



· 指南与共识 ·

中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理专家共识

中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组，中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理共识专家组

[关键词] 乳腺癌；靶向治疗；管理；共识

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.12.013

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)12-0993-14

靶向治疗是乳腺癌系统治疗的标准手段之一。对人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)-磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)-蛋白激酶B (protein kinase B, AKT)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 等通路抑制剂的深入研究已使多种靶向药物获批用于乳腺癌临床实践。尽管普遍认为靶向治疗相对于化疗存在高特异性、低毒性的优势，但靶器官外正常信号通路的阻断，以及可能存在的脱靶效应等，仍使得部分患者可能因治疗发生不良反应，并影响患者治疗时长和生存预后。不良反应的预防和管理对药物的规范化应用，以及避免依从性不足导致的疗效低估极为重要，因此，中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组及中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理共识专家组讨论起草了《中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理专家共识》，旨在为临床医师的乳腺癌靶向治疗用药决策与全程管理提供参考。

1 背景

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，2015年，中国新发乳腺癌病例约27万例，因乳腺癌致死患者约7万例^[1]。近年来，有关乳腺癌分子生物学和细胞生物学的研究逐步揭示了其发病和进展过程中的重要信号通路，相应的靶向治疗药物如

HER2抑制剂，如大分子单抗类曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗 (T-DM1)，以及小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼等逐步应用于临床。另外，mTOR-PI3K-AKT通路抑制剂，如依维莫司、alpelisib, CDK4/6抑制剂帕博西尼、PARP抑制剂奥拉帕尼等也在国内外相继获批。新的靶向治疗药物给患者带来了更多的治愈和生存希望，但同时也使部分患者可能因治疗发生不良反应。靶向药物的不良反应与传统化疗不同，同时由于靶点和通路的差异，不同靶向药物的不良反应谱不尽相同。如何有效地预防和管理治疗相关的不良反应，成为临床医师关注的重点之一。

由于拮抗靶点的差异，乳腺癌靶向治疗中的常见不良反应与药物类型密切相关 (表1)。

2 不良反应管理的总体原则

2.1 不良反应的预防

患者筛选、治疗方案决策及密切监测可协助不良反应的预防。选择合适患者时，应排除该类型不良反应相应的高风险人群，避免具有协同损害效应的联合治疗方案，并按照设定的时间点密切监测相应的实验室和临床指标变化。

2.2 不良反应的处理原则

由于治疗靶点的差异，不同靶向治疗的不良反应谱往往不同。明确每种靶向药物对应的常见不良反应高发人群、发生时间、持续时长和预后转归，加强宣教对于高风险患者的高风险时段密切关

注,并及时给予对症处理,中度至重度不良反应时及时暂停或终止给药。对重症患者应及时给予专科会诊,与血液科、消化科、心内科等多学科专家之间保持密切合作在临床操作中具有重要意义^[37]。

3 不良反应处理细则(按器官/系统分类)

3.1 血液系统不良反应

乳腺癌靶向治疗的常见血液系统不良反应包括贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症等。抗HER2靶向药物中,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗患者的血液学毒性较为少见,3级以上的血液学不良反应发生率均 $<1\%$,但与化疗联合时发生率升高^[38-39]。T-DM1最为常见的则为血小板减少症。此外,PARP抑制剂和CDK4/6抑制剂治疗的血液学毒性也较为常见(表1)^[35]。

3.1.1 血小板减少症

T-DM1是曲妥珠单抗和美坦新的偶联物,在早期及晚期乳腺癌的应用都得到了国际指南的推荐。在早期乳腺癌新辅助治疗后存在残留病灶的患者中辅助应用可以显著提高患者的3年无侵袭性疾病生存率(invasive disease-free survival, iDFS)(77.0%~88.3%, HR=0.5, $P<0.0001$),降低50%的复发风险,同时也是晚期乳腺癌二线标准治疗方案。研究发现,其在使用中会出现血小板减少症的不良反应,在全球人群中,T-DM1治疗患者所有级别的血小板减少症发生率为25.0%~31.0%, ≥ 3 级发生率为2.0%~15.0%;在亚洲人群中,这一不良反应的发生风险更高,所有级别发生率达52.5%~69.8%, ≥ 3 级发生率为29.8%~45.0%^[13-20]。中国人群的血小板减少症发生率与既往研究中的亚洲人群类似,应予以警惕。T-DM1相关血小板减少症的机制尚未阐明,但目前基础研究认为可能与巨核细胞内吞T-DM1相关,内吞可能依赖或不依赖巨核细胞表面的Fc γ R II a受体内吞后在细胞内释放的DM1影响巨核细胞的分化,最终导致巨核细胞成熟障碍和产生血小板功能损伤有关^[40-41]。血小板计数降低通常是一过性的,可在下一次计划用药前恢复至0或1级。血小板计数的最低点通常发生在治疗后的第8天^[42]。尽管亚洲人群较欧美人群的血小板减少症的发生率和严重程度更高,但并未造成临床显著性出血风险的增加。但在研究中发现,少

数患者在经过多个疗程治疗后,或是曾出现过血小板减少恢复后继续用药,这些患者可能存在潜在的持续性血小板减少风险^[43]。

根据美国国立卫生研究院(National Cancer Institute, NCI)发布的常见不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0版本,血小板减少严重程度可分为4级:1级(75×10^9 至 $<100\times 10^9/L$)、2级(50×10^9 至 $<75\times 10^9/L$)、3级(25×10^9 至 $<50\times 10^9/L$)、4级($<25\times 10^9/L$)。

根据美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)说明书给出的剂量调整建议:2级(早期患者)和3级血小板减少的患者需暂停T-DM1给药,直至恢复至 ≤ 1 级。恢复后重新开始给药,剂量不变。如果早期患者由于2或3级血小板减少症2次推迟给药,则考虑减量。4级血小板减少患者的处理与3级类似,但重新开始T-DM1给药时,剂量需降低一个水平(3.6 mg/kg调整至3.0 mg/kg; 3.0 mg/kg调整至2.4 mg/kg)^[42]。如果早期患者在2.4 mg/kg仍发生类似事件,则考虑终止治疗。若晚期患者发生3或4级事件未在末次给药后42 d内缓解至 ≤ 1 级,则终止T-DM1给药。

对于应用T-DM1的患者,基线、每一联合方案治疗周期第1天(即每3周T-DM1用药前)及末剂药物用药30 d后应定期监测血常规;但也可以更频繁地进行血小板监测,比如每周或按照每例患者具体情况酌情加强监测频率:如存在血小板减少或同时接受抗凝治疗的患者在T-DM1治疗期间应更密切地监测血小板水平和出血风险^[19, 42]。绝大多数血小板减少可以根据说明书进行暂停或减量及停药处理后恢复。经常规升血小板治疗后效果不佳时,应尽早请血液科专科医师会诊,必要时给予针对性的检查如骨髓穿刺、血小板生成素(thrombopoietin, TPO)抗体、血小板抗体检测等,明确可能的病因后给予对症处理。如怀疑免疫性血小板减少症可考虑使用激素、丙种球蛋白和其他针对性诊疗方案^[44]。

T-DM1相关的血小板减少的常规处理流程见图1。按照国际及中国指南,如无出血、在血小板 $<10\times 10^9/L$ 时应预防性输注血小板^[45]。根据《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识

