



· 专家述评 ·



胡夕春，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院大内科首席专家，复旦大学附属肿瘤医院福建医院（福建省肿瘤医院）大内科主任。现为欧洲临床肿瘤学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）乳腺癌Faculty Member、国际ABC5-7 Panelist、中华医学会肿瘤学分会肿瘤内科专家委员会副主任委员、中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会荣誉主任委员、中国抗癌协会临床化疗专业委员会副主任委员、中国抗癌协会分子靶向专业委员会副主任委员、中国研究型医院学会乳腺专业委员会副主任委员、上海市医师协会肿瘤科医师分会副会长、上海市抗癌协会常务理事、上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会主任委员、上海市抗癌协会癌症康复和姑息治疗委员会前任主任委员、国家食品药品监督管理总局审评中心审评专家等。已在*The Lancet Oncology*、*Journal of Clinical Oncology*等杂志发表论著300多篇。主编《肿瘤内科方案的药物不良反应及对策》和《肿瘤科常见诊疗问题问答—胡夕春医师查房实录》等专著。主持十三五计划“重大新药创制”科技重大专项等，获上海市领军人才、中国抗癌协会科技奖二等奖、全国妇幼保健科学技术奖一等奖和上海市医学科技进步奖一等奖等。

德曲妥珠单抗所致间质性肺病全程管理策略

张 剑^{1, 2}, 韩 茜³, 徐 菲⁴, 甘 露⁵, 陈占红⁶, 马 力⁷, 王 浩⁸, 刘洁琼⁹,

吴小红¹⁰, 蔡 莉¹¹, 赵 兵¹², 吕 铮¹³, 黎 莉¹⁴, 倪苏婕¹⁵, 胡夕春^{1, 2}

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会，上海 200032；
3. 广州医科大学附属第一医院，广州呼吸健康研究院，呼吸内科，广东 广州 510120；
4. 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科，广东 广州 510000；
5. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科，重庆 400042；
6. 浙江省肿瘤医院乳腺内科，浙江 杭州 310022；
7. 河北医科大学第四医院乳腺中心，河北 石家庄 050011；
8. 四川省肿瘤医院乳腺外科，四川 成都 610041；
9. 中山大学孙逸仙纪念医院乳腺外科，广东 广州 510120；
10. 江南大学附属医院肿瘤内科，江苏 无锡 214122；
11. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科，黑龙江 哈尔滨 150081；
12. 新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺内科，新疆 乌鲁木齐 830011；
13. 吉林大学白求恩第一医院肿瘤科，吉林 长春 130021；
14. 山东大学齐鲁医院肿瘤内科，山东 济南 250012；
15. 南通大学附属医院肿瘤化疗科，江苏 南通 226006

〔摘要〕 德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-DXd）已在人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）表达乳腺癌、胃癌、肺癌及其他实体瘤等领域的临床试验中证实了显著疗效，其安全性总体可控、可耐

第一作者：张 剑（ORCID: 0009-0008-7807-3492），博士，主任医师，教授，博士研究生导师。

通信作者：胡夕春（ORCID: 0000-0002-9892-699X），博士，主任医师，教授，博士研究生导师，E-mail: xchu2009@hotmail.com。

受, 但其也会导致间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD)。ILD病因多样, 不同抗肿瘤药物所致ILD发生率不等, 症状表现各异, 发病机制尚不明确。T-DXd相关ILD多为1~2级, 实施规范化的临床管理措施可降低ILD严重事件的发生率, 改善患者预后, 有利于实现T-DXd临床获益最大化。本文对ILD的流行病学、病因、高危因素以及药物所致ILD的可能机制进行总结, 并重点介绍T-DXd所致ILD的发生率、发生时间以及经规范化临床管理后的ILD发生情况, 以帮助读者更好地理解T-DXd治疗前和治疗期间进行规范化临床管理的重要性。在具体的临床管理策略上, 本文结合临床研究方案管理标准及国内外真实世界管理经验, 从患者筛查、患者教育、ILD监测、诊断和治疗等方面对T-DXd所致ILD全程管理策略进行综述。在接受T-DXd治疗前, 患者筛查有助于识别高危ILD风险患者, 高危患者应谨慎使用T-DXd。而良好的患者教育可提高患者的主动性, 促使其及时报告疑似症状, 有助于ILD的早期识别。在T-DXd治疗期间应定期监测ILD患者的相关症状和体征, 并通过定期的影像学监测和多学科团队合作尽可能早期诊断ILD, 将严重ILD的发生风险降至最低。在出现疑似症状或影像学表现时, 必须立即中断T-DXd治疗, 在考虑肾上腺皮质激素治疗的同时完善相关检查以排除其他可能病因。确诊ILD后, 应根据其严重程度分级决策T-DXd后续剂量调整、肾上腺皮质激素治疗和其他辅助治疗方案。此外, 本文结合国内外临床经验针对T-DXd所致ILD患者是否可进行T-DXd再治疗进行了详细讨论, 认为1级ILD患者可在特定情况下再次接受T-DXd治疗。综上所述, 本文通过梳理T-DXd所致ILD的流行病学、发生及发展特点、临床试验推荐管理策略以及国内外真实世界管理措施, 结合临床专家经验对T-DXd所致ILD的全程管理策略进行总结和讨论, 以期提高临床医师对T-DXd所致ILD的认知水平, 为T-DXd所致ILD的早期识别、及时诊断和妥善管理提供有价值的参考。

[关键词] 间质性肺病; 德曲妥珠单抗; 管理

中图分类号: R737.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.12.001

Comprehensive management strategy of interstitial lung disease induced by trastuzumab deruxtecan ZHANG Jian^{1,2}, HAN Qian³, XU Fei⁴, GAN Lu⁵, CHEN Zhanhong⁶, MA Li⁷, WANG Hao⁸, LIU Jieqiong⁹, WU Xiaohong¹⁰, CAI Li¹¹, ZHAO Bing¹², LÜ Zheng¹³, LI Li¹⁴, NI Sujie¹⁵, HU Xichun^{1,2} (1. Department of Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Medical Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Society of Oncology Drug Clinical Research, Shanghai Anticancer Association, Shanghai 200032, China; 3. Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China; 4. Department of Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China; 5. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China; 6. Department of Breast Internal Medicine, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China; 7. Breast Disease Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; 8. Department of Breast Surgery, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; 9. Department of Breast Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China; 10. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu Province, China; 11. Department of Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China; 12. Department of Breast Internal Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 13. Department of Oncology, the First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China; 14. Department of Oncology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China; 15. Department of Oncology Chemotherapy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: HU Xichun E-mail: xchu2009@hotmail.com

