珠单抗

图2 T-DXd治疗相关ILD/肺炎的临床管理流程

药。≥2级ILD/肺炎不良事件应永久停止使用T-DXd。发生2级ILD/肺炎不良事件时应立即开始皮质类固醇治疗[≥1mg/(kg·d)泼尼松龙或等效药物]，持续≥14d，5d内没有改善应加强皮质类固醇剂量[2mg/(kg·d)泼尼松龙或等效药物]或改为静脉注射甲泼尼龙。发生≥3级ILD/肺炎不良事件时应立即开始高剂量甲泼尼龙静脉注射治疗(500~1000mg/d,持续3d),然后服用≥1mg/(kg·d)的泼尼松龙(或等效物),持续≥14d,若5d内仍没有缓解,可考虑除激素外的其他疗法。

(五)心血管不良事件

T-DXd治疗乳腺癌引起的左心射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)并不常见,其发生率详见表3。

1. LVEF下降不良事件的预防:在给予T-DXd

之前,应使用超声心动图成像评估基线左心室功能。在进行T-DXd治疗期间,应定期重复进行超声心动图检测。初始超声心动图随访通常每3个月1次。如果患者病情稳定、无症状,且无LVEF下降病史或近期无LVEF下降,可考虑将重复检测间隔延长至6个月。

2. 发生LVEF下降不良事件后T-DXd的剂量调整:针对LVEF下降不良事件,T-DXd的使用需要根据LVEF百分比以及相对基线的下降程度进行不同策略的调整。当LVEF>45%且相对基线下降10%~20%(绝对值)时,一般认为LVEF下降程度很轻微,所以无需调整剂量,可继续维持原剂量使用T-DXd。当LVEF下降为40%~≤45%时:若相对基线下降<10%(绝对值),可以维持原剂量继续使用T-DXd治疗,并且需要在3周内进行LVEF的

重复评估;若相对基线下降为10%~20%(绝对值)时,则需要暂停T-DXd的治疗,并且在3周内重复评估LVEF,如果LVEF相对基线未恢复至10%之内,则需要永久停止使用T-DXd,如果LVEF相对基线恢复至10%之内,则可以恢复T-DXd治疗,仍然维持原剂量不变。当LVEF<40%或相对基线下降>20%(绝对值)时,则需要暂停T-DXd的治疗,并且在3周内重复评估LVEF,如果确认LVEF<40%或相对基线下降>20%(绝对值),则需永久停止使用T-DXd。一旦出现有症状的充血性心脏衰竭,则需永久停止使用T-DXd(表4)<sup>[21]</sup>。

**推荐意见 11:**应用T-DXd之前使用超声心动图成像评估基线左心室功能,治疗期间每3个月评估1次,对于病情稳定、无症状,且无LVEF下降病史或近期无LVEF下降的患者可延长评估间隔至6个月。LVEF为40%~45%:相对基线下降<10%,T-DXd维持原剂量,3周内评估;相对基线下降10%~20%,暂停T-DXd治疗,3周内评估,恢复至10%以内维持原剂量用药,否则永久停药。LVEF<40%或相对基线下降>20%,暂停T-DXd治疗,3周内未恢复则永久停药。有症状的充血性心脏衰竭应永久停止使用T-DXd。

#### (六)肝功能不良事件

肝脏代谢和胆汁排泄是拓扑异构酶I抑制剂DXd的主要消除途径<sup>[21]</sup>,使用T-DXd可能引起血清转氨酶的升高。

1. 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate alanine aminotransferase, AST)或谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高不良事件的预防:抗肿瘤药物治疗前、治疗期间以及治疗后都应进行完整的血清肝脏生物化学检查,评估基线情况并定期监测。《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》不建议在抗肿瘤药物治疗中常规预

