



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.01  
文章编号: 2095-1264(2025)04-0433-11

## 德曲妥珠单抗在 HER2 阳性及 HER2 低表达晚期 乳腺癌中的疗效与安全性: 一项单中心 真实世界研究<sup>\*</sup>

刘斌亮, 胡哲煜, 谢宁, 刘莉萍, 李晶, 肖华伍, 杨小红, 田璨, 鲁军, 曹敏, 水峥嵘, 吴晖,  
高建湘, 胡旭明, 欧阳取长<sup>\*</sup>

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 乳腺内科, 湖南长沙, 410013)

**摘要: 目的** 评估德曲妥珠单抗(T-DXd)治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性及HER2低表达晚期乳腺癌患者的真实世界疗效与安全性,并探讨预后影响因素。**方法** 纳入2022年4月—2024年8月湖南省肿瘤医院乳腺内科接受T-DXd治疗的144例晚期乳腺癌患者,其中HER2阳性86例(59.7%),HER2低表达58例(40.3%)。根据RECIST v1.1每2周期评估疗效,采用Kaplan-Meier法估算中位无进展生存期(PFS),Cox比例风险模型分析预后危险因素。**结果** 所有入组患者中位年龄53.0岁,内脏转移率87.5%。中位治疗线数3线,客观缓解率(ORR)38.2%,疾病控制率(DCR)89.6%,中位PFS为8.93个月(95%CI: 7.70~13.20)。HER2阳性组较HER2低表达组显示出更优的ORR(44.2% vs. 29.3%)及中位PFS(13.20个月 vs. 6.70个月)( $P<0.001$ )。多因素分析显示,HER2阳性组ECOG评分 $\geq 1$ 分( $HR=3.109$ ,  $P=0.004$ )与既往抗HER2治疗( $HR=4.934$ ,  $P=0.002$ )是PFS的独立危险因素;HER2低表达组紫杉类化疗史( $HR=5.133$ ,  $P=0.017$ )及HER2异质性( $HR=2.363$ ,  $P=0.022$ )与不良预后相关,而既往化疗线数 $>3$ 线与较长的PFS相关( $HR=0.333$ ,  $P=0.045$ )。安全性方面,最常见的不良反应为天冬氨酸转氨酶(AST)升高(63.9%)、中性粒细胞减少(58.3%)及白细胞减少(57.6%), $\geq 3$ 级不良事件发生率较低(中性粒细胞减少7.0%,血小板减少2.3%)。间质性肺炎(ILD)发生率为3.5%,其中2例(1.4%)为3级事件。**结论** T-DXd在真实世界中治疗HER2阳性及低表达晚期乳腺癌均具有明确疗效,其中HER2阳性患者获益更显著。ECOG评分、治疗史及HER2表达状态等是影响患者预后的关键因素。临床实践中需结合分子特征及治疗背景优化治疗方案,并重点监测血液学毒性及ILD等严重不良事件。

**关键词:** 乳腺肿瘤;人表皮生长因子受体2;德曲妥珠单抗;疗效;安全性

**中图分类号:** R737.9; R730.51 **文献标识码:** A

## Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a single-center real-world study<sup>\*</sup>

LIU Binliang, HU Zheyu, XIE Ning, LIU Liping, LI Jing, XIAO Huawu, YANG Xiaohong, TIAN Can, LU Jun, CAO Min,  
SHUI Zhengrong, WU Hui, GAO Jianxiang, HU Xuming, OUYANG Quchang<sup>\*</sup>

(Department of Breast Cancer Internal Medical, Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of  
Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

<sup>\*</sup>基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2023JJ60464);湖南省自然科学基金青年基金资助项目(2024JJ6289);长沙市自然科学基金资助项目(kq2403120);湖南省肿瘤医院攀登计划资助项目(ZX2021005);湖南省肿瘤医院攀登计划启航基金资助项目(QH2023006);湖南省肿瘤医院高层次人才五年行动计划支持(20250731-1050)。

作者简介:刘斌亮,男,博士,主治医师,研究方向为乳腺恶性肿瘤的内科诊治及临床转化。

<sup>\*</sup>通信作者:欧阳取长,男,博士,主任医师,研究方向为乳腺恶性肿瘤的内科诊治及临床转化。

**Abstract: Objective** To evaluate the real-world efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and HER2-low expression advanced breast cancer, and to explore prognostic factors. **Methods** A total of 144 patients with advanced breast cancer who received T-DXd treatment at the Department of Medical Oncology, Hunan Cancer Hospital, from April 2022 to August 2024 were included. Among them, 86 patients (59.7%) had HER2-positive disease and 58 (40.3%) had HER2-low expression. Treatment response was assessed every two cycles according to RECIST v1.1. Median progression-free survival (PFS) was estimated using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed using the Cox proportional hazards model. **Results** The median age of all enrolled patients was 53.0 years, and 87.5% had visceral metastases. The median number of prior lines of therapy was three. The objective response rate (ORR) was 38.2%, and the disease control rate (DCR) was 89.6%. The median PFS was 8.93 months (95% CI: 7.70–13.20). Compared with the HER2-low group, the HER2-positive group demonstrated superior ORR (44.2% vs. 29.3%) and median PFS (13.20 months vs. 6.70 months) ( $P < 0.001$ ). Multivariate analysis revealed that among HER2-positive patients, ECOG performance status  $\geq 1$  ( $HR = 3.109$ ,  $P = 0.004$ ) and prior anti-HER2 therapy ( $HR = 4.934$ ,  $P = 0.002$ ) were independent risk factors for shorter PFS. Among HER2-low patients, a history of taxane chemotherapy ( $HR = 5.133$ ,  $P = 0.017$ ) and HER2 heterogeneity ( $HR = 2.363$ ,  $P = 0.022$ ) were associated with poor prognosis, while receiving more than three lines of chemotherapy was associated with longer PFS ( $HR = 0.333$ ,  $P = 0.045$ ). Regarding safety, The most common adverse events were elevated aspartate aminotransferase (AST) (63.9%), neutropenia (58.3%), and leukopenia (57.6%). The incidence of grade  $\geq 3$  adverse events was relatively low (neutropenia 7.0%, thrombocytopenia 2.3%). The incidence of interstitial lung disease (ILD) was 3.5%, including two grade 3 events (1.4%). **Conclusion** T-DXd demonstrated substantial real-world efficacy in both HER2-positive and HER2-low advanced breast cancer, with greater benefit observed in HER2-positive patients. ECOG performance status, treatment history, and HER2 expression level were key prognostic factors. In clinical practice, individualized treatment strategies should be developed based on molecular characteristics and prior therapy, with close monitoring for hematologic toxicities and ILD.