[Abstract] Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) has demonstrated significant efficacy in clinical trials for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expressing breast cancer, gastric cancer, lung cancer and other solid tumors. Its overall safety profile is manageable and tolerable, including the clinically concerning interstitial lung disease (ILD). The etiology of ILD is varied, among which drug-induced ILD is an exclusionary diagnosis. The incidence of ILD caused by different antitumor drugs varies with different symptoms, and the pathogenesis remains unclear. T-DXd-induced ILD is mostly Grades 1-2, and implementing a standardized clinical management protocol can reduce the incidence of severe ILD events, improve patient prognosis, and help maximize the clinical benefits of T-DXd. This article summarized the epidemiology, etiology, risk factors, and potential mechanisms of drug-induced ILD, with a focus on the incidence, time to onset, and outcomes of T-DXd-induced ILD after standardized clinical management. It aimed

to help readers understand the importance of standardized clinical management before and during T-DXd treatment. Regarding specific clinical management strategies, the article reviewed comprehensive management approaches for T-DXd-induced ILD based on clinical trial protocols and real-world experiences from both domestic and international perspectives, covering patient screening, patient education, ILD monitoring, diagnosis, and treatment. Before initiating T-DXd treatment, patient screening helps identify those at high risk for ILD, and T-DXd should be used cautiously in these high-risk patients. Effective patient education can enhance patient initiative, encouraging them to promptly report suspected symptoms, which contributes to early identification of ILD. During T-DXd treatment, it is important to regularly monitor symptoms and signs related to ILD, implement regular imaging monitoring and leverage multidisciplinary team collaboration to diagnose ILD as early as possible, thereby minimizing the risk of severe ILD. If symptoms or imaging suggest ILD, T-DXd treatment must be immediately interrupted, and relevant examinations should be completed to rule out other possible causes while considering corticosteroid treatment. Upon ILD diagnosis, subsequent T-DXd dose adjustments, corticosteroid therapy, and supportive treatments should be guided by severity. The article also explored whether patients with T-DXd-induced ILD can be re-treated, concluding that Grade 1 ILD patients might be eligible for re-treatment under specific conditions. In conclusion, the article reviewed the epidemiology, characteristics, clinical trial-recommended management strategies, and real-world management measures of T-DXd-induced ILD, integrating clinical expert experiences to summarize and discuss comprehensive management strategies for it. This aimed to enhance clinicians' understanding of T-DXd-induced ILD and provide valuable insights for early identification, timely diagnosis, and proper management of it.

[**Key words**] Interstitial lung disease; Trastuzumab deruxtecan; Management

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, HER2) 的新型抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC), 因其显著的抗肿瘤效果受到广泛关注。Ⅲ期DESTINY-Breast03和DESTINY-Breast04研究结果显示, T-DXd应用于HER2阳性转移性乳腺癌二线治疗或既往接受过一至二线化疗的HER2低表达转移性乳腺癌时均可显著延长患者的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) [1-3]。而在Ⅱ期DESTINY-Gastric06、DESTINY-Lung02和DESTINY-Lung05研究 [4-6] 中, T-DXd同样为HER2阳性晚期胃癌及HER2突变晚期非小细胞肺癌患者带来了具有临床意义且持久的缓解。基于上述研究, T-DXd已获国家药品监督管理局批准, 用于治疗既往经治的HER2阳性和HER2低表达晚期乳腺癌、HER2阳性晚期胃或胃食管结合部腺癌及HER2突变的晚期非小细胞肺癌患者。除以上适应证外, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 也批准了T-DXd用于治疗HER2阳性实体瘤患者。随着T-DXd获批, 在临床实践中应用日益广泛, 其安全性及不良反应管理也愈发受到重视。该药在临床研究 [1-6] 中显示出总体可控、可耐受的安全性特

征, 其中也包括临床医师较为关注的间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD)。

ILD为一组肺实质疾病, 主要表现为肺间质炎症和肺部纤维化 [7]。ILD的病因多样, 涉及环境、免疫、遗传、药物等多个方面 [8]。其中, 药物引起的ILD属于排除性诊断, 在接受抗肿瘤药物治疗的恶性肿瘤患者中, ILD整体发生率为0.4%~54.0%, 患者症状表现各异, 包括轻度呼吸道症状、快速进展至呼吸衰竭甚至死亡 [9]。临床研究 [2, 4-6, 10-20] 显示, 接受T-DXd推荐起始剂量治疗的患者中有3.2%~16.7%可能发生ILD, 但经不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 判定主要为1~2级事件, 大多可得到有效控制。针对T-DXd相关ILD风险进行全程、科学的临床管理有助于实现更安全地使用T-DXd的目标 [21-22]。因此, 本文针对该病的监测、诊断和治疗等管理策略及国内外真实世界管理经验进行综述, 并结合相关临床专家经验进行总结和讨论, 旨在为T-DXd的临床用药提供参考。

1 ILD概述

1.1 ILD流行病学、病因及高危因素

ILD是一组异质性肺实质疾病的总称, 可根据影像学表现或病理学特征分为特发性ILD、自身免疫相关的ILD (如结缔组织相关ILD)、

暴露相关的ILD（如药物、放射、粉尘）、伴有囊肿或空气间隙充盈的ILD、与原发疾病相关的ILD（如结节病）或其他，不同疾病或不同患者的ILD病程之间存在较大差异^[23]。最常见导致ILD的抗肿瘤药物为博来霉素、吉西他滨、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）靶向药物、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin protein, mTOR）抑制剂和免疫检查点抑制剂，其所致ILD的发生率和病死率分别为6.8%~21.0%和0~48.0%、1.1%~3.9%和0~22.0%、0.9%~5.9%和18.0%~51.3%、2.8%~58.0%和0~20.0%、1.1%~11.7%和0~9.4%^[24]。一项真实世界研究^[25]表明，接受抗肿瘤药物治疗的患者中约有0.62%可发生严重的药物相关ILD，病死率为18.3%。另有一项meta分析^[26]显示，接受ADC单药（包括恩美曲妥珠单抗、T-DXd、戈沙妥珠单抗、维迪西妥单抗和恩诺单抗）及其联合治疗的实体瘤患者的肺炎（包括ILD）发生率分别为5.08%和10.58%，≥3级的发生率分别为0.57%和1.29%。因此，对于接受抗肿瘤药物治疗的患者，需要格外注意筛查ILD的高危因素，包括高龄、吸烟史、合并肺部疾病、药物导致的ILD病史、体力差、男性、既往胸部放疗史、既往化疗、免疫检查点抑制剂或分子靶向药物长期治疗史或具有其他合并症（如肾损伤、糖尿病）等^[27]。

1.2 药物导致ILD的可能机制

药物所致ILD的发病机制尚不完全清楚，目前认为主要有两种可能机制：①药物通过组织驻留蛋白的直接半抗原修饰或抗体-抗原免疫复合物沉积来发挥免疫作用，引起机体炎症反应；②药物对内皮细胞和上皮细胞具有直接毒性作用，主要表现为高细胞毒性活性氧、肺代谢物失活减少、肺泡修复机制受损以及多种细胞因子释放^[27-28]。直接细胞毒性和免疫介导的间接机制可能单独或联合参与不同形式肺损伤的形成^[28]。ADC类药物导致ILD的具体机制目前仍未有明确定论，临床上多认为可能与以下机制有关：①ADC类药物的靶向依