防性使用肝损伤治疗药物,但对于有高风险因素(如首次暴露后曾导致了肝损伤、伴有基础肝病或存在其他高风险因素等)可考虑预防性使用<sup>[33]</sup>。

2. 发生AST或ALT升高时T-DXd的剂量调整:若患者在接受T-DXd治疗前肝功能正常:当发生2级AST或ALT升高[(>3~5)×正常值上限(upper limit of normal, ULN)]不良事件时,无需调整剂量;但如果同时总胆红素(total bilirubin, TBiL)≥2×ULN,则需要暂停T-DXd给药,并在7d内重复检测,若重复检测结果仍然为TBiL≥2×ULN,则永久停止T-DXd的治疗,若重复检测结果恢复到≤基线水平,则维持原剂量继续用药。当发生3级AST或ALT升高[(>5~20)×ULN]不良事件时,3d内重复检测,暂停T-DXd治疗直至恢复至≤1级,若恢复时间≤7d则可以维持原剂量继续给药,若恢复时间>7d则降低1个剂量水平继续给药。当发生4级AST或ALT升高(>20×ULN)不良事件时,永久停止T-DXd的治疗<sup>[4]</sup>。

若患者在接受T-DXd治疗前已存在轻度或中度肝损伤(例如Gilbert's综合征、肝转移或其他病因):当发生2级AST或ALT升高[(>3~5)×基线水平]不良事件时,无需调整剂量;如果同时TBiL≥2×ULN,则需要暂停T-DXd给药,并在7d内重复检测,若重复检测结果仍然为TBiL≥2×ULN且不能排除其他病因,则永久停止T-DXd的治疗,若重复检测结果恢复到≤基线水平,则维持原剂量继续用药。当发生3级AST或ALT升高(>5×基线水平~20×ULN)不良事件时,3d内重复检测,暂停T-DXd治疗直至恢复至≤基线水平,若恢复时间≤7d则可以维持原剂量继续给药,若恢复时间>7d则降低1个剂量水平继续给药。当发生4级(>20×ULN)AST或ALT升高不良事件时,永久停止T-DXd的治疗<sup>[4]</sup>。

表4 发生LVEF下降不良事件时T-DXd的剂量调整

LVEF水平	T-DXd剂量调整措施
LVEF>45%且相对基线下降10%~20%(绝对值)	继续T-DXd治疗
LVEF为40%~45%	
相对基线下降<10%(绝对值)	继续T-DXd治疗,3周内重复评估LVEF
相对基线下降10%~20%(绝对值)	中断T-DXd治疗,3周内重复评估LVEF。如果LVEF相对基线未恢复至10%以内,则永久停用T-DXd;如果LVEF相对基线恢复至10%以内,且症状消失,则恢复T-DXd治疗,剂量不变
LVEF<40%或相对基线下降>20%	中断T-DXd治疗,3周内重复评估LVEF,如果确认LVEF<40%或相对基线下降>20%(绝对值),则永久停用T-DXd
有症状的充血性心脏衰竭	永久停止使用T-DXd

注:LVEF:左心射血分数;T-DXd:德曲妥珠单抗



3. AST 或 ALT 升高的治疗:急性药物性肝损伤可考虑使用异甘草酸镁。AST 或 ALT 升高的轻、中度肝细胞损伤型药物型肝损伤,可合理使用甘草酸类水飞蓟素类、谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等口服或静脉注射药物,以及国内广泛应用的中成药(如护肝片等)以降低 ALT 水平<sup>[33]</sup>。

**推荐意见 12:**T-DXd 治疗前、后都应进行完整的血清肝脏生物化学检查。对于有高风险因素(如首次暴露后曾导致了肝损伤、伴有基础肝病或存在其他高风险因素等)的患者可考虑预防性使用肝损伤治疗药物。出现 2 级 AST 或 ALT 升高不良事件且伴随 TBiL  $\geq 2 \times$ ULN 时,暂停 T-DXd 给药并 7 d 内重复检测,若未恢复至 $\leq$ 基线水平,则永久停止使用 T-DXd。出现 3 级 AST 或 ALT 升高不良事件时,暂停 T-DXd 给药直至恢复至 $\leq 1$ 级或基线水平及以下,恢复时间 $\leq 7$  d 则维持原剂量给药,恢复时间 $> 7$  d 则降低 1 个剂量水平给药。4 级 AST 或 ALT 升高不良事件需永久停止使用 T-DXd。