**Keywords:** Breast neoplasms; Human epidermal growth factor receptor 2; Trastuzumab deruxtecan; Efficacy; Safety

## 0 前言

人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是乳腺癌的关键分子标志物之一, 15%~20% 的乳腺癌患者呈 HER2 阳性, 该亚型以侵袭性强、疾病进展迅速及预后较差为特征<sup>[1-2]</sup>。当前抗 HER2 药物主要包括单克隆抗体 (如曲妥珠单抗等)、酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 和抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC), 显著改善了 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的生存预后。然而, 多线治疗后耐药性的产生仍是临床面临的主要挑战, 亟待开发新型治疗策略以克服现有治疗局限<sup>[3]</sup>。

德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 是新一代 ADC, 其结构由抗 HER2 单克隆抗体通过可裂解四肽连接子与拓扑异构酶 I 抑制剂 DXd 偶联而成, 具有高药物-抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR) 和独特的旁观者效应<sup>[4]</sup>。III 期临床试验 DESTINY-Breast03<sup>[5]</sup> 显示, 与恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine, T-DM1) 相比, T-DXd 可显著改善 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的无进展生存期 (pro-

gression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 由此确立了其作为 T-DM1 经治患者二线标准治疗的地位。

值得注意的是, HER2 低表达乳腺癌占乳腺癌总人群的 45%~55%<sup>[6-7]</sup>, 传统抗 HER2 靶向治疗对该亚型疗效有限, 被视为“无靶可依”亚型, 临床治疗主要依赖内分泌治疗和化疗。但 DESTINY-Breast04 研究<sup>[8]</sup> 首次证实 T-DXd 在 HER2 低表达转移性乳腺癌患者中同样具有显著临床获益, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 37.3%, 中位 PFS 为 9.9 个月, 中位 OS 为 23.4 个月, 从而改写了 HER2 低表达乳腺癌的治疗格局, 使其从“无靶可依”迈入“靶向治疗”时代。

尽管 T-DXd 在关键临床试验中展现出卓越疗效, 但其在中国上市时间较短且治疗成本较高, 因此真实世界中的疗效数据、安全性特征及预后影响因素仍需进一步探索。尤其针对 HER2 阳性和 HER2 低表达这两个具有显著分子生物学差异的乳腺癌亚型, T-DXd 的治疗响应差异及其预测因素尚未阐明。本研究采用真实世界研究 (real-world study, RWS) 方法, 通过系统分析本中心接受 T-DXd

治疗的晚期乳腺癌患者临床数据,旨在评估其在真实世界中的疗效与安全性,并探索影响预后的关键因素,为临床精准用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

本研究为一项单中心、回顾性、真实世界研究,纳入 2022 年 4 月 1 日—2024 年 8 月 31 日在湖南省肿瘤医院乳腺内科接受 T-DXd 治疗的晚期乳腺癌患者。纳入标准:(1)经病理学确诊为乳腺癌;(2)影像学(CT/MR/PET-CT)明确存在不可切除局部晚期或远处转移;(3)根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1<sup>[9]</sup>,有可评估的靶病灶;(4)接受至少 1 个周期 T-DXd 治疗且具备完整的随访记录、疗效评估及安全性数据。排除标准:(1)仅接受 1 次 T-DXd 治疗后失访者;(2)缺乏客观疗效及生存状态信息者。本研究为真实世界探索性分析,未预先进行样本量计算。

### 1.2 HER2 状态判定与分组

HER2 状态判定严格遵循 2023 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)和美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)联合修订的乳腺癌 HER-2 检测指南<sup>[10]</sup>。HER2 阳性定义为免疫组化(immunohistochemistry, IHC) 3+ 或 IHC 2+ 伴荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阳性;HER2 低表达定义为 IHC 1+ 或 IHC 2+ 伴 FISH 阴性。HER2 阳性组与 HER2 低表达组的分组依据患者最近一次病理检测结果,由病理科医师双盲复核确认。

### 1.3 治疗方案

所有患者均给予注射用 T-DXd(德国 Baxter Oncology GmbH, 国药准字 SJ20230005, 100 mg/瓶) 5.4 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉滴注,每 3 周 1 次,直至疾病进展、发生不可耐受毒性或患者主动拒绝治疗。允许联合局部治疗(如放疗)或支持治疗(如骨改良药物),具体方案由主诊医师根据患者病情个体化制定。治疗期间根据不良事件(adverse event, AE)严重程度,参照药品说明书进行剂量调整。

### 1.4 疗效与安全性评估

依据 RECIST v1.1 标准<sup>[9]</sup>,每 2 个治疗周期(6 周)进行疗效评估。疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病

稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。中位 PFS 定义为从 T-DXd 治疗起始日至首次影像学确认进展或任何原因死亡的时间。

采用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)第 5 版对安全性及不良反应进行评估,记录 T-DXd 治疗期间所有实验室检查异常(血常规、肝肾功能等)及临床症状(如恶心、呕吐、呼吸困难等)。将各类 AE 按 0~5 级进行分级,并统计 AE 总发生率及 ≥3 级 AE 发生率。

### 1.5 随访

采用多模式随访策略,包括住院病历系统检索、门诊复诊记录、电话随访等。

### 1.6 统计学分析

采用 R4.4.2 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布,以“均数±标准差”(x̄±s)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布,以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以频数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。中位 PFS 采用 Kaplan-Meier 法估计,并通过 Log-rank 检验进行组间比较;连续变量的最优截点由 R 软件 survminer 包的 surv\_cutpoint() 函数自动计算,基于最大化 Log-rank 统计量确定。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素分析。单因素分析中 *P*<0.2 的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型,采用逐步回归法筛选独立预后因素,并计算报告风险比(hazard ratio, HR)及其 95% *CI*。本研究未对多重检验进行正式校正(如 Bonferroni 校正或 FDR 校正),因此结果解读需结合临床意义和生物学合理性进行综合判断。所有统计检验均为双侧检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线情况