表 1 常见乳腺癌靶向治疗药物的不良反应及其发生率

药物类型	代表药物	常见不良反应	发生率	
			总体	≥3级
抗HER2药物	曲妥珠单抗 ^[2-6]	心功能不全 ^[7-8]	6.0%~9.0%	<1.0%
		单药 ^[9]	13.0%~27.0%	2.0%~16.0%
		联合 ^[10]	0.7%~40.0%	<1.0%
		输液反应 ^[11]	24.0%~38.0%	0.0%~1.0%
		皮疹	21.0%~47.0%	1.0%~5.0%
	帕妥珠单抗 ^[12]	心功能不全	43.5%~74.1%	13.0%~18.5%
		腹泻	0.0%~13.0%	0.0%~2.0%
		输液反应	25.0%~31.0%	5.6%~15.0%
	T-DM1 ^[13-20]	血小板减少	(亚洲人群: 52.5%~69.8%)	(亚洲人群: 29.8%~45.0%)
		腹泻	15.5%~23.3%	0.0%~1.6%
		神经毒性	7.0%~41.0%	0.4%~2.2%
		肝脏毒性	9.0%~60.0%	1.0%~11.0%
		腹泻	35.0%~71.0%	6.0%~13.0%
		恶心	13.0%~44.0%	1.0%~2.0%
TKI	拉帕替尼 ^[21-24]	口腔炎	15.0%~44.0%	<1.0%
		皮疹	18.0%~73.0%	0.0%~6.0%
		腹泻	44.7%~96.9%	10.7%~15.4%
		呕吐	38.6%~46.2%	3.6%~4.6%
	吡咯替尼 ^[25-27]	皮疹	4.6%~17.9%	1.5%~3.6%
		中性粒细胞减少	40.0%~50.0%	3.6%~7.7%
		腹泻	88.0%~96.0%	10.0%~32.0%
	奈拉替尼 ^[28-30]	呕吐	39.0%~50.0%	4.0%~5.0%
		口腔炎	18.0%~53.0%	0.0%~5.0%
		皮疹	15.0%~42.0%	0.0%~1.0%
腹泻		40.0%~67.0%	3.0%~13.0%	
mTOR抑制剂	依维莫司 ^[31-32]	口腔黏膜炎	7.6%~41.0%	0.0%~1.0%
		皮疹	14.0%~56.0%	1.0%~9.0%
		腹泻	16.0%	3.0%
		非感染性肺炎	26.0%~37.0%	6.0%~10.0%
		肝脏毒性	6.0%~30.0%	0.0%~19.0%
		贫血	14.0%	5.0%~6.0%
		高血糖	11.0%~20.0%	NA
其他靶向治疗药物	PARP抑制剂 ^[33]	腹泻	11.0%~20.0%	NA
		中性粒细胞减少	10.0%~24.0%	4.0%~8.0%
		血小板减少	3.0%~25.0%	3.0%~15.0%
		贫血	5.0%~48.0%	5.0%~15.0%
	CDK4/6抑制剂 ^[34-35]	中性粒细胞减少	41.0%~92.0%	11.0%~59.0%
		贫血	69.0%~70.0%	3.0%~6.0%
		血小板减少	41.0%~76.0%	2.0%~22.0%
		腹泻	35.0%~86.0%	5.0%~31.0%
		疲劳	37.0%~65.0%	0.0%~38.0%
	PI3K抑制剂 ^[36]	腹泻	50.0%~80.0%	10.0%
		皮疹	33.0%~45.0%	33.0%
高血糖		55.0%~83.0%	10.0%~33.0%	

部分数据来自药物说明书。NA: 无数据

(2018版)》^[46], 当出现 ≥ 2 级血小板减少时, 给予重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 和 (或) 重组人白介素-11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11) 治疗。rhTPO是第一代促血小板生成剂, 据文献报道, 在既往国外临床研究发现, 属于第一代促血小板生成剂的聚乙二醇化重组人巨核细胞生长衍生因子 (pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor, PEG-rHuMGDF) 能诱导产生中和性抗体, 进而

导致严重、持续性血小板降低^[47]。临床中曾出现个别患者在经过多个疗程T-DM1治疗后, 或是曾出现过血小板减少恢复后继续用药的患者, 可能存在潜在的持续性血小板减少风险。中国少量临床经验显示, 使用艾曲波帕后, 持续性血小板减少或可恢复至2级以下或正常。艾曲波帕乙醇胺片在中国批准的适应证为适用于既往对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的成人 (≥ 18 周岁) 慢性免疫性 (特发性) 血小板减少症患者, 使血小板计数升高并减少或防止出血^[48]。

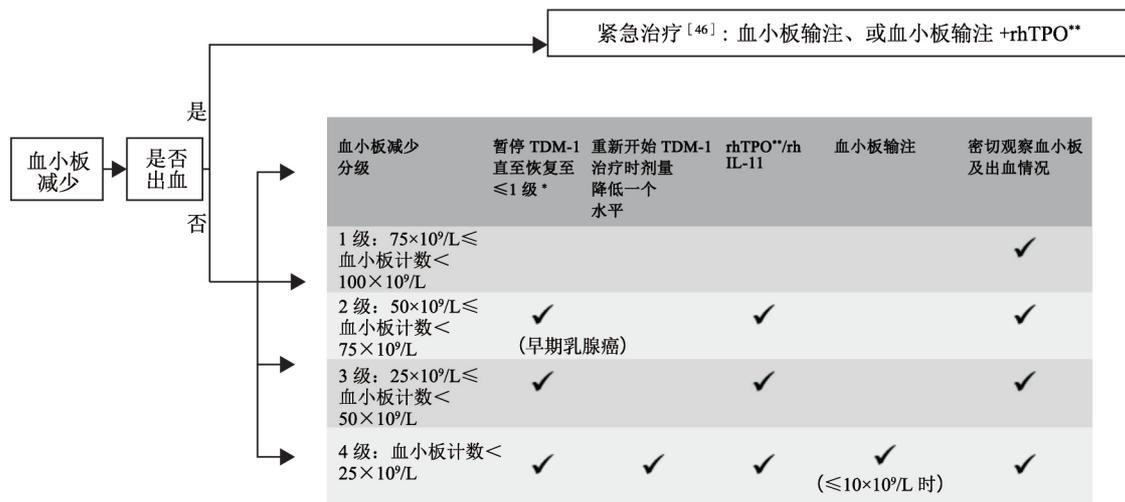


图 1 治疗相关血小板减少的常规对症处理流程

*: 如果早期患者由于2或者3级血小板减少症2次推迟给药, 则考虑减量。如果患者在2.4 mg/kg仍发生类似事件, 则考虑终止治疗;
 **: rhTPO是第一代促血小板生成剂, 据文献报道, 在既往国外临床研究发现, 同属于第一代促血小板生成剂的PEG-rHuMGDF能诱导产生中和性抗体, 进而导致严重、持续性血小板降低

推荐意见1: 在T-DM1给药期间, 应规范血小板监测, 出现血小板减少及时按说明书停药及减量。出现 ≥ 2 级血小板减少时, 如经常规升血小板治疗后效果不佳, 应尽早请血液科专科医师会诊, 给予相应检测和处理方案, 避免发展成为持续性血小板减少症。中国少量临床经验显示, 持续性血小板减少使用艾曲波帕治疗大部分患者有效。

3.1.2 中性粒细胞减少症

中性粒细胞减少症在PARP抑制剂和CDK4/6抑制剂治疗过程中常见, 多发生在首剂治疗开始后15 d内或最初2个周期内, 而在抗HER2药物和TKI治疗中较为少见。其中, CDK4/6抑制剂引起的中性粒细胞减少, 也是导致患者减量或停药的主要原因。约半数发生中性粒细胞减少的患者需要暂停治疗、减量或延缓治疗周期, 但仅6%的