#### (七)其他不良事件

##### 1. 脱发

脱发是全身性抗癌治疗的一种常见的不良反应,会给患者造成很大的心理负担。

头皮冷却是预防恶性肿瘤患者抗癌治疗引起脱发的一种可行方案。既往有随机、对照临床试验显示,接受化疗的乳腺癌患者使用头皮冷却相比于不使用头皮冷却可以显著降低 2 级脱发不良事件的发生率(分别为 49.5% 和 100%, $P < 0.01$ )<sup>[34]</sup>。另有一项荟萃分析显示,头皮冷却可使化疗引起的脱发风险降低 41%<sup>[35]</sup>。

**推荐意见 13:**在 T-DXd 输注前 20 ~ 45 min 开始头皮冷却,并持续到输注后 20 ~ 150 min。发生脱发不良事件无需调整 T-DXd 剂量。

##### 2. 疲乏

接受 T-DXd 治疗的患者可能会出现疲乏。疲乏影响患者的生活质量,疲乏不良事件的管理对患者健康很重要。

(1)发生疲乏不良事件后 T-DXd 的剂量调整:1 级或 2 级疲乏不良事件无需调整 T-DXd 用药剂量。当发生 $\geq 3$ 级疲乏不良事件时,暂停 T-DXd 的治疗,直至恢复至 $\leq 1$ 级。若恢复时间 $\leq 7$  d,可维持原剂量继续 T-DXd 治疗;若恢复时间 $> 7$  d,则需降低 1 个剂量水平继续 T-DXd 治疗。

(2)疲乏不良事件的管理:使用期间需要定期筛查患者有无疲乏症状。疲乏是患者的主观感受,

目前缺乏药物干预疲乏不良事件的循证证据,发生疲乏后可排查其他可治疗因素(如疼痛、抑郁、失眠、营养不足、合并症等)<sup>[36]</sup>。当患者发生疲乏不良事件时,可通过患者生活方式的调整来缓解该症状。患者可尝试轻度运动(如慢走),调整饮食以保证足够的营养摄入。必要时可以进行心理和社会干预。

**推荐意见 14:**定期筛查疲乏症状,排查可治疗因素(如疼痛、抑郁、失眠、营养不足、合并症等)。建议患者保持轻度运动、摄入足够营养。

#### 3. 血肌酐升高

T-DXd 治疗晚期乳腺癌引起的血肌酐升高绝大多数为轻度不良事件,DESTINY-Breast03 研究报告的任何级别和 $\geq 3$ 级血肌酐升高发生率分别为 16% 和 0.8%<sup>[21]</sup>。