赖性摄取；②健康细胞中ADC的靶向非依赖性摄取；③恶性肿瘤细胞释放的游离有效载荷导致的旁观者效应；④因ADC去偶联而产生的有效载荷游离于血液循环^[29-30]。T-DXd引发ILD的病理生理学机制同样尚不明确，或可能与免疫细胞对药物的靶向非依赖性摄取有关^[27]。

1.3 T-DXd所致ILD

T-DXd相关ILD患者通常缺乏特异性的临床表现，轻症者可无明显症状，而随着病情进展，也可能出现干咳、活动后呼吸困难或乏力、发热等全身症状^[31]。临床研究^[2, 4-6, 10-20]显示，接受T-DXd推荐起始剂量治疗的患者中，ILD发生率为3.2%~16.7%，其中1~2级3.2%~16.0%，≥3级0~4.2%；从治疗起始至首次发生ILD的中位时间为80.5~246.0 d（范围24~960 d）^[5, 13-15, 18-20]，大多数ILD事件发生在T-DXd治疗的第一年^[2, 11]，ILD从发生到痊愈的中位持续时间为36~76 d（范围1~542 d）^[13, 19-20]。一项大型真实世界研究^[32]显示，600例接受T-DXd治疗的HER2扩增或突变的恶性肿瘤患者中，ILD的发生率为11.2%，中位发生时间为83天，其中有80.6%的患者在ILD发生时肿瘤已得到控制。T-DXd虽可引起一定的ILD风险，但近年DESTINY系列研究^[21-22]均基于相关指导意见实施了ILD管理规范，这些管理策略在降低ILD严重事件发生率方面发挥了重要作用。相比于Ⅱ期DESTINY-Breast01研究（ILD的发生率为15.8%，ILD的相关死亡率为2.7%）^[10]，在良好且规范的管理下，DESTINY-Breast03研究中未出现4~5级ILD事件，3级ILD的发生率<1%^[2]。综上，在T-DXd的治疗中应实施严格的风险管理措施，以降低严重ILD的发生风险，改善患者的预后。

2 T-DXd治疗前管理

2.1 患者筛查

计划接受T-DXd治疗的患者应在治疗前仔细评估ILD风险，医务人员应详细询问患者的既往史、遗传史，特别是抗肿瘤相关的治疗史，获得患者伴随用药、合并症和任何潜在风险因素的详细信息，以识别高危患者，排查是否存在以下任

何ILD高危因素或相关合并症^[27, 33-34]：

① 患者因素：年龄 ≥ 60 岁、吸烟史、中度/重度肾损害（易致药物清除减少而血药浓度升高）、基线时/既往患有ILD或其他肺部疾病（如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化等）、ILD遗传易感性/家族病史、男性等；② 抗肿瘤治疗相关因素：是否有胸部治疗史，是否使用了其他可能引发ILD的药物（如博来霉素、吉西他滨、EGFR靶向药物、mTOR抑制剂、免疫检查点抑制剂、甲氨蝶呤、呋喃妥因、胺碘酮等），是否联合使用其他抗肿瘤药物等。一项针对各国接受T-DXd治疗的乳腺癌及其他实体瘤患者的meta分析^[35]显示，与非亚洲患者相比，日本患者发生ILD的风险升高，而非日本的亚洲患者发生ILD的风险更低，但在 ≥ 3 级ILD事件的发生率方面差异无统计学意义，因此也需额外注意日本患者有潜在的高发风险。风险评估有利于判断患者是否适合使用T-DXd治疗，即使存在ILD相关风险，也可根据患者的获益/风险比情况进行综合判断，若高危患者经风险评估后确需使用T-DXd，则应在治疗期间密切监测患者的症状和相关指标，早确诊早干预，以免出现严重的ILD，增加患者的死亡风险。对于具有高危因素的患者，在T-DXd治疗期间疑似或诊断1级ILD时可能需要肾上腺皮质激素治疗^[36]。

除问诊外，医务人员应对患者进行全身体格检查（如肺部听诊、皮肤黏膜颜色）和生命体征检测 [如体温、呼吸频率、基线脉搏血氧饱和度（pulse oxygen saturation, SpO₂）水平]，重点进行患者肺部的相关检查，以确认是否存在潜在的肺部病变。随后，医务人员还应进行胸部计算机断层扫描（computed tomography, CT）检查，优先推荐具有高灵敏度、特异度的高分辨率CT（high-resolution computed tomography, HRCT），以确认患者就诊时未患有ILD或既往无重大肺部疾病史（包括疑似病史），并可通过评估基线肺功能（如肺活量测定）来识别疑似或易患ILD的患者^[27, 37]。

此外，在患者病情复杂、难以确认是否可

以接受T-DXd治疗时，建议咨询呼吸科等专科医师，或进行多学科团队（multidisciplinary team, MDT）会诊以评估治疗的获益/风险比。

2.2 患者教育

患者的积极反馈有助于在必要时及时采取相应的对症治疗，减少严重不良反应的发生。因此，在治疗前医务人员需告知患者可能发生ILD的风险和及时报告ILD症状的必要性^[38]，并对患者进行有关ILD症状/体征的教育，如是否出现呼吸困难（通常为ILD的早期症状）、咳嗽、发热或其他呼吸道症状（如胸痛、胸闷、气促、乏力）等。此外，还应鼓励患者在出现疑似症状时及时于门诊或急诊就医，主动告知抗肿瘤治疗用药情况，并及时向肿瘤科医师报告可能提示ILD的相关症状^[37]。

也有研究者基于真实世界中的管理经验，提出了患者教育实践操作的建议。为避免延误T-DXd相关ILD的诊治，有研究^[37]建议，医护人员可在电子医疗系统中添加提示，提醒患者正在接受可能引发ILD的治疗；此外，肿瘤科医护人员会教育患者在出现严重症状时及时返回肿瘤科或前往急诊科就诊，并提供记录所用药物的提示卡以便患者在就诊时向医师出示。这些管理方法可能更有助于加速ILD的诊断，避免因误诊延误治疗，临床医师可适当参考选择。

3 T-DXd治疗中管理及治疗中断后管理

3.1 ILD监测

在开始T-DXd治疗后，建议定期对患者进行监测，于每次随访/就诊时进行询问和体格检查。如果患者出现咳嗽、咳痰、发热、胸痛、活动后气促、呼吸困难和（或）出现新的/加重的症状，应考虑疑似ILD，并进行SpO₂检测，并进一步采取HRCT、一氧化碳弥散容量（diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO）肺功能检查等以确诊^[39]。考虑到某些ILD患者（如1级）可能没有临床症状，需要通过影像学检查发现，建议定期进行HRCT等影像学检查，以免漏诊。若患者出现与ILD相符的影像学改变，应考虑疑似ILD并暂停用药，同时进行相应检查和处理^[34, 38, 40]。