患者需终止治疗^[35]。

与化疗相比, 靶向治疗所引起的中性粒细胞减少可快速逆转^[35]。治疗期间应定期监测血常规, 在开始治疗前、每个治疗周期开始时、前两个治疗周期的第15天以及有临床指征时应监测全血细胞计数。对于前6个治疗周期内发生最高严重程度为1或2级中性粒细胞减少症的患者, 其后续周期的全血细胞计数监测时间应为每3个月1次、每个周期开始之前以及有临床指征时。建议在中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1\ 000/mm^3$ 且血小板计数 $\geq 50\ 000/mm^3$ 时接受哌柏西利。对于出现3或4级中性粒细胞减少症的患者, 建议中断给药、减少剂量或延迟开始治疗周期, 并进行密切监测。对于发热性中性粒细胞减少风险 $>20\%$ 或 $10\% \sim 20\%$

但合并其他风险因素的患者，可给予粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）预防。中性粒细胞绝对计数预期将持续1周以上 $<100/\text{mm}^3$ 时，可给予抗细菌、抗真菌、抗病毒（拉米夫定等）或复方磺胺甲恶唑预防性治疗。发热体温 $>38.5\text{ }^\circ\text{C}$ 时，及时给予经验性抗生素治疗并完善检查，明确病原体后及时调整药物^[49]。

3.1.3 贫血

治疗期间应定期监测血常规。对于发生血红蛋白水平下降的患者，应根据贫血程度完善检查，之后给予相应的对症支持治疗，如补铁、补充维生素B12和（或）叶酸、给予促红细胞生成药物或红细胞输注等（图2）^[50]。

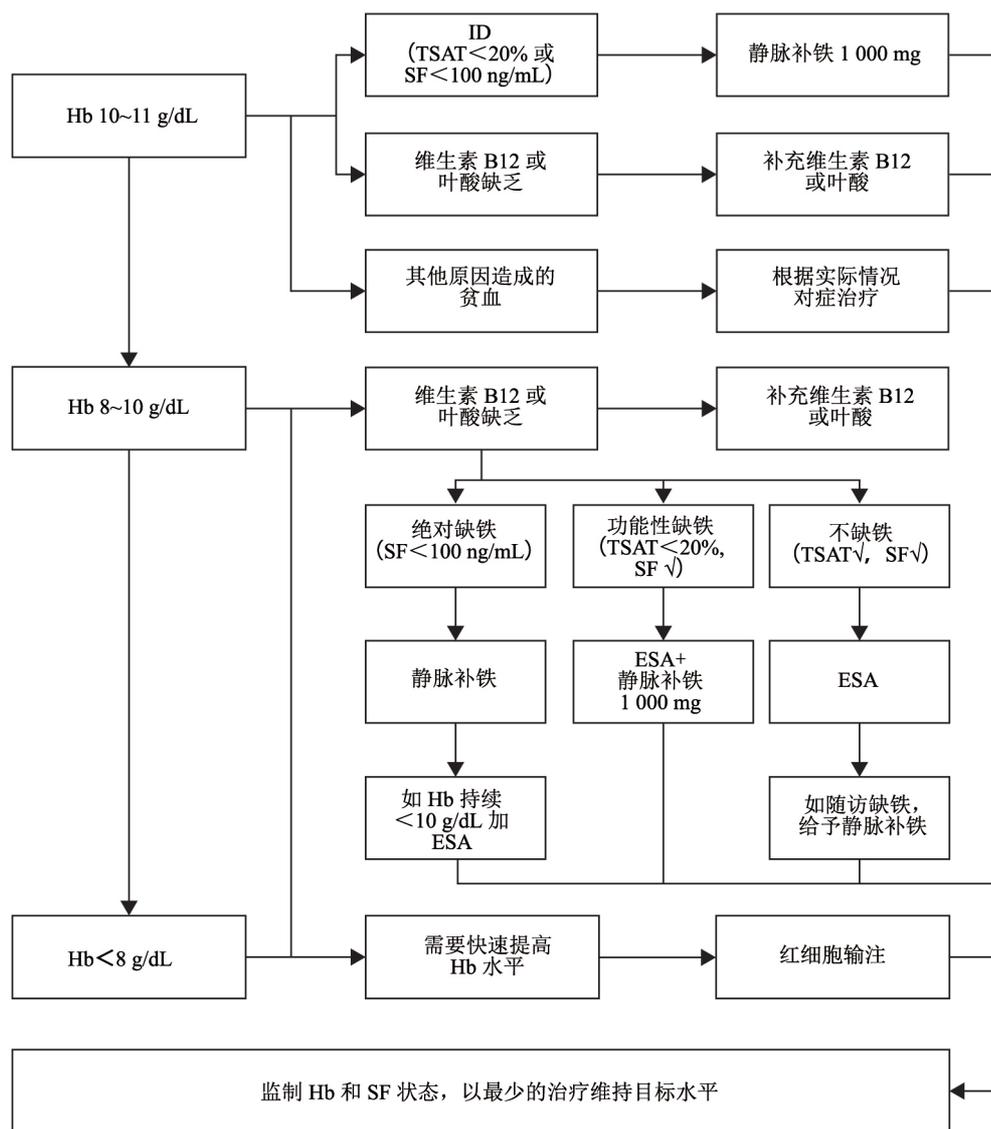


图2 贫血的常规对症处理流程

√: 正常; ESA: 促红细胞生成药物; Hb: 血红蛋白; ID: 缺铁; SF: 铁蛋白; TSAT: 转铁蛋白饱和度

3.2 消化系统不良反应

常见的消化系统不良反应包括腹泻、恶心、呕吐等，便秘、腹痛、食欲下降、体质减轻等不良反应则较为罕见^[51]。不同靶向治疗手段发生消化系统不良反应的风险不一

(11.0%~95.0%)，其中以TKI治疗时最为常见。

腹泻是乳腺癌靶向治疗常见的消化道不良反应之一，尤其以TKI如拉帕替尼等需要特别关注^[52]。拉帕替尼治疗患者报告的腹泻总体发生率为55.0%~65.0%， ≥ 3 级发生率为9.0%~

14.0%^[51]。92.0%的患者腹泻可痊愈, 中位持续时间为7~9 d, 大多数为轻中度腹泻, 且不影响用药(≥80%的患者无需中断治疗或调整剂量), 但严重腹泻是拉帕替尼治疗患者从临床试验中退出的常见原因之一^[24]。而吡咯替尼和奈拉替尼由于是HER1[表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)]、HER2、HER4不可逆TKI, 也带来了更多的因“脱靶作用”而造成的不良反应的担忧。≥3级腹泻发生率为15.0%~41.0%。TKI引起腹泻的机制为, EGFR是氯离子分泌的负性调控因子, 且在胃肠道黏膜细胞中高表达。对EGFR的抑制会使细胞分泌的氯离子增加, 从而因电解质吸收障碍, 产生分泌性腹泻。此外, 对EGFR的抑制能够降低肠黏膜上皮细胞生长, 促进黏膜细胞凋亡及内质网应激

等, 从而肠上皮愈合受损, 随后引起黏膜萎缩, 影响肠黏膜功能。

腹泻按照严重程度可分为5级:

- ① 1级: 大便次数比基线每天增加<4次; 与基线相比, 造瘘口排出物轻度增加。
- ② 2级: 大便次数比基线每天增加4~6次; 静脉补液<24 h; 与基线相比, 造瘘口排出物中度增加; 未影响日常生活。
- ③ 3级: 大便次数比基线每天增加≥7次或大便失禁; 需要24 h或更长时间的静脉输液或需要住院治疗; 与基线相比, 造瘘口排出物重度增加; 影响个人日常生活活动。
- ④ 4级: 危及生命(如血流动力学崩溃)。
- ⑤ 5级: 死亡。TKI所致腹泻管理流程和药物调整方案见图3, 中重度患者可能需要暂停甚至终止用药^[53]。