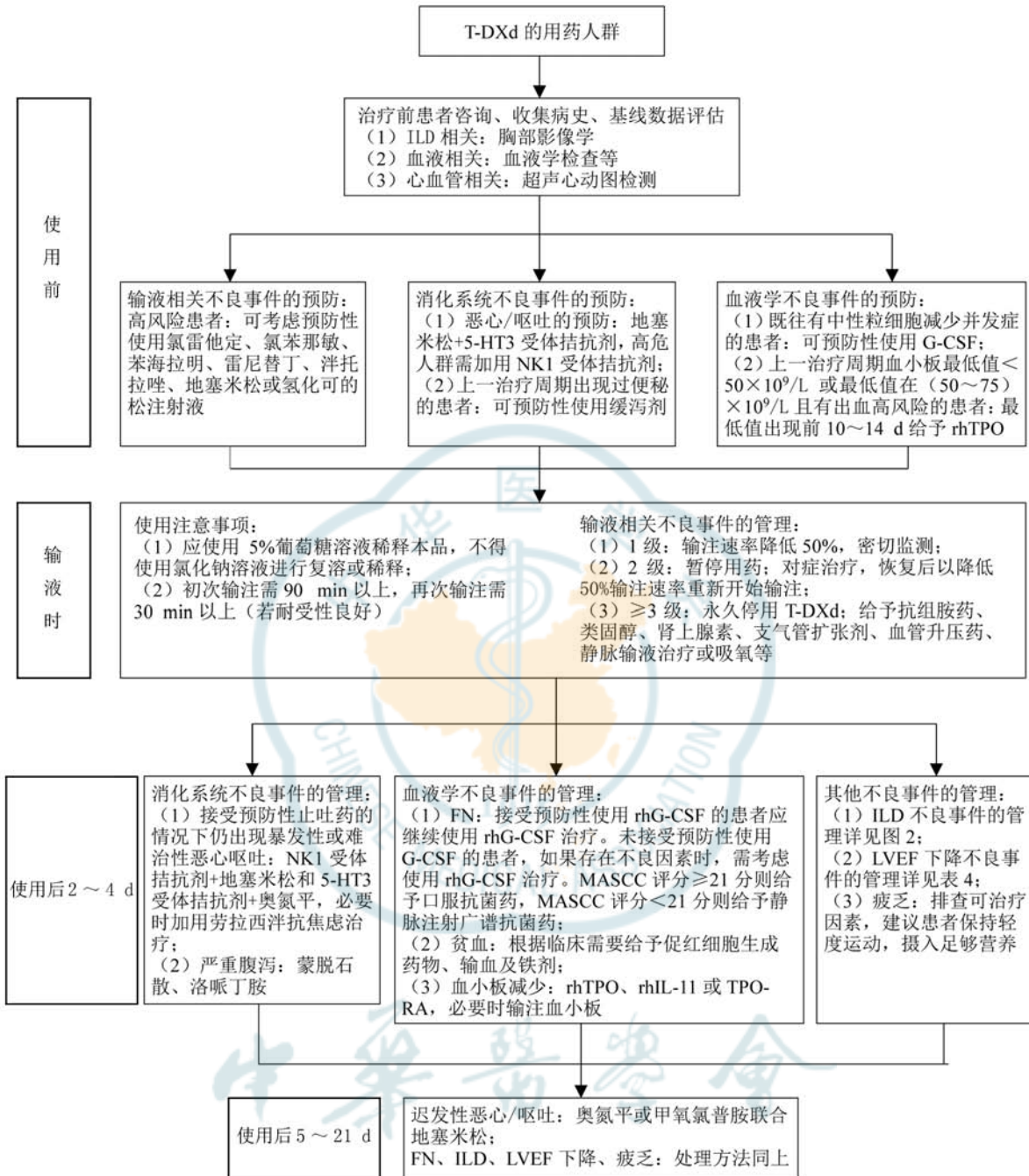
(1)血肌酐升高的预防:在使用 T-DXd 治疗前,需要充分评估患者发生肾损伤的风险。可能加重肾损伤的风险因素包括感染、发热、血容量不足、电解质紊乱、低蛋白血症或已经存在的其他肾相关疾病,提前去除这些风险因素可以为后续 T-DXd 的顺利治疗创造条件。在 T-DXd 治疗前、后应进行完整的肾功能血清生物化学检查,评估基线情况并定期监测。

(2)发生血肌酐升高不良事件后 T-DXd 的剂量调整:根据 DESTINY-Breast03 研究中的剂量调整方案,当发生 1 级或 2 级血肌酐升高不良事件时无需调整 T-DXd 剂量。当发生 3 级血肌酐升高不良事件[( $> 3 \sim 6$ ) $\times$ ULN]时,需要暂停 T-DXd 给药直至恢复至 $\leq 2$ 级或基线水平,然后降低 1 个剂量水平继续 T-DXd 治疗。当发生 4 级血肌酐升高不良事件( $> 6 \times$ ULN)时,则需要永久停止使用 T-DXd 治疗<sup>[4]</sup>。

**推荐意见 15:**使用 T-DXd 治疗前、后要进行完整的肾功能血清生物化学检查,尽可能去除加重肾损伤的危险因素(如感染、发热、血容量不足、电解质紊乱、低蛋白血症或其他肾相关疾病)。3 级血肌酐升高需停药,待恢复至 $\leq 2$ 级或基线水平,降低 1 个剂量水平继续 T-DXd 治疗。4 级血肌酐升高需永久停用 T-DXd。

#### 四、总结

随着 HER-2 阳性晚期二线、HER-2 低表达乳腺癌的适应证成功在中国获批,新一代 ADC 药物 T-DXd 将为中国更多的晚期乳腺癌患者带来新的希望,为中国晚期乳腺癌治疗带来新的变革。除此