在定期监测过程中,不同国家基于临床经验推荐的HRCT监测频率不同,医师可参考国外用药经验,根据患者的情况和自身经验,选择合适的监测频率。国外推荐的HRCT监测频率为6~12周,有高危因素的患者建议实施更频繁的监测^[34, 38, 41]。此外,Rugo等^[41]的真实世界研究表明,对于SpO₂较低、肾功能较差的患者应增加胸部HRCT的监测频率。

对于有ILD症状、SpO₂降低或有其他疑似ILD征象的患者,可在定期随访/就诊时进行肺功能检查、6 min步行检查^[34, 37]或1 min坐立测试^[37]等检查。如果患者静息状态持续1~3 d SpO₂下降2%~4%,或劳累后持续1~7 d SpO₂下降2%~5%,应进一步检查是否患有ILD^[34]。

3.2 ILD诊断

由于T-DXd相关ILD缺乏特异性临床表现或检查指标,因此有必要在明确诊断前排除其他潜在病因。对于出现ILD疑似症状的患者,应立即中断T-DXd治疗,同时进行全面检查(图1)。参考国内外临床经验主要包括以下方法:

首先,医师应详细询问患者的病史,了解患者服用的药物、合并症和任何潜在的危险因素,并仔细评估症状(如前所述),并明确症状出现与应用T-DXd之间的时间关系。随后,需进行常规胸部体检,评估患者是否出现水泡杂音和典型的肺部呼吸音改变,并监测生命体征,判断是否出现呼吸急促和SpO₂异常等^[21, 27, 30, 37-38, 40-42]。

在体检后,应立即进行影像学检查,条件允许的情况下应首选HRCT,更有利于判断患者的病情,减少误差^[27, 43]。由于目前缺乏X线对T-DXd相关ILD诊断的特异性和敏感性的确切证据,床边胸部X光检查仅用于重度患者的密切随访,不建议应用于诊断^[37]。与T-DXd相关ILD最常见的影像学类型为机化性肺炎,其次为过敏性肺炎和弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD),因ILD死亡的患者多表现为DAD^[44]。

在确诊为ILD之前,医师应综合考虑患者的病史和用药情况并与其他疾病相鉴别,如感染性肺炎、癌性淋巴管炎、结缔组织病和其他药物或

放疗相关ILD等。为确认或排除感染源,应进行实验室检查以辅助鉴别诊断,包括血常规、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)和血清涎液化糖链抗原(Krebs von den Lungen-6, KL-6)等,其中KL-6是一种高相对分子质量的糖蛋白,主要在II型肺泡上皮细胞上表达,可用于ILD的辅助诊断(以485 U/mL为最佳临界值时,灵敏度为85.33%,特异度为90.00%,阳性预测值为95.52%,阴性预测值为71.05%,由于不同类型ILD诊断临界值不同,一般采用500 U/mL作为临床诊断参考值^[45]),同时也可用于评估ILD的活动性和严重程度^[27, 38, 46-47];同时排查是否为感染性病因(血培养、结核感染T淋巴细胞检测、G/GM试验和真菌培养等),可考虑咨询感染科医师^[27, 38];如有需要,可对患者的肿瘤情况进行全面评估(包括肿瘤标志物评估等)和检查自身免疫抗体^[36]。

对于发生早期肺部症状和(或)具有影像学异常表现的患者,建议邀请呼吸科会诊,根据相关检查结果进行鉴别诊断^[37],并评估是否需要或是否可以相关专科检查,如肺功能检查(3级以上不建议进行)^[27];应进行SpO₂监测以判断患者预后和疾病进展状态,在SpO₂监测结果异常时考虑进行动脉血气分析^[27, 42]。对于有临床指征(治疗中断后症状无缓解,或根据病史和上述辅助检查无法明确诊断)且兼具可行性的患者,可考虑支气管镜检查/支气管肺泡灌洗,有助于鉴别诊断和识别肺泡炎症类型^[27]。

综上,T-DXd相关ILD需要结合临床病史、体格检查、实验室检查结果和影像学检查结果来进行诊断和鉴别。临床上可考虑组建MDT,通过肿瘤科、呼吸科、放射科、感染科、病理科和其他专职医务人员之间的及时参与和合作,使T-DXd相关ILD得到早期快速诊断和及时处理^[8]。