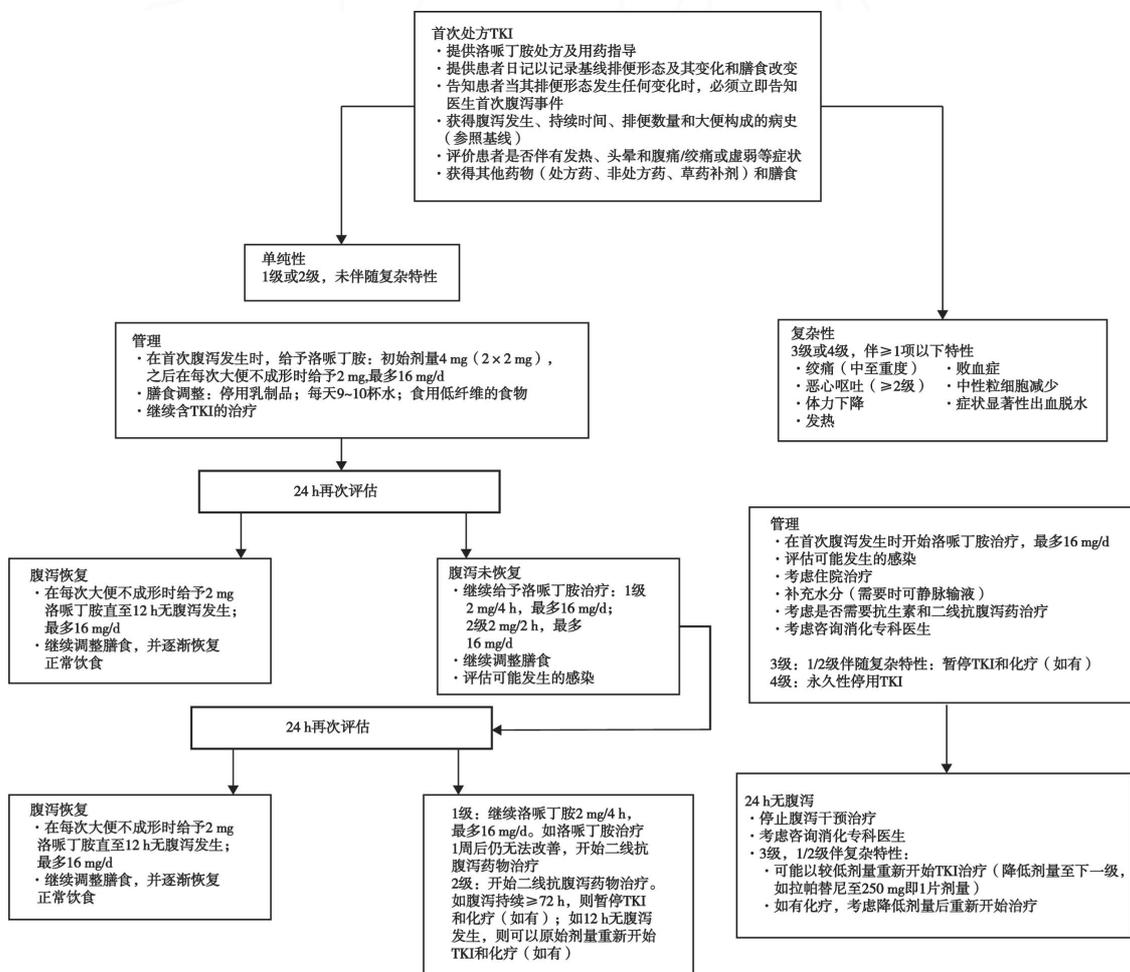


图3 TKI所致腹泻的管理流程^[53]

复发性腹泻指发生不止1次的2级腹泻; 一旦2级腹泻2次发生后恢复, 可以考虑降低TKI的剂量至下一级

推荐意见2: TKI导致腹泻时, 应及时给予膳食调整、洛哌丁胺或静脉补液等对症治疗。 ≤ 3 级但伴复杂特性的腹泻应暂停TKI和化疗药物(如有化疗), 待腹泻恢复后酌情以较低剂量重新开始治疗; 4级腹泻应永久停用TKI。

3.3 心脏毒性

心脏毒性通常表现为左心功能不全如左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降、心律不齐、心肌病变、高血压等, 严重时可发生充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)甚至心脏性死亡。抗HER2药物如曲妥珠单抗的心脏毒性发生风险较高, 特别是与化疗(如蒽环类药物)联合时应予以高度关注^[8]。曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗并未增加心脏相关不良反应^[54]。根据不同的病理学变化和临床特征, 心脏毒性可划分为传统化疗药物(如蒽环类药物)相关的I型和靶向药物相关的II型^[55]。蒽环类药物诱导的I型心脏毒性可造成不可逆的心肌细胞破坏, 如空泡化、肌纤维排列紊乱甚至坏死。临床上与左心功能不全或CHF的发生风险显著相关, 有蒽环类药物治疗史的患者亚临床左心功能不全的发生率高达36.0%^[55]。曲妥珠单抗则是诱导II型心脏毒性的代表药物, 通常导致良性的心肌细胞超微结构改变, 与可逆的或暂时性心脏功能损伤。其机制可能是曲妥珠单抗通过结合HER2受体的某一特定抗原表位, 抑制心肌细胞内的细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)/AKT信号通路所致; 亦有可能是心肌细胞HER2蛋白受抑制导致的功能失调, 活性氧过量堆积导致的细胞损害。临床上多表现为亚临床无症状性LVEF下降和(或)症状性心力衰竭。II型心脏毒性的危险因素包括先前或联合使用蒽环类药物或降压药物进行治疗、年龄较大和LVEF处于临界值的患者^[56]。

心功能不全多见于含曲妥珠单抗方案治疗的患者。最初开展研究时, 曲妥珠单抗与多柔比星方案联合应用使有症状性心衰发生率显著升高至29.0%, 随后方案的制定、患者筛选标准和心脏监测流程都进行了修改以便降低心脏

事件发生率^[57]。近年研究显示, 规范化曲妥珠单抗治疗相关的心脏事件发生率较低(累积0.4%~3.8%), 且多发生于开始治疗后的1年内^[58], 长期治疗或随访期间发生的心脏事件少见^[59]。曲妥珠单抗治疗相关的心功能不全通常易处理且绝大多数可逆(约80%患者可恢复至无症状)^[60]。

应从以下三方面预防心功能不全事件的发生风险^[10]:

① 患者筛选: 不推荐用于有CHF史、高风险未控制的心律不齐、需要药物治疗的心绞痛、临床明显的瓣膜疾病和心电图证实的透壁性梗死、控制不足的高血压人群。② 避免有协同损害效应药物的联合应用: 转移性乳腺癌治疗时不能与蒽环类药物合并使用; 早期乳腺癌新辅助治疗时也需谨慎与蒽环类药物合并用药, 联合用药多柔比星累积剂量应 $\leq 180 \text{ mg/m}^2$, 表柔比星 $\leq 360 \text{ mg/m}^2$ 。③ 心功能评估与监测: 治疗前充分评估病史、体格检查、心电图、超声心动图、放射性核素血管扫描; 治疗中每3个月复查LVEF; 治疗后2年内每6个月复测LVEF。心功能不全的建议预防、检测和处理流程见图4。已出现心功能不全的患者继续或重新开始使用曲妥珠单抗的安全性, 目前尚无前瞻性研究。

推荐意见3: 应通过排除心血管事件高危人群、避免有协同损害效应药物的联合应用和定期进行心功能评估和监测来预防抗HER2治疗的心脏毒性事件。

推荐意见4: 对于无症状性心功能不全, 可继续抗HER2治疗并频繁监测LVEF(如6~8周), 如LVEF绝对值下降 $\geq 16\%$ 或低于正常范围且下降 $\geq 10\%$, 应暂停抗HER2治疗, 并于3~4周内复查LVEF决定是否继续抗HER2治疗。一旦LVEF无改善/下降或发生有症状的充血性心衰, 按照指南推荐的标准流程及时治疗心力衰竭(如ACEI、ARB或 β 受体阻滞剂等), 并建议终止抗HER2治疗(除非经评估后获益远大于风险)。