注: T-DXd: 德曲妥珠单抗; ILD: 间质性肺炎; 5-HT<sub>3</sub>: 5-羟色胺 3 型; NK1: 神经激肽-1; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子; rhTPO: 重组人血小板生成素; FN: 发热性中性粒细胞减少; rhG-CSF: 重组人粒细胞集落刺激因子; MASCC: 国际癌症支持疗法学会; rhIL-11: 重组人白介素-11; TPO-RA: 血小板生成素受体激动剂; LVEF: 左心射血分数

图3 T-DXd临床管理路径

之外, T-DXd 在 HER-2 阳性晚期一线治疗等其他治疗场景下的探索也在紧锣密鼓的进行中。T-DXd 为乳腺癌患者带来临床获益的同时, 其安全性特征也给临床管理带来一些新的挑战。未来随着 T-DXd 在临床实践的广泛应用, 平衡其获益和风险将成为临床医师关注的重点问题。

不良事件的合理管理对于 T-DXd 药效的充分

发挥起着至关重要的作用。通过加强对 T-DXd 不良事件的认识, 规范 T-DXd 的临床管理路径, 可以改善患者用药体验, 提高患者的用药依从性, 使 T-DXd 的抗肿瘤疗效最大化, 为患者带来更充分的临床获益, 并降低不必要的医疗费用。本共识基于现有循证证据和国内外临床指南, 结合共识专家组成员临床经验, 详细介绍了 T-DXd 的临床管理

路径及不良事件处理策略(图3)。充分了解病情、适当预防、及时监测、合理干预是T-DXd临床管理及不良事件处理的四大核心要素。对于常规管理仍不能缓解的不良事件,需要及时与专科医师进行会诊或多学科综合管理。临床医师需要全面了解T-DXd的临床管理路径及不良事件处理策略,为更多患者的安全用药保驾护航。

**共识专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)** 毕锡文(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、曹亚兵(澳门镜湖医院肿瘤科)、陈前军(广东省中医院乳腺科)、陈占红(浙江省肿瘤医院乳腺内科)、傅佩芬(浙江大学医学院附属第一医院乳腺外科)、金贻婷(复旦大学附属华山医院甲乳外科)、景海曼(香港大学深圳医院肿瘤医学中心)、林颖(中山大学附属第一医院甲状腺乳腺外科)、刘健(福建省肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、陆劲松(上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科)、庞丹梅(佛山市第一人民医院乳腺肿瘤科)、盛溪(海军军医大学附属长海医院甲乳外科)、宋玉华(青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心)、王树森(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、王曦(中山大学肿瘤防治中心乳腺科)、徐菲(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、徐玲(北京大学第一医院乳腺疾病中心)、许锐(广东省中医院乳腺科)、闫敏(河南省肿瘤医院乳腺科)、殷咏梅(江苏省人民医院肿瘤科)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、郑秋帆(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、朱丽(上海交通大学医学院附属第一人民医院甲乳外科)、查小明(江苏省人民医院乳腺病科)

**执笔人** 徐菲(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、许锐(广东省中医院乳腺科)

#### 参 考 文 献

- [1] Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097-5108. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2822.
- [2] Xu ZY, Guo DD, Jiang ZL, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-)trastuzumab duocarmazine (SYD985)[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183:111682. DOI:10.1016/j.ejmech.2019.111682.
- [3] Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(3): 173-185. DOI:10.1248/cpb.c18-00744.
- [4] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1143-1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.
- [5] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3

trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371):105-117. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02420-5.