本研究初始筛选 164 例患者,剔除 18 例仅治疗 1 次即失访者及 2 例无完整疗效评估者,最终纳入 144 例患者,根据 HER2 状态分为两组:HER2 阳性组 86 例(59.7%),HER2 低表达组 58 例(40.3%)(表 1)。

表 1 HER2 阳性和 HER2 低表达患者基线临床病理特征比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of baseline clinicopathological characteristics between HER2-positive and HER2-low expression patients [n (%)]

变量		总人群 (n=144)	HER2 阳性组 (n=86)	HER2 低表达组 (n=58)	统计量	P
年龄/岁		53.0±9.0	53.6±9.2	52.1±8.8	-1.015	0.312
月经状态	绝经	91(63.2)	56(65.1)	35(60.3)	0.165	0.685
	未绝经	53(36.8)	30(34.9)	23(39.7)		
ECOG 评分/分	0	108(75.0)	63(73.3)	45(77.6)	0.154	0.695
	≥1	36(25.0)	23(26.7)	13(22.4)		
疾病类型	复发转移	109(75.7)	61(70.9)	48(82.8)	2.030	0.154
	初诊晚期	35(24.3)	25(29.1)	10(17.2)		
转移病灶	内脏转移	126(87.5)	78(90.7)	48(82.8)	1.336	0.248
	淋巴结转移	103(71.5)	62(72.1)	41(70.7)	0.000	1.000
	肝转移	81(56.2)	44(51.2)	37(63.8)	1.761	0.184
	肺转移	63(43.8)	39(45.3)	24(41.4)	0.090	0.764
	脑转移	48(33.3)	34(39.5)	14(24.1)	3.035	0.081
	骨转移	89(61.8)	49(57.0)	40(69.0)	1.632	0.201
	胸膜转移	18(12.5)	8(9.3)	10(17.2)	1.336	0.248
脑转移性质	稳定型脑转移	14(9.7)	10(11.6)	4(6.9)	3.698	0.157
	活动型脑转移	34(23.6)	24(27.9)	10(17.2)		
病理类型	浸润性导管癌	134(93.1)	81(94.2)	53(91.4)	Fisher	0.524
	浸润性小叶癌或其他	10(6.9)	5(5.8)	5(8.6)		
组织学分级	Ⅱ级	85(59.0)	47(54.7)	38(65.5)	1.272	0.259
	Ⅲ级	59(41.0)	39(45.3)	20(34.5)		
最近一次 ER 状态	阴性	75(52.1)	58(67.4)	17(29.3)	18.682	<0.001
	阳性	69(47.9)	28(32.6)	41(70.7)		
最近一次 PR 状态	阴性	80(55.6)	58(67.4)	22(37.9)	11.052	<0.001
	阳性	64(44.4)	28(32.6)	36(62.1)		
最近一次 HER2 状态	IHC 1+	28(19.4)	0(0.0)	28(48.3)	144.000	<0.001
	IHC 2+且 FISH 阴性	30(20.8)	0(0.0)	30(51.7)		
	IHC 2+且 FISH 阳性	24(16.7)	24(27.9)	0(0.0)		
	IHC 3+	62(43.1)	62(72.1)	0(0.0)		
Ki-67	≤30%	55(38.2)	33(38.4)	22(37.9)	0.000	1.000
	>30%	89(61.8)	53(61.6)	36(62.1)		
既往化疗线数	0~1 线	53(36.8)	30(34.9)	23(39.7)	1.234	0.539
	2~3 线	65(45.1)	42(48.8)	23(39.7)		
	>3 线	26(18.1)	14(16.3)	12(20.7)		
既往化疗用药	蒽环类	87(60.4)	53(61.6)	34(58.6)	0.035	0.851
	紫杉类	127(88.2)	78(90.7)	49(84.5)	0.757	0.384
	长春瑞滨	29(20.1)	19(22.1)	10(17.2)	0.250	0.617
	艾立布林	46(31.9)	18(20.9)	28(48.3)	10.690	0.001
	卡培他滨	92(63.9)	56(65.1)	36(62.1)	0.039	0.844
既往内分泌治疗线数	0~1 线	96(66.7)	76(88.4)	20(34.5)	46.653	<0.001
	2 线	24(16.7)	7(8.1)	17(29.3)		
	>2 线	24(16.7)	3(3.5)	21(36.2)		

续表 1

变量	总人群 (n=144)	HER2 阳性组 (n=86)	HER2 低表达组 (n=58)	统计量	P	
既往内分泌治疗用药	AI	69(47.9)	26(30.2)	43(74.1)	25.025	<0.001
	氟维司群	46(31.9)	10(11.6)	36(62.1)	38.252	<0.001
	他莫昔芬/托瑞米芬	40(27.8)	18(20.9)	22(37.9)	4.179	0.041
	CDK4/6 抑制剂	41(28.5)	3(3.5)	38(65.5)	62.432	<0.001
既往抗 HER2 治疗线数	0 线	54(37.5)	9(10.5)	45(77.6)	69.590	<0.001
	1 线	28(19.4)	22(25.6)	6(10.3)		
	2 线	28(19.4)	22(25.6)	6(10.3)		
	≥3 线	34(23.6)	33(38.4)	1(1.7)		
既往抗 HER2 治疗用药	HER2 单克隆抗体	81(56.3)	71(82.6)	10(17.2)	57.425	<0.001
	HER2-TKI	73(50.7)	65(75.6)	8(13.8)	50.465	<0.001
	HER2-ADC	40(27.8)	31(36.0)	9(15.5)	6.290	0.012
T-DXd 治疗线数	0~1 线	21(14.6)	16(18.6)	5(8.6)	7.085	0.069
	2~3 线	57(39.6)	38(44.2)	19(32.8)		
	4~5 线	42(29.2)	21(24.4)	21(36.2)		
	>5 线	24(16.7)	11(12.8)	13(22.4)		
HER2 异质性	44(30.6)	13(15.1)	31(53.4)	22.214	<0.001	