3.4 肝肾系统毒性

常见的肝脏毒性表现包括实验室指标如丙氨

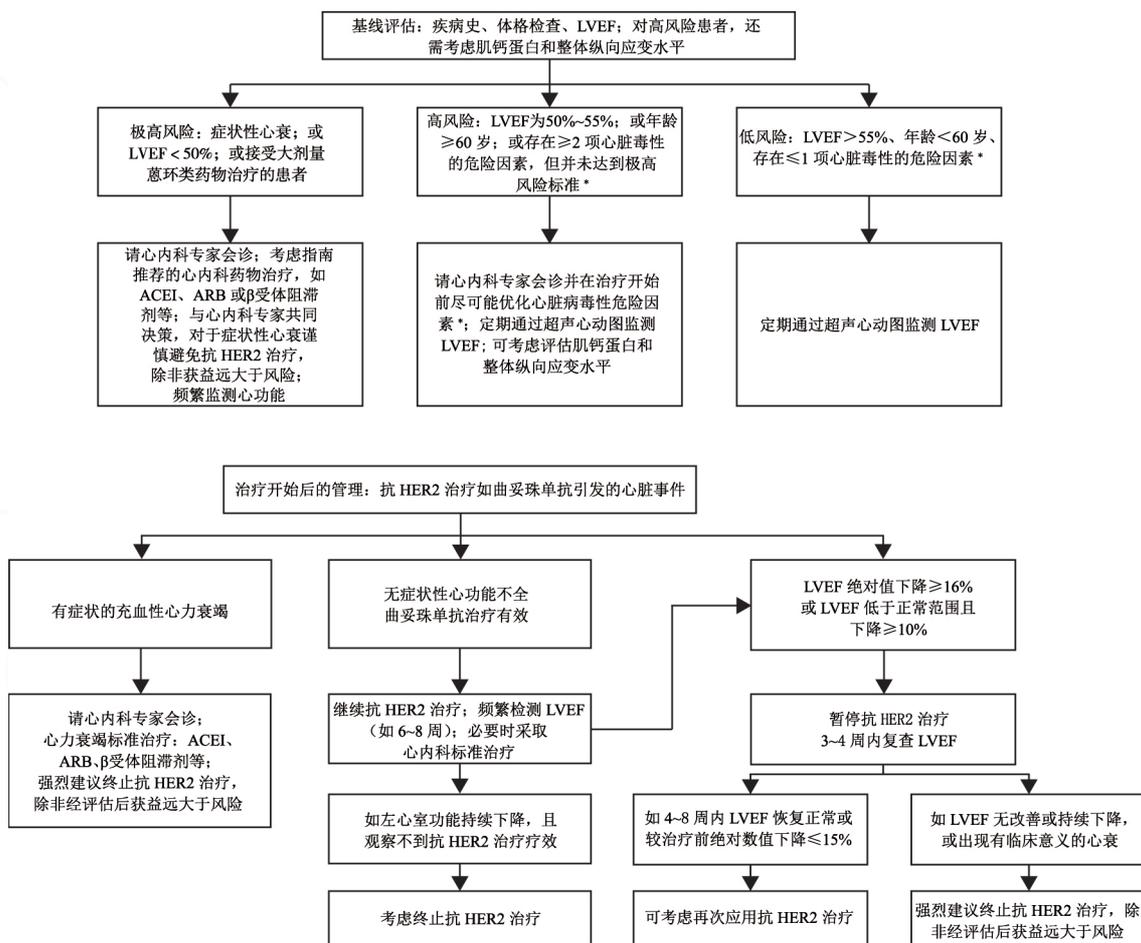


图 4 抗HER2治疗相关功能不全的常规管理流程^[61]

*: 心脏毒性危险因素为接受蒽环类药物治疗、心力衰竭、基线无症状性心脏收缩功能不全 (LVEF ≤ 50%)、冠状动脉疾病、心房颤动/心房扑动、高血压、糖尿病、肥胖 (BMI ≥ 30 kg/m²)、血脂异常、肾衰竭、年龄 ≥ 60岁。ACEI: 血管紧张素转化酶抑制; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂

酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 的升高, 肝炎和肝衰竭等。其中肝炎和肝衰竭的发生十分罕见 (<1.0%), 但可能有致死风险。肾脏毒性如肾衰竭极为罕见, 所有药物的发生风险均 <1.0%。

3.4.1 肝脏毒性

最常见的肝脏毒性表现为ALT和AST的升高, 以TKI如拉帕替尼治疗患者多发。应在治疗开始前和治疗期间每4~6周评估并监测患者肝功能指标 (包括ALT、AST、胆红素和碱性磷酸酶等), 一旦发生严重的肝功能异常, 应更密切地监测肝功能变化, 及时给予对症及保肝治疗, 并对靶向治疗方案及剂量进行调整: 1级ALT或AST水平升高 (<3倍正常上限) 无需调整剂量; 基线无异常的患者发生2级 (3~5倍正常上限) 异

常可暂停治疗, 直至恢复正常后重新开始治疗, 剂量降低一个水平, 但如基线时即存在异常的患者无需暂停或调整; 无论基线水平是否正常, 出现3级 (5~20倍正常上限) 上抬的患者均需暂停靶向治疗直至恢复正常水平; 如出现4级 (>20倍正常上限) 或复发3级异常, 即建议终止靶向治疗^[35]。肝功能异常除药物相关作用外, 首先需要排除肝炎病毒感染等相关问题, 建议在靶向药物治疗开始前, 进行全面的肝脏感染指标检查。

3.4.2 肾脏毒性

肾脏的病理学表现可包括膜性肾小球肾炎、局灶性肾小球硬化、纤维样肾小球肾炎, 但经病理学检查证实有肾小球病变的肾病综合征鲜有报告。肾病发生的时间可在治疗开始 4~18个月间, 一旦出现有症状的肾脏相关不良事件, 应及时给予对症治疗并频繁监测, 出现肾炎或严重肾

损伤时暂停靶向治疗。

3.5 神经系统不良反应

常见的神经系统不良反应包括头痛、头晕等中枢神经系统异常和周围神经病变。总体而言，周围神经病变少见且常较轻微，主要以感觉神经异常症状为主。由于微管抑制剂常伴随神经毒性，抗HER2药物中T-DM1治疗患者的头痛和周围神经病变发生率均相对较高，所有级别头痛发生率为28.0%~32.0%，周围神经病变发生率为13.0%~21.0%^[15]。拉帕替尼联合治疗组的发生率则为14.0%和0.2%^[21]。但≥3级神经系统不良事件较为罕见（<1.0%）。一旦患者发生≥3级周围神经病变，应及时给予对症处理并减量或暂停靶向治疗，直至恢复至≤2级，并监测患者后续神经毒性症状和体征。

3.6 呼吸系统不良反应

呼吸困难是较为常见的肺部相关不良反应，其他的肺部反应包括间质性肺炎/肺浸润、胸腔积液、非心源性肺水肿、肺功能不全、急性呼吸窘迫综合征和肺纤维化等较为罕见。抗HER2药物如曲妥珠单抗治疗患者较为多发，但拉帕替尼治疗患者也存在发生严重间质性肺病和肺炎的潜在风险。