3.3 T-DXd相关ILD的管理

根据以上诊断方法,若诊断结果为非ILD病因,应遵循常规临床实践处置;若确诊为ILD,应根据严重程度分级管理,国内外临床经验均推荐使

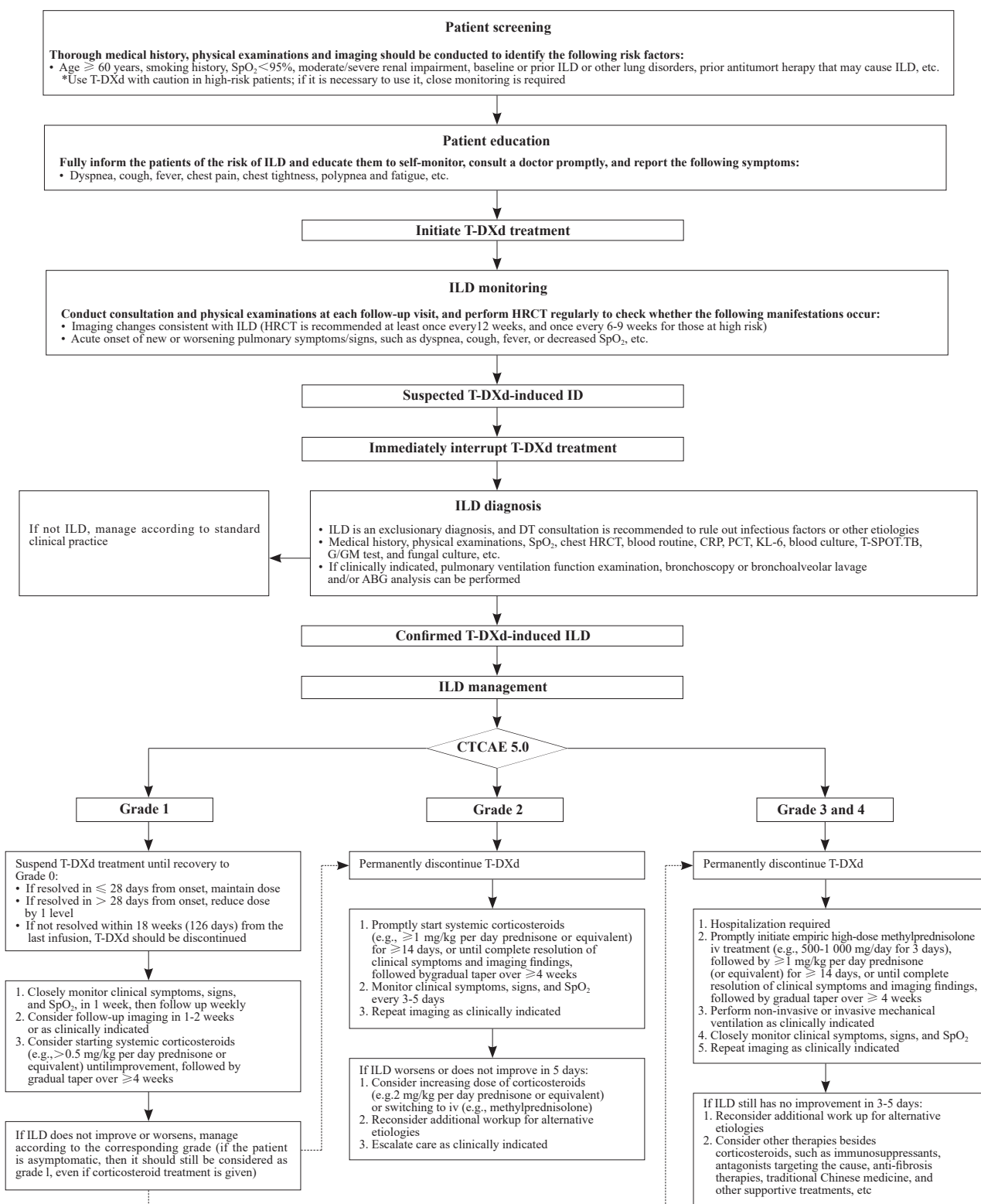


图1 T-DXd相关ILD全程管理的临床路径

Fig. 1 Clinical pathway for comprehensive management of T-DXd-induced ILD

ABG: Arterial blood gas; CRP: C-reactive protein; CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; G: 1,3-β-D-glucan; GM: Galactomannan; HRCT: High-resolution computed tomography; ILD: Interstitial lung disease; iv: Intravenous injection; KL-6: Krebs von den Lungen-6; MDT: Multidisciplinary team; PCT: Procalcitonin; SpO₂: Pulse oxygen saturation; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; T-SPOT.TB: T-cell assay for tuberculosis infection.

用CTCAE 5.0分级标准进行分级(表1)^[34, 40]。

3.3.1 剂量调整建议

若患者疑似为ILD, 则应立即中断T-DXd用药, 可参考T-DXd说明书和临床研究方案中的剂量调整方案进行调整(表2、3)。在ILD治疗期间, 应密切随访和监测病情变化; 所有ILD事件, 无论其严重程度如何, 均需随访至完全缓解^[49]。

3.3.2 ILD分级管理

除上述建议外, 近年来已有多篇国内外指南和真实世界临床实践, 针对T-DXd相关不同分级ILD的具体处置措施进行了总结和推荐^[27, 30, 37-38, 41, 43]。

(1) 1级ILD的管理: 1级ILD无症状表现, 仅有影像学改变, 若患者确诊为1级ILD, 建议暂时中断T-DXd治疗, 并监测患者的临床体征直至影像学完全缓解^[27, 30, 37-38, 41]。建议在停用T-DXd后1周内进行密切监测和随访, 评估临床症状、体征和SpO₂, 并考虑在1~2周内或根据临床体征进行影像学检查^[36, 41]。在治疗选择上, 可根据患者临床情况和HRCT异常程度决定是否予以肾上腺皮质激素治疗方案, 例如对于表现为广泛肺部累及的1级ILD或ILD进展风险增加的患者可考虑使用肾上腺皮质激素治疗[如泼尼松 $\geq 0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$]直至好转^[36, 41]。

表1 CTCAE 5.0分级标准^[40, 48]

Tab. 1 CTCAE 5.0 grading criteria^[40, 48]

| Grading | Definition |
|---------|--|
| Grade 1 | Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated |
| Grade 2 | Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL |
| Grade 3 | Severe symptoms; limiting self-care ADL; oxygen indicated (at rest, SpO ₂ < 88% or PaO ₂ ≤ 55 mmHg) |
| Grade 4 | Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation) |
| Grade 5 | Death |

ADL: Activity of daily living; CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; SpO₂: Pulse oxygen saturation; PaO₂: Arterial partial pressure of oxygen.

表2 T-DXd说明书及临床研究方案的ILD管理标准^[21, 50-51]

Tab. 2 ILD management standards in the T-DXd prescribing information and clinical study protocols^[21, 50-51]

| Severity | Management measures |
|-----------------------------------|---|
| Asymptomatic ILD (grade 1) | Once ILD is suspected, corticosteroid treatment (e.g., $\geq 0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ per day prednisone or equivalent) should be considered immediately Interrupt T-DXd until ILD is resolved to grade 0, then: • If resolved in ≤ 28 days from onset, maintain dose • If resolved in >28 days from onset, reduce dose by 1 level (see Tab. 3) • However, if the event Grade 1 ILD has not resolved within 18 weeks (126 days) from the last infusion, the drug should be discontinued |
| Symptomatic ILD (grade ≥ 2) | Permanently discontinue T-DXd Once ILD is suspected, promptly initiate corticosteroids (e.g., $\geq 1 \text{ mg}/\text{kg}$ per day prednisone or equivalent) for ≥ 14 days followed by a gradual taper over ≥ 4 weeks |

ILD: Interstitial lung disease; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

表3 T-DXd剂量调整方案^[50]

Tab. 3 T-DXd dosage adjustment schedule^[50]

| Dose reduction schedule | Breast cancer, NSCLC, and IHC 3+ solid tumors | Gastric cancer |
|---------------------------------|---|-----------------------|
| Recommended starting dose | 5.4 mg/kg | 6.4 mg/kg |
| First dose reduction | 4.4 mg/kg | 5.4 mg/kg |
| Second dose reduction | 3.2 mg/kg | 4.4 mg/kg |
| Further dose reduction required | Discontinue treatment | Discontinue treatment |

IHC: Immunohistochemistry; NSCLC: Non-small cell lung cancer; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

经过临床监测和风险评估，如影像学检查结果显示ILD好转，可在 ≥ 4 周内逐渐减少肾上腺皮质激素使用（图1）；如ILD降至0级，可根据表2指导恢复T-DXd用药或调整剂量^[27, 30, 37-38, 41, 43]。如ILD评级升高，则应根据相应级别进行处置。