HER2 阳性组平均年龄 53.6 岁;73.3% 的患者 ECOG 评分为 0 分;70.9% 的患者为复发转移性乳腺癌,主要转移部位包括肝(51.2%)、骨(57.0%)和肺(45.3%),脑转移发生率 39.5%;激素受体阳性比例相对较低,ER 阳性和 PR 阳性比例均为 32.6%;HER2 表达以 IHC 3+ 为主(72.1%),IHC 2+ 伴 FISH 阳性占 27.9%;既往接受过抗 HER2 治疗的患者比例较高:82.6% 接受过 HER2 单抗治疗,75.6% 接受过 HER2-TKI 治疗,36.0% 接受过 ADC 治疗。

HER2 低表达组平均年龄 52.1 岁;77.6% 的患者 ECOG 评分为 0 分;82.8% 的患者为复发转移性乳腺癌,主要转移部位包括肝(63.8%)、骨(69.0%)和肺(41.4%),脑转移发生率 24.1%;激素受体阳性比例相对较高,ER 阳性和 PR 阳性比例分别高达 70.7% 和 62.1%;HER2 表达 IHC 1+ 和 IHC 2+ 伴 FISH 阴性分别占 48.3% 和 51.7%;既往接受过抗 HER2 治疗的患者比例较低:仅有 17.2% 使用 HER2 单抗,13.8% 使用 HER2-TKI;相比之下,更多患者接受过内分泌

相关治疗,包括芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)(74.1%)、氟维司群(62.1%)及 CDK4/6 抑制剂(65.5%)。

## 2.2 T-DXd 疗效评估

全组患者中位治疗线数为 3 线,其中 HER2 阳性组与 HER2 低表达组中位治疗线数分别为 3 线和 4 线。全组 85 例(59.0%)患者达到预设研究终点。其中,PR 55 例(38.2%),SD 74 例(51.4%),PD 15 例(10.4%),未观察到 CR 病例;总体 ORR 为 38.2%,DCR 为 89.6%。在 86 例 HER2 阳性患者中,42 例(48.8%)达到研究终点;PR 38 例(44.2%),SD 43 例(50.0%),PD 5 例(5.8%);ORR 为 44.2%,DCR 为 94.2%。在 58 例 HER2 低表达患者中,43 例(74.1%)达到研究终点;PR 17 例(29.3%),SD 31 例(53.4%),PD 10 例(17.2%);ORR 为 29.3%,DCR 为 82.8%。HER2 阳性组 ORR 和 DCR 均高于 HER2 低表达组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 2)。

表 2 T-DXd 在不同 HER2 表达状态乳腺癌患者中的疗效[例(%)]

Tab. 2 Efficacy of T-DXd in breast cancer patients with different HER2 expression statuses [n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR	结局事件人数
总人群	144	0(0.0)	55(38.2)	74(51.4)	15(10.4)	55(38.2)	129(89.6)	85(59.0)
HER2 阳性组	86	0(0.0)	38(44.2)	43(50.0)	5(5.8)	38(44.2)	81(94.2)	42(48.8)
HER2 低表达组	58	0(0.0)	17(29.3)	31(53.4)	10(17.2)	17(29.3)	48(82.8)	43(74.1)
统计量		6.429				2.647	3.700	8.152
P		0.040				0.104	0.054	0.004

全组患者中位 PFS 为 8.93 个月(7.70~13.20)(图 1A),其中 HER2 阳性组中位 PFS 为 13.20 个月(9.10~

18.23),显著长于 HER2 低表达组的 6.70 个月(5.43~8.77)( $P<0.001$ )(图 1B)。

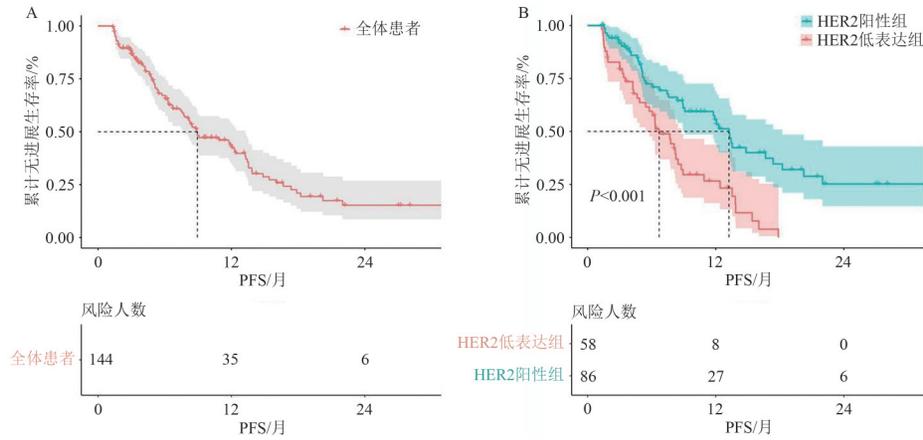


图 1 HER2 过表达及 HER2 低表达患者生存分析

Fig. 1 Survival analysis of patients with HER2 overexpression and HER2-low expression

值得注意的是,在 48 例脑转移患者中,ORR 为 35.4% (17/48), DCR 为 87.5% (42/48)。其中,在 HER2 阳性脑转移患者中,T-DXd 显示出 32.4% (11/34)的 ORR 和 94.1% (32/34)的 DCR;在 HER2 低表达脑转移患者中,T-DXd 显示出 42.9% (6/14)的 ORR 及 71.4% (10/14)的 DCR。HER2 阳性脑转移组中位 PFS 为 11.90 个月(7.43~未达到),显著长于 HER2 低表达组的 4.30 个月(1.87~未达到)。