严重肺部不良反应包括间质性肺病（包括肺浸润）、急性呼吸窘迫综合征、支气管痉挛、肺炎、非感染性肺炎、胸腔积液、呼吸窘迫、急性肺水肿和呼吸功能不全。间质性肺病发生的风险因素为之前或合并使用已知可引起间质性肺病的其他抗肿瘤治疗，如紫杉类药物、吉西他滨、长春瑞滨和放疗。开始治疗前，应评估患者疾病史及肺部不良反应发生风险，因晚期恶性肿瘤并发症和合并疾病而发生静息状态呼吸困难的患者不应接受抗HER2药物如曲妥珠单抗治疗。治疗期间监测患者肺部症状的变化，一旦有新发症状或症状恶化，如无法解释的持续性干咳、呼吸困难或胸痛等，或提示肺炎的发热、寒颤、水肿及胸腔积液症状等，应及时对症治疗并频繁监测，发生严重间质性肺病或肺炎时暂停靶向治疗。

推荐意见5：因晚期恶性肿瘤并发症和合并疾病而发生静息状态呼吸困难的患者不应接受抗

HER2治疗。发生严重间质性肺病或肺炎时暂停HER2靶向治疗。

3.7 肌肉骨骼

常见的肌肉骨骼系统不良反应包括肌肉痉挛、关节痛、肌肉骨骼痛如背痛和刺痛、麻木感等，罕见严重不良反应还包括骨折（发生率<1.0%）。T-DM1治疗患者的肌肉骨骼痛发生率相对较高，单药和帕妥珠单抗联合治疗组的任意级别肌肉骨骼痛发生率分别为18.0%~22.0%和16.0%~19.0%。肌肉骨骼系统不良反应通常相对轻微，无需调整剂量或停药，但仍需对症状进行临床监测，必要时对症处理。

3.8 皮肤/口腔黏膜不良反应

皮肤黏膜相关的常见不良反应包括口腔黏膜炎、皮疹和手足综合征。其他皮肤相关症状还包括皮肤瘙痒、皮肤干燥、皮肤溃疡、皮肤变色和毛发脱落或曲度改变等；其他口腔不良反应则包括口腔溃疡、口干、味觉改变、口唇麻木和口腔疼痛等。

3.8.1 口腔黏膜炎

口腔黏膜炎是mTOR抑制剂依维莫司需特别关注的不良反应，通常表现为边界清晰、被红晕环绕的灰色椭圆形口疮样溃疡^[62]。由于口腔黏膜屏障破坏，系统性感染风险因此增加。根据严重程度，口腔炎可分为4级：1级（最少症状，正常进食）、2级（有症状，可进食改良饮食）、3级（有症状且无法正常饮食/饮水）和4级（症状可能危及生命）^[32]。56%的依维莫司治疗患者可能发生任意级别口腔黏膜炎，其中轻至中度（1~2级）和重度（3~4级）口腔黏膜炎的发生率分别为48%和8%^[62]。拉帕替尼与卡培他滨联合治疗时，口腔黏膜炎也较为常见^[62]。

对于轻度口腔炎，一般推荐进行局部支持性治疗，以无乙醇的漱口水或盐水含漱，冷敷为主^[32]。中重度口腔炎可加用局部药物，如利多卡因等局部麻醉药、糖皮质激素、生长因子等，必要时结合全身用药（抗生素、抗真菌药、抗病毒药、镇痛药或其他药物）。必要时应对靶向治疗进行调整：1级口腔炎无需调整或暂停靶向治疗；2级口腔炎可暂停靶向治疗，直到恢复至≤1

级后再以相同剂量重新开始; 3级口腔炎或2级口腔炎复发时, 需暂停治疗, 直到恢复至≤1级后再从低一级剂量开始; 发生4级口腔炎时, 应终止靶向治疗^[32]。

口腔黏膜炎的预防与治疗同等重要。建议在治疗开始前和治疗期间进行完整的牙科检查, 定期至口腔科进行清洁护理, 保持良好的口腔卫生习惯, 避免进食热、酸、辣、坚硬、脆等刺激性食物, 使用不含乙醇、过氧化物、碘、百里香衍生物的漱口水等^[32]。

3.8.2 皮疹和手足综合征

皮疹的发生多见于应用TKI药物。TKI药物对EGFR (HER1) 的抑制引起皮肤毒性的机制主要为: 干扰角质细胞的生长、增殖、迁移与分化, 最终引起皮疹和干燥脱屑。角质细胞中EGFR信号通路被抑制后, 炎症细胞因子产生增加, 炎症细胞募集, 并最终导致细胞凋亡与皮肤损伤 (包括感觉异常与丘疹脓疱样皮疹)^[24]。一项分析了8项拉帕替尼研究的综述显示, 73%的联合治疗的患者出现皮肤相关不良反应, 其中53%为1或2级, 6%为3级, 没有出现4级; 1%的不良事件导致治疗终止^[63]。对于TKI, 多数皮疹相关不良事件发生在治疗早期

(第1~14天), 中位发病时间为29 d。

手足综合征多见于拉帕替尼与卡培他滨联合用药时, 其发生可能提示患者对药物敏感, 预后相对更佳。手足综合征通常表现为双侧掌趾受压部位出现过角化、红斑和脱屑, 伴疼痛和感觉迟钝。

88%的皮肤不良反应无需调整治疗剂量。根据临床表现可将其分为1级 (无痛性轻微皮肤改变或皮肤炎症, 如红斑)、2级 (皮肤改变如脱皮、水疱、出血、水肿或疼痛, 但不影响日常生活) 和3级 (溃疡性皮炎、皮肤改变伴疼痛, 影响日常生活)^[64]。皮疹的管理流程见图5^[24]。对皮肤不良反应管理的主要目标应是主动减少发生和发展风险。在治疗开始时, 建议患者使用温水、避免使用肥皂、应用无乙醇润肤霜每天保湿皮肤。同时, 减少阳光照射, 使用物理防晒霜^[24]。发生手足综合征时卡培他滨应按要求减量。其余预防/缓解措施包括避免手部的物理或机械刺激、局部润滑剂应用和伤口加强护理等^[65]。因有报道维生素B6可能降低顺铂的疗效, 不建议使用维生素B6改善症状或二级预防, 但可用50 mg每日3次或100~150 mg每日1次剂量进行治疗^[64, 66]。