(2) 2级ILD的管理：2级ILD表现为轻度的呼吸道症状，若确诊为2级ILD，建议永久停用T-DXd，并立即开始接受全身肾上腺皮质激素治疗，如泼尼松 $\geq 1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ 或等效药物，持续 $\geq 14 \text{ d}$ ，或直至临床症状和影像学完全缓解^[36, 41]。

经过临床监测和风险评估，如达到完全缓解，肾上腺皮质激素治疗可在 ≥ 4 周内逐渐减量^[36]。在减量过程中应小心谨慎，因为快速减量可能会增加ILD复发风险以及与长期使用皮质类固醇相关的不良反应。建议每3~5 d监测一次临床症状、体征和 SpO_2 ，并根据临床指征进行影像学检查和肺活量测定^[36]。如5 d内ILD恶化/无改善，可考虑增加肾上腺皮质激素剂量，如泼尼松 $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ 或等效药物，并可考虑转为静脉注射甲基泼尼松龙治疗^[49]。如发展为难治性或持续性2级ILD，则应考虑3级的处置措施^[27]。

(3) 3~4级ILD的管理：3级ILD主要表现为损害生活质量和限制日常活动的严重ILD症状，而4级ILD则表现为可能需要机械通气的严重呼吸功能障碍^[36]。若确诊为3~4级ILD，患者应永久停用T-DXd，并立即接受经验性大剂量甲基泼尼松龙静脉注射治疗（ $500\sim 1\,000 \text{ mg}/\text{d}$ ，持续3 d），继以使用 $\geq 1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ 泼尼松或等效药物，持续 $\geq 14 \text{ d}$ ，或直至临床症状和影像学完全缓解^[36, 41]。国外多学科专家^[27]提出，诊断为3级的患者应考虑住院治疗和吸氧治疗；而4级患者必须住院治疗和吸氧治疗，并根据患者的临床状况和预期寿命进行无创或有创机械通气。

3~4级ILD患者在治疗期间应密切监测症状是否恶化，并根据临床指征进行影像学检查。若临床症状或影像学表现恶化或无改善，则应升级肾上腺皮质激素治疗，并需考虑进行其他检查以排除其他病因^[41]。如不能排除合并继发感染，

应考虑抗生素治疗^[27, 36-37, 43]。但需注意，在3~4级ILD急性期应避免肺功能检查^[36]。考虑到3~4级ILD患者的治疗难度和恶化风险，应采用MDT会诊，特别是需要具有临床诊疗经验的呼吸科专家会诊，并通过HRCT定期监测以了解病情进展情况，避免耽误最佳治疗时机^[27]。

经治疗后，如患者临床症状和影像学评估完全缓解，肾上腺皮质激素治疗可在 ≥ 4 周内逐渐减量；如3~5 d内ILD未改善，或发展为难治性ILD，则应考虑使用其他免疫抑制剂治疗（如英夫利昔单抗、托珠单抗或霉酚酸酯）或静脉注射免疫球蛋白^[27]。

(4) 其他管理措施：若患者出现缺氧或低氧血症的症状或体征，可考虑采用吸氧、机械通气等补氧措施。当无法排除潜在感染或为了预防继发感染时，可考虑使用广谱抗生素治疗。在长期使用肾上腺皮质激素期间，可给予支持治疗，如补充钙和维生素D、使用质子泵抑制剂和抗高血糖药等^[30]，可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）和抗纤维化治疗（尼达尼布和吡非尼酮等）^[31, 52]，或可采用中成药辅助治疗（如肺通口服液、肺纤康等）^[9]。对于预计接受泼尼松 $\geq 20 \text{ mg}/\text{d}$ 治疗 ≥ 1 个月的患者，可考虑使用甲氧苄啶和磺胺甲恶唑以预防肺孢子菌肺炎^[8]。

3.4 T-DXd治疗中断后再治疗

近年来，对于发生ILD的肿瘤患者治疗中断后再治疗的研究也开始受到关注，国内外指南共识及专家经验多认为，1级ILD患者可在影像学显示完全缓解后重启T-DXd治疗^[8, 31, 37]。2024年欧洲临床肿瘤学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）乳腺癌大会上发布的一项汇总分析结果显示，在接受T-DXd（ $5.4\sim 8.0 \text{ mg}/\text{kg}$ ）单药治疗后出现1级ILD的恶性肿瘤患者中，约有23.3%的患者在ILD影像学缓解后恢复T-DXd治疗，其中68.9%的再治疗患者维持原剂量水平，17.8%的患者接受T-DXd再治疗 ≥ 1 年^[53]。此外，66.7%的再治疗患者没有再次发生ILD事件，而再次发生的ILD均为1~2级事

件, 属于可控范围^[53]。2024年ESMO年会上发布的一项真实世界研究结果也表明, 1级ILD患者接受T-DXd再治疗是安全的: 1级T-DXd相关ILD患者中约有78% (14/18) 接受了T-DXd的再治疗, 其中10例接受T-DXd再治疗的中位持续时间为100 d; 仅有26% (4/14) 再次发生ILD, 均为1~2级, 中位复发时间为148 d^[54]。因此, 对于1级ILD患者, Chiu等^[37]建议在某些情况下, 尽管存在1级ILD, 如果抗肿瘤治疗获益大于风险, 例如患者的影像学ILD反应很轻微, 或其他治疗无效, 仍可考虑再次使用T-DXd, 但需要进行更频繁的监测, 以便在病情恶化时及时干预。

而对于 ≥ 2 级ILD, 国内外指南共识中建议出现 ≥ 2 级ILD的患者停用T-DXd治疗^[9, 31, 37]。尽管如此, 也有人认为, 对于治疗反应特别好的患者, 可以基于抗肿瘤治疗的风险获益评估, 与患者讨论、共同决策是否恢复治疗^[27], 尤其是以下几种情况: 患者曾因抗肿瘤治疗而获得显著的临床疗效 (部分/完全缓解或肿瘤病情长期稳定); ILD的临床症状和影像学异常已完全消除; ILD复发和恶化的风险因素有限 (如呼吸系统合并症、肿瘤累及肺部有限)^[27]。基于中国专家经验发布的复旦大学附属肿瘤医院标准中提及: 2级ILD患者在恢复至0~1级后可降低1个剂量等级恢复ADC给药; 3级ILD患者则可在恢复至0~1级后降低2个剂量等级恢复ADC给药^[40]。近年部分病例报道显示, 在乳腺癌和非小细胞肺癌患者中, 尽管发生了2级或3级ILD, 但经治疗缓解后, 在低剂量肾上腺皮质激素维持治疗下以最低推荐剂量恢复T-DXd治疗后观察到临床获益, 且ILD未再复发^[55-56]。这些研究提示, 对于没有后续治疗选择的肿瘤患者而言, 再次接受T-DXd治疗可能是一种可行的方案, 但未来仍需进一步研究验证。