- [6] Im SA, Xu BH, Kim SB, et al. PS2-1 Trastuzumab deruxtecan vs T-DM1 in HER2+ mBC in Asian subgroup: results of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast 03[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S464-S465. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.064.
- [7] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER-2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [8] Tsurutani J, Modi T, Hyuk Sohn J, et al. T-DXd vs TPC in patients with HER-2-low unresectable and/or metastatic BC in Asian subgroup: results of DESTINY-Breast04[EB/OL]. [2024-01-19]. [https://datasourcebydaichisankyo.com/documents/14090001/14096138/JSMO+2023\\_T-DXd\\_Tsurutani\\_Oral\\_FINAL.pdf/4e7f0a6-0af6-5b28-62d8-ea7b19244c52](https://datasourcebydaichisankyo.com/documents/14090001/14096138/JSMO+2023_T-DXd_Tsurutani_Oral_FINAL.pdf/4e7f0a6-0af6-5b28-62d8-ea7b19244c52).
- [9] Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9):1840-1847. DOI:10.1038/s41591-022-01935-8.
- [10] Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1):157-166. DOI:10.1093/neuonc/noac144.
- [11] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610-621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [12] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Abstract PD3-06: updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(Suppl 4): PD3-06. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD3-06.
- [13] Saura Manich C, Modi S, Krop I, et al. 279P Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5): S485-S486. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.562.
- [14] André F, Hee Park Y, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390): 1773-1785. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
- [15] U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27)[2023-08-01]. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
- [16] Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions[J]. *Oncologist*, 2007, 12(5): 601-609. DOI:10.1634/theoncologist.12-5-601.
- [17] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤



- 支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(39): 3080-3094. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220810-01724.
- [18] Sakai H, Tsurutani J, Ozaki Y, et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study of prophylactic olanzapine for patients with metastatic breast cancer receiving T-DXd treatment: protocol for the ERICA study (WJOG14320B)[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(4):e070304. DOI:10.1136/bmjopen-2022-070304.
- [19] Avila JG. Pharmacologic treatment of constipation in cancer patients[J]. *Cancer Control*, 2004, 11(Suppl 3): 10-18. DOI:10.1177/107327480401105303.
- [20] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 全国卫生产业企业管理协会医学营养产业分会, 浙江省医学会肿瘤营养与治疗学分会. 肿瘤患者食欲下降的营养诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(3):312-319. DOI:10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2022.03.007.
- [21] 第一三共(中国)投资有限公司. 注射用德曲妥珠单抗说明书[EB/OL]. (2023-07-11) [2023-08-16]. [https://www.daiichisankyo.com.cn/Portals/0/254\\_0\\_%E6%B3%A8%E5%B0%84%E7%94%A8%E5%BE%B7%E6%9B%B2%E5%A6%A5%E7%8F%A0%E5%8D%95%E6%8A%97-%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6.pdf](https://www.daiichisankyo.com.cn/Portals/0/254_0_%E6%B3%A8%E5%B0%84%E7%94%A8%E5%BE%B7%E6%9B%B2%E5%A6%A5%E7%8F%A0%E5%8D%95%E6%8A%97-%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6.pdf).
- [22] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7):638-648. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2021.07.011.
- [23] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16):3038-3051. DOI:10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
- [24] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 肿瘤相关性贫血临床实践指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [25] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33):2579-2590. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575.
- [26] Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3):283-299. DOI:10.1200/JCO.2017.76.1734.
- [27] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7):693-702. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00244.
- [28] Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-focus on proactive monitoring, diagnosis, and management[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106:102378. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102378.
- [29] Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease[J]. *Open Respir Med J*, 2012, 6: 63-74. DOI:10.2174/1874306401206010063.
- [30] Rugo HS, Jacot W, Tokunaga E, et al. 1850 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): a detailed safety analysis of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 trial[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(Suppl 4): 101374. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101374.
- [31] Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, et al. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(4): 100553. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100553.
- [32] Bardia A, Harnden K, Mauro L, et al. Clinical practices and institutional protocols on prophylaxis, monitoring, and management of selected adverse events associated with trastuzumab deruxtecan[J]. *Oncologist*, 2022, 27(8): 637-645. DOI:10.1093/oncolo/oyac107.
- [33] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.
- [34] Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(6):596-605. DOI:10.1001/jama.2016.20939.
- [35] Shen XF, Ru LX, Yao XB. Efficacy of scalp cooling for prevention of chemotherapy induced alopecia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(16):5090-5103. DOI:10.26355/eurev.202108.26520.
- [36] Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):713-723. DOI:10.1016/j.annonc.2020.02.016.

## 更正

本刊 2024 年 1 期第 16 页《中国县域乳腺癌防治管理路径与质量控制指南(2023 版)》一文中朴明玉(东港市人民医院肿瘤科)更正为朴明玉(东港市中心医院肿瘤科),特此更正。

本刊编辑部