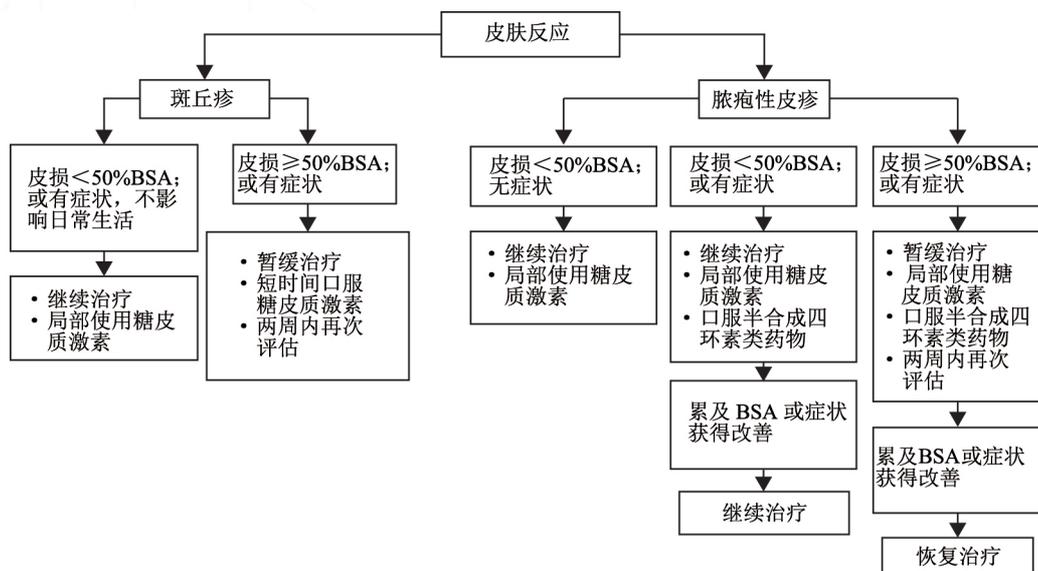


图5 TKI所致皮疹的管理流程: 以拉帕替尼为例

BSA: 体表面积

3.9 内分泌系统不良反应

高血糖是乳腺癌靶向治疗最常见的内分泌系统不良反应，多与mTOR抑制剂和PI3K抑制剂相关。在肌肉组织中，mTOR抑制剂可导致葡萄糖摄取减少，进而导致全身糖耐量受损。在肝脏中，抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路则可促进葡萄糖生成，进一步导致高血糖的发生^[32]。按照血糖水平，治疗相关高血糖可分为4级：1级（>正常上限~8.9 mmol/L）、2级（>8.9~13.9 mmol/L）、3级（>13.9~27.8 mmol/L）、4级（>27.8 mmol/L）。在乳腺癌中，依维莫司所致高血糖发生率约14.0%，约半数≥2级高血糖事件都发生于治疗开始后6周内^[32]。PI3K抑制剂所致的≥3级高血糖发生率则为10.0%~33.0%^[36]。1级高血糖无需治疗或暂停靶向药物，仅需患者每日自我监测血糖水平；2级以上高血糖除定时监测血糖水平外，还需按照指南进行标准降糖治疗。2级高血糖通常无需暂停靶向药物，但如不耐受，可暂停治疗直至恢复至≤1级，后重新开始给药，剂量不变；3级高血糖应暂停靶向治疗，待恢复至≤1级后重新开始给药，剂量需降低一个水平；4级高血糖应终止靶向治疗^[32]。

3.10 免疫系统不良反应

与所有的治疗性蛋白类似，患者可能对药物发生免疫应答并产生抗治疗药物抗体，尽管其临床意义并不明确，但一般认为可能降低药物疗效，并产生过敏反应。5.1%~6.4%的T-DM1治疗患者、8.0%的曲妥珠单抗治疗患者和3.3%~4.1%的帕妥珠单抗治疗患者均可能产生抗治疗药物抗体，但此类抗体对药物的药代动力学、疗效（如无事件生存期评估）及安全性似无影响。抗体生成发生率高度依赖于检测方法的灵敏度和特异度。另外，试验中检测到的抗体阳性率（包括中和抗体）还会受到其他因素影响，包括分析方法、样本的处理、样本的收集时间、伴随的药物治疗及其他合并疾病。因此，应对结果谨慎分析，避免误导^[67]。

3.11 输液反应

输液相关反应（infusion-related reactions, IRR）主要症状包括发热、寒战，偶尔会有恶

心、呕吐、疼痛（某些病例在肿瘤部位）、头痛、晕眩、呼吸困难、低血压、皮疹和乏力。严重IRR症状则包括呼吸困难、低血压、哮鸣、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度下降、呼吸窘迫、室上性快速性心律失常和荨麻疹。联合治疗时，曲妥珠单抗的IRR发生率为0.7%~40.0%，严重IRR发生率则为0.5%~7.0%^[11]。

对于出现轻至中度IRR的患者，可降低输注速率；对于出现呼吸困难或临床显著性低血压的患者，应及时中断输注；对于发生严重IRR的患者，建议永久停药。对症治疗手段包括解热镇痛药、肾上腺素、肾上腺皮质激素、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气等。苯甲醇过敏的患者给予曲妥珠单抗前应使用注射用水复溶，且每瓶曲妥珠单抗只给药1次，弃去未使用部分。

4 特殊人群用药

4.1 孕妇

孕妇用药可致羊水过少及其造成的肺发育不全、骨骼异常和新生儿死亡。因此，妊娠期间避免使用曲妥珠单抗和T-DM1等抗HER2药物（除非获益远大于危险），且治疗结束后7个月内应避孕。动物实验中亦观察到TKI对胚胎的毒性，因此孕妇禁用此类药物，并建议育龄女性接受TKI治疗结束后至少8周内应采取必要的避孕措施。

4.2 哺乳期妇女

抗HER2药物和TKI是否可经乳汁分泌进入人乳汁尚不明确，治疗期间避免哺乳。

4.3 儿童

≤18岁的患者使用抗HER2药物和TKI的安全性和疗效尚未确立，禁止肌肉注射。

4.4 老年人

老年人用药的数据有限且有局限性，需注意这一人群心功能不全发生的危险性高于年轻患者。

5 总结

尽管靶向治疗在乳腺癌中的应用日益广泛，但对于靶向治疗相关不良反应的预防、监测和管理缺乏权威意见和规范化流程的支持，对于中国人群而言尤为如此。针对中国人群的靶向治疗安

全性研究数据有限, 为中国乳腺癌人群靶向治疗时的安全管理带来一定挑战。此外, 对大分子单克隆抗体类药物如曲妥珠单抗相关不良反应及免疫原性的监测也应予以重视, 因为此类药物在上市前仅有临床等效性研究结果, 而其不良反应谱需上市临床应用后对患者进行随访方能确定。

不良反应的预防和管理对于患者预后转归、治疗连续性及生活质量极为重要, 因此, 应尽可能全面认识不同靶向治疗可能面临的不良反应, 早期检测、早期预防, 监控治疗前后及治疗期间患者各项症状和指标的变化, 及时采取合理有效的治疗措施, 尽可能维持靶向治疗的应用, 保障靶向治疗的最大抗肿瘤效应。但面对严重不良反应时, 应及时暂停甚至终止靶向治疗。对于常规治疗无法缓解的不良反应, 应及时联合专科医师进行会诊及多学科综合管理, 从而保障患者的生命安全。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J] . CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] GIANNI L. Tolerability in patients receiving trastuzumab with or without chemotherapy [J] . Ann Oncol, 2001, 12(Suppl 1): 63-68.
- [3] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J] . N Engl J Med, 2001, 344(11): 783-792.
- [4] MARTY M, COGNETTI F, MARANINCHI D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group [J] . J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4265-4274.
- [5] GASPARINI G, GION M, MARIANI L, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER2 positive advanced breast cancer [J] . Breast Cancer Res Treat, 2007, 101(3): 355-365.
- [6] BASELGA J, CORTES J, KIM S B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366(2): 109-119.
- [7] NOWSHEEN S, VISCUSE P V, O'SULLIVAN C C, et al. Incidence, diagnosis, and treatment of cardiac toxicity from trastuzumab in patients with breast cancer [J] . Curr Breast Cancer Rep, 2017, 9(3): 173-182.
- [8] KEEFE D L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity [J] . Cancer, 2002, 95(7): 1592-1600.
- [9] SUTER T M, COOK-BRUNS N, BARTON C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer [J] . Breast, 2004, 13(3): 173-183.
- [10] JONES A L, BARLOW M, BARRETT-LEE P J, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring [J] . Br J Cancer, 2009, 100(5): 684-692.
- [11] THOMPSON L M, ECKMANN K, BOSTER B L, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab [J] . Oncologist, 2014, 19(3): 228-234.
- [12] GAO J, SWAIN S M. Pertuzumab for the treatment of breast cancer: a safety review [J] . Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(6): 853-863.
- [13] MONTEMURRO F, ELLIS P, ANTON A, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: primary results from the KAMILLA study cohort 1 [J] . Eur J Cancer, 2019, 109: 92-102.
- [14] FABI A, DE LAURENTIIS M, CARUSO M, et al. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study [J] . Oncotarget, 2017, 8(38): 64481-64489.
- [15] VERMA S, MILES D, GIANNI L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783-1791.
- [16] WATANABE J, ITO Y, SAEKI T, et al. Safety evaluation of trastuzumab emtansine in Japanese patients with HER2-positive advanced breast cancer [J] . In Vivo, 2017, 31(3): 493-500.
- [17] HURVITZ SA, DIRIX L, KOCSIS J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1157-1163.
- [18] PEREZ EA, BARRIOS C, EIERMANN W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study [J] . J Clin Oncol, 2017, 35(2): 141-148.
- [19] KROP I E, KIM S B, GONZALEZ-MARTIN A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2014, 15(7): 689-699.
- [20] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J] . N Engl J Med, 2019, 380(7): 617-628.
- [21] GEYER C E, FORSTER J, LINDQUIST D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J] . N Engl J Med, 2006, 355(26): 2733-2743.
- [22] TOI M, IWATA H, FUJIWARA Y, et al. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies [J] . Br J Cancer, 2009, 101(10): 1676-1682.
- [23] GOMEZ H L, DOVAL D C, CHAVEZ M A, et al. Efficacy and

- safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 2999-3005.
- [24] FRANKEL C, PALMIERI F M. Lapatinib side-effect management [J] . *Clin J Oncol Nurs*, 2010, 14(2): 223-233.
- [25] LI Q, GUAN X, CHEN S, et al. Safety, efficacy and biomarker analysis of pyrotinib in combination with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a phase I clinical trial [J] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5212-5220.
- [26] MA F, LI Q, CHEN S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112.
- [27] MA F, OUYANG Q, LI W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2610-2619.
- [28] PARANJPE R, BASATNEH D, TAO G, et al. Neratinib in HER2-positive breast cancer patients [J] . *Ann Pharmacother*, 2019, 53(6): 612-620.
- [29] CHOW L W, XU B, GUPTA S, et al. Combination neratinib (HKI-272) and paclitaxel therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J] . *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 1985-1993.
- [30] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1688-1700.
- [31] LOUSBERG L, JERUSALEM G. Safety, efficacy, and patient acceptability of everolimus in the treatment of breast cancer [J] . *Breast Cancer (Auckl)*, 2016, 10: 239-252.
- [32] AAPRO M, ANDRE F, BLACKWELL K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2014, 25(4): 763-773.
- [33] LIVRAGHI L, GARBER J E. PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects [J] . *BMC Med*, 2015, 13: 188.
- [34] POLK A, KOLMOS I L, KUMLER I, et al. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence [J] . *ESMO Open*, 2016, 1(6): e000093.
- [35] THILL M, SCHMIDT M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer [J] . *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758835918793326.
- [36] MAYER I A, ABRAMSON V G, FORMISANO L, et al. A phase I b study of alpelisib (BYL719), a PI3Kalpha-specific inhibitor, with letrozole in ER⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 26-34.
- [37] METZGER FILHO O, SAINI K S, AZIM H A JR, et al. Prevention and management of major side effects of targeted agents in breast cancer [J] . *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 84(Suppl 1): e79-e85.
- [38] SODERGREN S C, COPSON E, WHITE A, et al. Systematic review of the side effects associated with anti-HER2-targeted therapies used in the treatment of breast cancer, on behalf of the EORTC quality of life group [J] . *Target Oncol*, 2016, 11(3): 277-292.
- [39] BACHELOT T, CIRUELOS E, SCHNEEWEISS A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE) [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 766-773.
- [40] UPPAL H, DOUDEMMENT E, MAHAPATRA K, et al. Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1) [J] . *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 123-133.
- [41] ZHAO H, GULESSERIAN S, GANESAN S K, et al. Inhibition of megakaryocyte differentiation by antibody-drug conjugates (ADCs) is mediated by macropinocytosis: implications for ADC-induced thrombocytopenia [J] . *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(9): 1877-1886.
- [42] KOWALCZYK L, BARTSCH R, SINGER C F, et al. Adverse events of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive breast cancer patients [J] . *Breast Care (Basel)*, 2017, 12(6): 401-408.
- [43] BENDER B C, SCHAEDELI-STARK F, KOCH R, et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J] . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(4): 591-601.
- [44] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 中国成人原发性免疫性血小板减少诊断和治疗专家共识 (2016版) [J] . *中华血液杂志*, 2016, 37(2): 89-93.
- [45] SCHIFFER C A, 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.
- [46] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会, 马军. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识 (2018版) [J] . *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(9): 714-720.
- [47] LI J, YANG C, XIA Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin [J] . *Blood*, 2001, 98(12): 3241-3248.
- [48] <http://drugs.dxy.cn/drug/157078.htm#3> [EB/OL]
- [49] FONTANELLA C, BOLZONELLO S, LEDERER B, et al. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia [J] . *Breast Care (Basel)*, 2014, 9(4): 239-245.
- [50] AAPRO M, BEGUIN Y, BOKEMEYER C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv96-iv110.
- [51] CROWN J P, BURRIS H A 3rd, BOYLE F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(2): 317-

- 325.
- [52] MOY B, GOSS P E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations [J]. *Oncologist*, 2007, 12(7): 756-765.
- [53] BENSON A B 3rd, AJANI J A, CATALANO R B, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2918-2926.
- [54] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122-131.
- [55] CHEN Z I, AI D I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(5): 675-681.
- [56] CURIGLIANO G, CARDINALE D, SUTER T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7): 155-166.
- [57] SPARANO J A. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials [J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(1 Suppl 3): 20-27.
- [58] PEREZ E A, SUMAN V J, DAVIDSON N E, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1231-1238.
- [59] MAZZOTTA M, KRASNIQI E, BARCHIESI G, et al. Long-term safety and real-world effectiveness of trastuzumab in breast cancer [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 254.
- [60] SUTER T M, PROCTER M, VAN VELDHUISEN D J, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3859-3865.
- [61] FLORIDO R, SMITH K L, CUOMO K K, et al. Cardiotoxicity from human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) targeted therapies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9). pii: e006915.
- [62] SEILER S, KOSSE J, LOIBL S, et al. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer [J]. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9(4): 232-237.
- [63] CORKERY B, O'DONOVAN N, CROWN J. Targeted treatment of advanced and metastatic breast cancer with lapatinib [J]. *Onco Targets Ther*, 2008, 1: 21-34.
- [64] WALKO C M, GRANDE C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 2): 17-28.
- [65] MROZEK-ORLOWSKI M E, FRYE D K, SANBORN H M. Capecitabine: nursing implications of a new oral chemotherapeutic agent [J]. *Oncol Nurs Forum*, 1999, 26(4): 753-762.
- [66] ZHAO Y, DING Y, LU Y, et al. Incidence and self-management of hand-foot syndrome in patients with colorectal cancer [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2013, 17(4): 434-437.
- [67] VAN BRUMMELEN E M, ROS W, WOLBINK G, et al. Antidrug antibody formation in oncology: clinical relevance and challenges [J]. *Oncologist*, 2016, 21(10): 1260-1268.

(收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2019-10-20)

中国乳腺癌靶向治疗药物安全管理共识专家组

(以汉语拼音字母为序)

组长:

邵志敏 复旦大学附属肿瘤医院

顾问:

骆肖群 (皮肤科) 复旦大学附属华山医院
 孙慧平 (血液科) 上海交通大学医学院附属瑞金医院
 王 剑 (消化科) 复旦大学附属中山医院
 王一平 (心内科) 同济大学附属同济医院
 赵永强 (血液科) 北京协和医院

专家组:

耿翠芝 河北医科大学第四医院
 胡夕春 复旦大学附属肿瘤医院
 李惠平 北京肿瘤医院

马 飞 中国医学科学院肿瘤医院
 孙 涛 辽宁省肿瘤医院
 滕月娥 中国医科大学附属第一医院
 王永胜 山东省肿瘤医院
 王中华 复旦大学附属肿瘤医院
 徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院
 杨 谨 西安交通大学第一附属医院
 袁 芃 中国医学科学院肿瘤医院
 张 剑 复旦大学附属肿瘤医院
 张 瑾 天津市肿瘤医院
 张清媛 黑龙江省肿瘤医院