4 总结与展望

研究者已通过多项临床试验证实新型抗肿瘤药物T-DXd具有显著疗效和良好的安全性, 基于这些研究结果, 中国已批准T-DXd用于HER2阳性及HER2低表达晚期乳腺癌、HER2阳性晚期胃癌以及HER2突变晚期非小细胞肺癌患者的

治疗。除上述适应证外, FDA还批准了HER2阳性实体瘤的适应证。T-DXd的上市为全球晚期乳腺癌及其他恶性肿瘤患者带来更多的治疗选择, 可使其生存时间进一步延长。近期T-DXd在HER2低表达及HER2-ultralow乳腺癌更前线 (DESTINY-Breast06, NCT04494425) 的Ⅲ期临床研究已取得阳性结果^[14], 而其在HER2阳性乳腺癌晚期一线 (DESTINY-Breast09、NCT04784715) 和早期治疗 (DESTINY-Breast05、NCT04622319、DESTINY-Breast11和NCT05113251) 以及其他肿瘤 (DESTINY-Gastric04、NCT04704934; DESTINY-Lung04、NCT05048797) 的Ⅲ期临床研究仍在进行中, 期待未来上述研究结果的发布, 扩大T-DXd适应证范围, 为更多肿瘤患者带来获益。

不良事件的规范化管理有利于实现T-DXd的临床获益最大化。T-DXd的总体安全性可控且多可耐受, ILD虽有一定的发生率, 但多以1~2级的轻症为主。临床研究^[21]也已表明, 规范化的临床管理策略实施后, ILD严重事件的发生率有所下降, 有利于T-DXd的长期维持治疗。目前国内外的临床经验支持轻症ILD患者可在特定情况下恢复T-DXd治疗, 同时需要更密切地监测患者反应, 但仍需更多证据和经验支持。

ILD的规范管理对最大化T-DXd获益起到至关重要的作用, 因此亟待建立管理T-DXd相关ILD的最佳临床路径, 为患者带来充分的治疗获益。Tarantino等^[22]基于近年来的真实世界临床管理实践, 总结出针对T-DXd相关ILD的5个“S”的管理策略, 即“Screen (筛查)”、“Scan (扫描)”、“Synergy (协作)”、“Suspend treatment (暂停治疗)”和“Steroids (肾上腺皮质激素)”, 提出应从T-DXd治疗前开始筛查患者, 通过影像学监测和MDT合作将ILD的风险降至最低, 并根据患者症状的严重程度制订T-DXd的剂量调整和肾上腺皮质激素治疗方案。这一管理策略可有效地降低T-DXd相关ILD的严重程度, 更有助于改善患者的预后^[22]。

期待未来能有更多T-DXd治疗中国患者的研究证据和临床经验积累, 从而为最大程度地实现

其安全有效的抗肿瘤治疗提供参考依据。在早期诊断和预防策略的制定方面,未来仍需要进行更多针对T-DXd相关ILD的风险因素和潜在病理生理学机制的深入探索,以及早期预测性生物标志物和创新性诊断方法(如将人工智能应用于影像学,实现自动化诊断)的进一步研究。除此之外,考虑到ILD的症状可能缺乏特异性,日常监测对于T-DXd相关ILD的早期识别也尤为重要,未来也可考虑将便携式监测设备(如氧饱和检测仪)或其他远程医疗工具纳入日常监测范围,使ILD的早期识别、诊断和治疗成为可能。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

张剑: 文章选题构思, 文献收集和汇总, 文章撰写及修改; 韩茜、徐菲、甘露: 参与文献调研, 文章撰写及修改; 陈占红、马力、王浩、刘洁琼、吴小红、蔡莉、赵兵、吕铮、黎莉、倪苏婕: 参与讨论及文章修改; 胡夕春: 指导文章选题构思, 文章审阅, 修改审校。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] CORT é S J, HURVITZ S A, IM S A, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial [J] . Nat Med, 2024, 30(8): 2208-2215.
- [3] 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.
- [4] SHEN L, CHEN P, LU J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): primary efficacy and safety from the phase II single-arm DESTINY-Gastric06 (DG06) trial [J] . Ann Oncol, 2023, 34(supplement 4): S1542-S1543.
- [5] GOTO K, GOTO Y, KUBO T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-lung02 trial [J] . J Clin Oncol, 2023, 41(31): 4852-4863.
- [6] CHENG Y, WU L, FANG Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): primary analysis from the phase 2 DESTINY-lung05 (DL-05) trial [J] . Cancer Res, 2024, 84(7_Supplement): CT248-CT248.
- [7] SPAGNOLO P, BONNIAUD P, ROSSI G, et al. Drug-induced interstitial lung disease [J] . Eur Respir J, 2022, 60(4): 2102776.
- [8] HENNING J W, BREZDEN-MASLEY C, GELMON K, et al. Managing the risk of lung toxicity with trastuzumab deruxtecan (T-DXd): a Canadian perspective [J] . Curr Oncol, 2023, 30(9): 8019-8038.
- [9] 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.
Anticancer Drug-induced Interstitial Lung Disease Management Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of anticancer drug-induced interstitial lung disease [J] . Chin J Oncol, 2022, 44(7): 693-702.
- [10] 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 II trial (DESTINY-Breast01) [J] . Ann Oncol, 2024, 35(3): 302-307.
- [11] KIM S B, ANDRÉ F, TAKANO T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC) previously treated with trastuzumab emtansine (T-DM1): updated overall survival (OS) results of the randomized phase III DESTINY-breast (DB-02) study [J] . ESMO Open, 2024, 9(supplement 4): 103204.
- [12] MODI S, JACOT W, IWATA H, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2- low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S334-S335.
- [13] PARK Y H, JACOT W, HURVITZ S A, et al. Exploratory pooled safety analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ or HER2- low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC) in DESTINY-Breast trials [J] . ESMO Open, 2024, 9(supplement 4): 103208.
- [14] BARDIA A, HU X, DENT R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J] . N Engl J Med, 2024. Online ahead of print.
- [15] HARBECK N, CIRUELOS E, JERUSALEM G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial [J] . Nat Med, 2024. Online ahead of print.
- [16] LI B T, MERIC-BERNSTAM F, BARDIA A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific

- activating HER2 mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study [J] . *Lancet Oncol*, 2024, 25(6): 707-719.
- [17] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47-58.
- [18] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer [J] . *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2419-2430.
- [19] VAN CUTSEM E, DI BARTOLOMEO M, SMYTH E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study [J] . *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 744-756.
- [20] RAGHAV K, SIENA S, TAKASHIMA A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2024, 25(9): 1147-1162.
- [21] 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.
- [22] TARANTINO P, TOLANEY S M. Detecting and managing T-DXd-related interstitial lung disease: the five "S" rules [J] . *JCO Oncol Pract*, 2023, 19(8): 526-527.
- [23] ALTHOBIANI M A, RUSSELL A M, JACOB J, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment [J] . *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1296890.
- [24] SKEOCH S, WEATHERLEY N, SWIFT A J, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review [J] . *J Clin Med*, 2018, 7(10): 356.
- [25] KAKU S, HORINOCHI H, WATANABE H, et al. Incidence and prognostic factors in severe drug-induced interstitial lung disease caused by antineoplastic drug therapy in the real world [J] . *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(7): 1737-1746.
- [26] ZHU Z, SHEN G, LI J, et al. Incidence of antibody-drug conjugates-related pneumonitis in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 184: 103960.
- [27] CONTE P, ASCIERTO P A, PATELLI G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment [J] . *ESMO Open*, 2022, 7(2): 100404.
- [28] MATSUNO O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches [J] . *Respir Res*, 2012, 13(1): 39.
- [29] MAHALINGAIAH P K, CIURLIONIS R, DURBIN K R, et al. Potential mechanisms of target-independent uptake and toxicity of antibody-drug conjugates [J] . *Pharmacol Ther*, 2019, 200: 110-125.
- [30] TARANTINO P, MODI S, TOLANEY S M, et al. Interstitial lung disease induced by anti-ERBB2 antibody-drug conjugates: a review [J] . *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): 1873-1881.
- [31] 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, (04): 304-318. Trastuzumab Deruxtecan Clinical Management Pathway and Adverse Reaction Management Consensus Expert Group. Chinese expert consensus on the management of clinical pathway and adverse events of trastuzumab deruxtecan (2024 edition) [J] . *Chin J Oncol*, 2024, (04): 304-318.
- [32] ELU L. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) associated interstitial lung disease (ILD) in a large real-world French cohort of patients with HER2-driven breast cancer and other malignancies [J] . *Ann Oncol*, 2024, 35(suppl_2): S357-S405.
- [33] SCHWAIBLMAIR M, BEHR W, HAECKEL T, et al. Drug induced interstitial lung disease [J] . *Open Respir Med J*, 2012, 6: 63-74.
- [34] SWAIN S M, NISHINO M, LANCASTER L H, 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.
- [35] YIN O, IWATA H, LIN C C, et al. Exposure-response relationships in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and other solid tumors treated with trastuzumab deruxtecan [J] . *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(4): 986-996.
- [36] WEKKING D, PORCU M, PELLEGRINO B, et al. Multidisciplinary clinical guidelines in proactive monitoring, early diagnosis, and effective management of trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-induced interstitial lung disease (ILD) in breast cancer patients [J] . *ESMO Open*, 2023, 8(6): 102043.
- [37] CHIU J W Y, LEE S C, HO J C, et al. Clinical guidance on the monitoring and management of trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related adverse events: insights from an Asia-Pacific multidisciplinary panel [J] . *Drug Saf*, 2023, 46(10): 927-949.
- [38] 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.
- [39] MOORE H, SHOFER S, GUISSINGER A, et al. Abstract PS13-33: Feasibility of a comprehensive monitoring protocol for the prevention and treatment of interstitial lung disease in patients undergoing treatment with fam-trastuzumab deruxtecan [J] . *Cancer Res*, 2021, 81(4_Suppl): PS13-33.
- [40] 张剑, 沈维娜, 季冬梅, 等. 实体瘤中靶向药所致间质性肺病管理的复旦大学附属肿瘤医院标准 [J] . *中国癌症杂志*, 2021, 31(4): 241-249.

- ZHANG J, SHEN WN, JI DM, et al. FUSCC criteria for the management of targeted drug-induced interstitial lung disease in solid tumors [J] . *Chin Oncol*, 2021, 31(4): 241-249.
- [41] RUGO H S, CROSSNO C L, GESTHALTER Y B, et al. Real-world perspectives and practices for pneumonitis/interstitial lung disease associated with trastuzumab deruxtecan use in human epidermal growth factor receptor 2-expressing metastatic breast cancer [J] . *JCO Oncol Pract*, 2023, 19(8): 539-546.
- [42] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 中国乳腺癌抗体药物偶联物安全管理专家共识 [J] . *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9): 913-927. Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus of antibody-drug conjugate toxicity management for breast cancer [J] . *Chin J Oncol*, 2022, 44(9): 913-927.
- [43] CIRUELOS E, GARCÍA-SÁENZ J, GAVILÁN J, et al. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: expert opinion on adverse event management [J] . *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(7): 1539-1548.
- [44] BABA T, KUSUMOTO M, KATO T, et al. Clinical and imaging features of interstitial lung disease in cancer patients treated with trastuzumab deruxtecan [J] . *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(12): 1585-1596.
- [45] ZHENG P, LIU X, HUANG H, et al. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia [J] . *J Thorac Dis*, 2018, 10(8): 4724-4732.
- [46] OHNISHI H, YOKOYAMA A, YASUHARA Y, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis [J] . *Thorax*, 2003, 58(10): 872-875.
- [47] ZHANG T, SHEN P, DUAN C, et al. KL-6 as an Immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis [J] . *Front Immunol*, 2021, 12: 745233.
- [48] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 [EB/OL] . 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [49] RUGO H S, 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.
- [50] Food and Drug Administration. ENHERTU(fam-trastuzumab deruxtecan-nxki). prescribing information [EB/OL] . 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf.
- [51] RUGO H S, JACOT W, TOKUNAGA E, et al. 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 3 DESTINY-Breast04 trial [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_4): 101223-101223.
- [52] 韩茜, 罗群. 尼达尼布治疗纤维化性间质性肺疾病的研究综述 [J] . *临床肺科杂志*, 2023, 28(12): 1908-1914. HAN Q, LUO Q. A review of trials of nintedanib in fibrotic interstitial lung disease [J] . *J Clin Pulm Med*, 2023, 28(12): 1908-1914.
- [53] RUGO H S, TOKUNAGA E, IWATA H, et al. Pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) retreatment (RTx) after recovery from grade (Gr) 1 interstitial lung disease/pneumonitis (ILD) [C] . *ESMO Open*, 9(suppl_4): 103326.
- [54] NATSUHARA K H, VELA M, BEHR S C, et al. Treatment rechallenge after grade 1 trastuzumab-deruxtecan related interstitial lung disease: a real-world experience [J] . *Ann Oncol* 2024, 35(suppl_2): S357-S405.
- [55] DE WEGER V A, SCHUTTE T, KONINGS I, et al. Successful trastuzumab-deruxtecan rechallenge after interstitial lung disease: a case report [J] . *J Breast Cancer*, 2023, 26(5): 519-523.
- [56] NAM S, LIM S M, CHO B C, et al. Successful rechallenge of trastuzumab deruxtecan after drug-induced interstitial lung disease in a NSCLC with *HER2* mutation: a case report [J] . *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(2): 100628.

(收稿日期: 2024-11-13 修回日期: 2024-11-28)

(责任编辑: 王琳辉)