### 2.3 T-DXd 疗效预后因素分析

在 HER2 阳性患者中,ECOG 评分  $\geq 1$  分( $HR=3.109$ , 95%  $CI: 1.425\sim 6.780$ ,  $P=0.004$ )和既往抗 HER2 治疗( $HR=4.934$ , 95%  $CI: 1.814\sim 13.421$ ,  $P=0.002$ )是影响 PFS 的独立危险因素。此外,肝转移与 PFS 缩短有潜在相关性( $HR=1.729$ , 95%  $CI: 0.904\sim 3.305$ ,  $P=0.098$ ),而 HER2 IHC 3+患者相较于 IHC 2+伴 FISH 阳性患者 PFS 有延长趋势( $HR=0.529$ , 95%  $CI: 0.265\sim 1.057$ ,  $P=0.071$ )。

在 HER2 低表达患者中,紫杉类药物治疗史( $HR=5.133$ , 95%  $CI: 1.344\sim 19.606$ ,  $P=0.017$ )和 HER2 异质性( $HR=2.363$ , 95%  $CI: 1.131\sim 4.940$ ,  $P=0.022$ )是 PFS 的独立危险因素;既往化疗线数  $>3$  线的患者显示出更优的 PFS( $HR=0.333$ , 95%  $CI: 0.113\sim 0.975$ ,  $P=0.045$ )。此外,内脏转移( $HR=2.430$ , 95%  $CI: 0.848\sim 6.964$ ,  $P=0.098$ )、HER2 IHC 2+(相比于 IHC 1+)( $HR=1.979$ , 95%  $CI: 0.991\sim 3.953$ ,  $P=0.053$ ),以及 Ki-67  $>30\%$ ( $HR=2.074$ , 95%  $CI: 0.992\sim 4.334$ ,  $P=0.052$ )与 PFS 缩短有潜在相关性(表 3)。

### 2.4 不良反应分析

全组患者常见不良反应包括天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高(63.9%)、中性粒细胞减少(58.3%)、白细胞减少(57.6%)和丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高(42.4%)。

HER2 阳性组常见不良反应包括 AST 升高(66.3%)、白细胞减少(58.1%)、中性粒细胞减少(54.7%)、ALT 升高(41.9%)及总胆固醇升高(38.4%),  $\geq 3$  级不良事件包括中性粒细胞减少(7.0%)和血小板减少(2.3%)。HER2 低表达组常见不良反应包括中性粒细胞减少(63.8%)、AST 升高(60.3%)、白细胞减少(56.9%)、总胆固醇升高(56.9%)及 ALT 升高(43.1%),  $\geq 3$  级不良事件主要为中性粒细胞减少(12.1%)和血小板减少(3.4%)。

消化道不良反应主要表现为 1~2 级事件,具体包括恶心(20.8%)、呕吐(12.5%)、乏力(26.4%)及便秘(3.5%)。值得关注的是,间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)是 T-DXd 重要的不良事件,全组共报告 5 例(3.5%),其中 HER2 阳性组 3 例(3.5%)、HER2 低表达组 2 例(3.4%)。ILD 严重程度分析显示:3 例为 1~2 级(影像学偶然发现,临床表现为无症状或轻度咳嗽);2 例为 3 级(均为 HER2 阳性组),经激素冲击治疗后缓解。本研究未出现任何治疗相关死亡病例(表 4)。

## 3 讨论

尽管 T-DXd 已在中国获批用于治疗 HER2 阳性

表3 T-DXd在HER2阳性和HER2低表达乳腺癌患者中疗效的单因素和多因素分析  
Tab. 3 Univariate and Multivariate Analyses of the Efficacy of T-DXd in Patients with HER2-Positive and HER2-Low Breast Cancer

基本特征	HER2 阳性组						HER2 低表达组					
	单因素分析			多因素分析			单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	Multi-HR	Multi-CI	Multi-P	HR	95% CI	P	Multi-HR	Multi-CI	Multi-P
年龄(≥50 vs. <50)	1.875	0.937~3.749	0.076				1.08	0.573~2.035	0.813			
月经状态(未绝经 vs. 绝经)	0.756	0.397~1.443	0.397				1.022	0.553~1.887	0.945			
ECOG 评分(≥1分 vs. 0分)	1.954	0.993~3.844	0.052	3.109	1.425~6.780	0.004	1.259	0.610~2.599	0.533			
转移病灶												
内脏转移	1.095	0.338~3.548	0.880				1.904	0.781~4.641	0.156	2.430	0.848~6.964	0.098
肝转移	1.601	0.863~2.970	0.135	1.729	0.904~3.305	0.098	1.199	0.616~2.334	0.594			
肺转移	0.956	0.521~1.753	0.883				1.229	0.647~2.336	0.529			
脑转移	1.358	0.717~2.573	0.348				2.057	0.982~4.310	0.056	1.950	0.826~4.603	0.128
骨转移	1.074	0.584~1.974	0.818				1.960	0.944~4.068	0.071			
脑转移性质												
稳定型脑转移 vs. 无脑转移	1.728	0.697~4.288	0.238				2.878	1.674~15.132	0.004			
活动型脑转移 vs. 无脑转移	1.208	0.576~2.533	0.618				1.503	0.615~3.670	0.371			
病理类型(浸润性小叶癌/其他 vs. 浸润性导管癌)	2.187	0.768~6.228	0.143				0.796	0.282~2.247	0.667			
最近一次HER2状态												
IHC 3+ vs. IHC 2+ 且 FISH 阳性	0.517	0.273~0.978	0.042	0.529	0.265~1.057	0.071	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用
IHC 2+ 且 FISH 阴性 vs. IHC 1+	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	1.562	0.841~2.902	0.158	1.979	0.991~3.953	0.053
Ki-67												
>30% vs. ≤30%	0.869	0.469~1.610	0.655				1.892	0.992~3.608	0.053	2.074	0.992~4.334	0.052
既往化疗线数												
2~3线 vs. 0~1线	1.955	0.912~4.192	0.085				2.656	1.298~5.437	0.008	1.232	0.536~2.828	0.623
>3线 vs. 0~1线	2.023	0.873~4.687	0.100				0.822	0.333~2.025	0.670	0.333	0.113~0.975	0.045
既往化疗用药												
蒽环类	1.850	0.945~3.621	0.072				1.879	0.959~3.681	0.066			
紫杉类	2.792	0.857~9.099	0.089				5.654	1.681~19.015	0.005	5.133	1.344~19.606	0.017
既往抗HER2治疗线数												
1线 vs. 0线	2.708	0.723~10.139	0.139				3.949	1.411~11.049	0.009			
2线 vs. 0线	4.306	1.156~16.047	0.030				1.508	0.580~3.921	0.399			
≥3线 vs. 0线	2.987	0.872~10.231	0.082				0.860	0.116~6.390	0.883			
既往抗HER2治疗用药												
HER2单克隆抗体	2.467	1.020~5.969	0.045	4.934	1.814~13.421	0.002	1.311	0.602~2.859	0.495			
HER2-TKI	2.237	0.984~5.084	0.055				1.356	0.597~3.078	0.467			
ADC	1.613	0.873~2.980	0.127				1.500	0.656~3.432	0.337			
T-DXd治疗线数												
2~3线 vs. 0~1线	2.163	0.823~5.689	0.118				3.488	0.776~15.684	0.103			
4~5线 vs. 0~1线	1.857	0.664~5.191	0.238				2.340	0.532~10.287	0.260			
>5线 vs. 0~1线	2.677	0.966~7.417	0.058				2.421	0.515~11.390	0.263			
HER2 异质性												
IHC 3+ vs. IHC 2+ 且 FISH 阳性	1.767	0.843~3.702	0.131				1.519	0.818~2.821	0.186	2.363	1.131~4.940	0.022

注:本研究将单因素分析中P<0.2的因素纳入多因素分析,并采用向后法筛选。  
Note: Variables with P<0.2 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis, and backward selection was used.

表 4 患者不良反应事件汇总(发生例数>3 例)[例(%)]  
 Tab. 4 Summary of adverse events occurring in >3 cases [n (%)]

不良反应 (发生例数>3 例)	HER2 阳性组 (n=86)				HER2 低表达组 (n=58)				总人群 (n=144)						
	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
白细胞减少	29(33.7)	20(23.3)	1(1.2)	0(0.0)	50(58.1)	21(36.2)	11(19)	1(1.7)	0(0.0)	33(56.9)	50(34.7)	31(21.5)	2(1.4)	0(0.0)	83(57.6)
中性粒细胞减少	24(27.9)	17(19.8)	5(5.8)	1(1.2)	47(54.7)	19(32.8)	11(19)	7(12.1)	0(0.0)	37(63.8)	43(29.9)	28(19.4)	12(8.3)	1(0.7)	84(58.3)
贫血	9(10.5)	9(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	18(20.9)	16(27.6)	4(6.9)	0(0.0)	0(0.0)	20(34.5)	25(17.4)	13(9)	0(0.0)	0(0.0)	38(26.4)
血小板减少	6(7.0)	7(8.1)	1(1.2)	1(1.2)	15(17.4)	4(6.9)	6(10.3)	1(1.7)	1(1.7)	12(20.7)	10(6.9)	13(9)	2(1.4)	2(1.4)	27(18.8)
ALT 升高	36(41.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	36(41.9)	20(34.5)	4(6.9)	1(1.7)	0(0.0)	25(43.1)	56(38.9)	4(2.8)	1(0.7)	0(0.0)	61(42.4)
AST 升高	53(61.6)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	57(66.3)	30(51.7)	4(6.9)	1(1.7)	0(0.0)	35(60.3)	83(57.6)	8(5.6)	1(0.7)	0(0.0)	92(63.9)
总胆固醇升高	31(36.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	33(38.4)	32(55.2)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	33(56.9)	63(43.8)	3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	66(45.8)
甘油三酯升高	22(25.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	22(25.6)	18(31.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(31.0)	40(27.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	40(27.8)
胆红素升高	16(18.6)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	17(19.8)	10(17.2)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	11(19.0)	26(18.1)	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	28(19.4)
发热	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	3(3.5)	2(3.4)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.2)	3(2.1)	2(1.4)	1(0.7)	0(0.0)	6(4.2)
乏力	17(19.8)	8(9.3)	1(1.2)	0(0.0)	26(30.2)	9(15.5)	2(3.4)	1(1.7)	0(0.0)	12(20.7)	26(18.1)	10(6.9)	2(1.4)	0(0.0)	38(26.4)
恶心	16(18.6)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)	19(22.1)	6(10.3)	5(8.6)	0(0.0)	0(0.0)	11(19.0)	22(15.3)	8(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	30(20.8)
呕吐	8(9.3)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	12(14.0)	3(5.2)	3(5.2)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.3)	11(7.6)	7(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	18(12.5)
疼痛	9(10.5)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	11(12.8)	3(5.2)	4(6.9)	2(3.4)	0(0.0)	9(15.5)	12(8.3)	6(4.2)	2(1.4)	0(0.0)	20(13.9)
低钙血症	10(11.6)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	12(14.0)	6(10.3)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	7(12.1)	16(11.1)	3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	19(13.2)
低钾血症	14(16.3)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)	17(19.8)	5(8.6)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.3)	19(13.2)	3(2.1)	1(0.7)	0(0.0)	23(16.0)
低钠血症	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	3(5.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.2)	7(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(4.9)
低白蛋白血症	28(32.6)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	29(33.7)	18(31.0)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	19(32.8)	46(31.9)	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	48(33.3)
尿酸升高	6(7.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(7.0)	8(13.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(13.8)	14(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	14(9.7)
便秘	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.4)	3(2.1)	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.5)
血糖升高	8(9.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(9.3)	6(10.3)	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)	7(12.1)	14(9.7)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	15(10.4)
ILD	1(1.2)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.7)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.4)	2(1.4)	1(0.7)	2(1.4)	0(0.0)	5(3.5)

和 HER2 低表达晚期乳腺癌,但由于上市时间短且治疗成本高,目前其在中国人群众的大样本真实世界研究数据仍然有限。本研究通过单中心回顾性分析,证实 T-DXd 在后线、内脏转移、脑转移(包括活动性脑转移)等预后不良患者群体中仍表现出显著疗效,但疗效存在明显异质性。分析显示,HER2 阳性患者(ORR 44.2%,中位 PFS 13.20 个月)的临床获益显著优于 HER2 低表达患者(ORR 29.3%,中位 PFS 6.70 个月),这一结果与 DESTINY-Breast03<sup>[11]</sup>和 DESTINY-Breast04<sup>[8]</sup>临床试验数据高度一致,进一步证实 HER2 表达水平是预测 T-DXd 疗效的关键因素。

本研究中 T-DXd 在真实世界中的疗效数据与关键注册临床试验存在一定差异:HER2 阳性患者中位 PFS 为 13.20 个月,HER2 低表达患者为 6.70 个月,均低于 DESTINY-Breast03 (28.8 个月)<sup>[5, 11]</sup>和 DESTINY-Breast04 (9.9 个月)<sup>[8]</sup>的报道。但另一项来自法国的前瞻性、开放标签、II 期 DAISY 试验<sup>[12]</sup>结果显示,T-DXd 在 HER2 过表达( $n=72$ )和 HER2 低表达( $n=74$ )患者的中位 PFS 分别为 11.1 个月和 6.7 个月,与本研究结果较为接近。此外,T-DXd 在美国 Syapse 网络 312 例真实世界研究<sup>[13]</sup>中的中位 PFS 仅 7.9 个月。另一项中国多中心真实世界研究<sup>[14]</sup>报告了与本研究 HER2 阳性患者相似的 PFS (10.18 个月),但 HER2 低表达患者 PFS (10.51 个月)更长。另一项来自中国的小样本研究<sup>[15]</sup>报告的疗效则更差,HER2 阳性患者的中位 PFS 为 7.0 个月,HER2 低表达患者为 4.0 个月,但由于样本量仅 20 例,可能存在误差。造成 T-DXd 在真实世界中疗效差异的可能原因如下:首先,本研究中 HER2 阳性与 HER2 低表达患者接受 T-DXd 治疗的中位治疗线数分别为 3 线和 4 线,显著高于 DESTINY-Breast03<sup>[5]</sup>与 DESTINY-Breast04<sup>[8]</sup>研究(大多为 1~2 线);其次,本研究中 89.5% 的 HER2 阳性患者既往接受过抗 HER2 治疗;此外,脑转移比例均高于前述关键注册临床试验(HER2 阳性 39.5% vs. 16.5%,HER2 低表达 24.1% vs.  $\leq 11.0\%$ ),提示本研究人群疾病负担更重、功能状态更差(ECOG 评分 $\geq 1$ 分者占比 25.0%)。

多因素 Cox 回归分析显示,在 HER2 阳性患者中,ECOG 评分 $\geq 1$ 分和既往抗 HER2 治疗是影响 PFS 的独立危险因素,这一发现与 DAISY 试验<sup>[12]</sup>结果具有一致性。该研究报告,ECOG 评分 1 分患者较 0 分患者 PFS 显著缩短( $P < 0.05$ )。此外,既往多线抗

HER2 治疗可能导致肿瘤生物学行为改变(如 HER2 表达下调或耐药克隆富集),从而降低后续抗 HER2 治疗的疗效<sup>[12]</sup>。同样,DESTINY-Breast02 研究<sup>[16]</sup>也观察到,既往多线治疗后的患者接受 T-DXd 治疗的中位 PFS 相对较短。因此,临床决策时需综合评估患者体能健康状态及既往治疗史对疗效的潜在影响。

本研究首次在 HER2 低表达患者中发现,紫杉类药物治疗史与 HER2 异质性是 T-DXd 疗效的独立危险因素,而化疗线数 $>3$ 线则与更长的 PFS 相关。尽管 DESTINY-Breast04 和 DAISY 试验的纳入标准要求既往使用紫杉类药物治疗,但本研究发现紫杉类治疗可能削弱 T-DXd 的疗效,因此,未来研究设计是否需要规避紫杉醇经治或耐药人群值得深入探讨。本研究同时首次揭示,HER2 异质性(包括空间分布不均或动态变化)可能影响 T-DXd 的疗效。既往研究提示,传统 ADC(如 T-DM1)在 HER2 表达不均或下调的肿瘤中疗效受限<sup>[17]</sup>,而 T-DXd 凭借其高 DAR( $\approx 8$ )和独特的旁观者效应(可杀伤邻近 HER2 阴性细胞),理论上能够部分克服肿瘤异质性障碍<sup>[18]</sup>。临床观察显示,T-DXd 在 HER2 空间异质性肿瘤(瘤内 HER2 表达差异显著)中仍保持显著抗肿瘤活性;在 HER2 时间异质性肿瘤(经治后 HER2 水平降至 IHC 1+)中,T-DXd 的 ORR 可达 75.0%,显著高于 T-DM1 的 0.0%<sup>[17]</sup>。然而,本研究发现 HER2 异质性患者 PFS 显著缩短( $HR=2.363, P=0.022$ )。其可能机制包括:(1)异质性区域存在耐药克隆富集;(2)旁观者效应需足够高的肿瘤细胞穿透率,而异质性分布可能降低药物暴露效率。未来还需结合空间转录组学或动态监测技术进一步解析异质性对 T-DXd 疗效的影响机制。值得注意的是,本研究结果与 DESTINY-Breast04<sup>[8]</sup>和 DAISY 试验<sup>[12]</sup>关于 HER2 低表达(IHC 1+和 IHC 2+/FISH-)与 T-DXd 疗效无明显相关性的结论存在差异,这一矛盾凸显了进一步验证研究的必要性。

由此可见,HER2 阳性和 HER2 低表达乳腺癌具有不同的生物学特性,二者 T-DXd 疗效预测指标也存在明显差异。临床实践中,除了需要评估患者的治疗史和基线状态,对于 HER2 低表达人群应特别关注 HER2 异质性问题,但目前证据尚不充分,仍需进一步探讨。

本研究中,HER2 阳性患者脑转移发生率为 39.5%(34/86),HER2 低表达患者为 24.1%(14/58),

这一分布特征与既往流行病学研究数据相符。本研究证实,T-DXd在脑转移患者中同样展现出良好的治疗活性,其中HER2阳性组与HER2低表达组DCR分别为94.1%(32/34)和71.4%(10/14)。然而,两组患者的PFS存在显著差异[11.90个月(95% CI: 7.43~未达到) vs. 4.30个月(95% CI: 1.87~未达到)],这一差异可能与HER2低表达肿瘤的生物学特性或脑部微环境因素相关。以上发现提示,临床实践中需特别关注HER2低表达脑转移患者的疗效持续时间,必要时结合局部治疗(如放疗)以延长疾病控制时间。

本研究中,T-DXd的安全性数据与国内外真实世界研究<sup>[14-15]</sup>结果相符,未观察到新的安全性信号。T-DXd总体耐受性良好,≥3级不良反应发生率较低,主要不良反应为AST升高(63.9%)、中性粒细胞减少(58.3%)、白细胞减少(57.6%)及ALT升高(42.4%),多数为1~2级。≥3级中性粒细胞减少和白细胞减少发生率分别为9.0%和1.4%,低于DESTINY-Breast03研究<sup>[5]</sup>报道的21.3%,可能与本研究部分患者存在剂量调整及预防性升白细胞治疗有关。此外,本研究中消化道不良反应如恶心(20.8%)、呕吐(12.5%)、乏力(26.4%)发生率显著低于DESTINY-Breast系列临床试验(60%~70%)<sup>[4-5,7]</sup>,可能与真实世界中更积极的止吐治疗及治疗间期监测频率不足有关。

ILD作为T-DXd需要重点监测的不良反应,在本研究中的发生率为3.5%,显著低于DESTINY-Breast01<sup>[4]</sup>(13.6%)和DESTINY-Breast03<sup>[5]</sup>(10.5%)研究报道的数据,但与部分真实世界研究<sup>[19]</sup>结果相近,这种差异可能与真实世界研究中影像学监测不足有关。鉴于ILD可能快速进展的临床特点,建议在T-DXd治疗期间加强早期影像学监测和症状评估,实现早期识别和干预<sup>[20]</sup>。本研究未观察到任何T-DXd治疗相关死亡事件,提示其在经过严格筛选与管理的晚期乳腺癌患者中具有良好的安全性。

本研究作为目前中国人群规模最大的T-DXd真实世界研究之一,纳入的更后线治疗、更高疾病负荷及复杂治疗背景的患者数据更具临床实践参考价值,为医保覆盖前的临床决策提供了重要参考依据。然而,本研究为单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚,且样本量限制了亚组分析的统计效能。此外,本研究未进行多重检验校正,可能导致部分统计学变量存在假阳性风险。未来需开展多

中心、前瞻性队列研究,进一步明确HER2低表达人群的精准获益标志物,并优化ILD等严重不良事件的防控策略。

## 4 结论

T-DXd在HER2阳性和低表达乳腺癌患者中均展现出确切的临床疗效与可控的安全性,临床实践中需结合分子特征、既往治疗史及基线状态优化用药选择,同时建立规范化的不良反应监测体系,以最大化患者临床获益。

## 参考文献

- [1] LOIBL S, POORTMANS P, MORROW M, et al. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750-1769. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32381-3.
- [2] GIAQUINTO A N, SUNG H, MILLER K D, et al. Breast cancer statistics, 2022 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72(6): 524-541. DOI: 10.3322/caac.21754.
- [3] MODI S N, 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.
- [4] SAURA C, MODI S, KROP I, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase 2 trial (DESTINY-Breast01) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(3): 302-307. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.12.001.
- [5] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143-1154. DOI: 10.1056/nejmoa2115022.
- [6] SHUI R H, LIANG X Z, LI X M, et al. Hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 detection in invasive breast carcinoma: a retrospective study of 12,467 patients from 19 Chinese representative clinical centers [J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(1): e65-e74. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.07.013.
- [7] WEI C H, GARCIA L, MURATA-COLLINS J, et al. Quantitative impact of the 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) practice guideline update on human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: a systematic analysis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(7): 887-890. DOI: 10.5858/arpa.2020-0378-OA.
- [8] MODI S, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20.
- [9] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [10] WOLFF A C, SOMERFIELD M R, DOWSETT M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 3867-3872.

- [11] HURVITZ S A, HEGG R, CHUNG W P, 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.
- [12] MOSELE F, DELUCHE E, LUSQUE A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29: 2110-2120. DOI: 10.1038/s41591-023-02478-2.
- [13] VARGHESE D, CRUZ G I, JOHANSON C, et al. A real-world study of treatment sequences and second-line clinical outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in US community practice [J]. *Int J Clin Oncol*, 2024, 29(6): 780-789. DOI: 10.1007/s10147-024-02492-5.
- [14] SANG D, SU Y F, ZHANG Y R, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in Chinese patients with HER2-positive and HER2-low advanced breast cancer: a multicenter, observational, real-world study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 1-13. DOI: 10.1177/17588359251318853.
- [15] 张俊美, 杜红娟, 杨锦, 等. 德曲妥珠单抗治疗 HER2 过表达和低表达转移性乳腺癌的效果及预后影响因素分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2024, 36(3): 167-171. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20230922-00119.
- [16] ANDRÉ F, PARK YHEE, KIM S B, 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.
- [17] NAKAJIMA H, HARANO K, NAKAI T, et al. Impacts of clinicopathological factors on efficacy of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast*, 2022, 61: 136-144. DOI: 10.1016/j.breast.2022.01.002.
- [18] HOU Y, NITTA H, LI Z. HER2 intratumoral heterogeneity in breast cancer, an evolving concept [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(10): 2664. DOI: 10.3390/cancers15102664.
- [19] LIAO D H, ZHANG J W, YAN T, et al. A systematic review of mechanisms, incidence, and management of trastuzumab deruxtecan induced ILD/pneumonitis in solid tumors [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 1655-1668. DOI: 10.2147/DDDT.S508773.
- [20] 张剑, 韩茜, 徐菲, 等. 德曲妥珠单抗所致间质性肺病全程管理策略[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(12): 1067-1079. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.12.001.

校稿: 于静 李征

**本文引用格式:** 刘斌亮, 胡哲煜, 谢宁, 等. 德曲妥珠单抗在 HER2 阳性及 HER2 低表达晚期乳腺癌中的疗效与安全性: 一项单中心真实世界研究[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(4): 433-443. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.01.

**Cite this article as:** LIU Binliang, HU Zheyu, XIE Ning, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a single-center real-world study[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(4): 433-443. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.04.01.