

# NEJM 重磅发布：三国专家激辩德曲妥珠单抗适应证前移 HER2 低表达乳腺癌诊疗争议再起

医师报讯（融媒体记者 秦苗）近日，《新英格兰医学杂志》在线发表中国、美国、意大利三国学者对 DESTINY-Breast06 (DB06) 研究的质疑以及该研究主要作者的回复。据悉，基于 DB06 研究结果，德曲妥珠单抗获 FDA 批准用于激素受体阳性 (HR+)、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 低表达或超低表达晚期乳腺癌患者的一线治疗。这一进展将 HER2 靶向治疗时机前移至化疗前，但围绕 HER2 检测标准、疗效差异及临床适用性，来自三国的专家展开激烈争论。（N Engl J Med. 2月20日在线版）

## DB06 研究： 疗效显著 为何争议四起？

DB06 研究纳入 866 例 HR+/HER2 低表达或超低表达晚期乳腺癌患者，结果显示：对于 HER2 低表达人群，德曲妥珠单抗组中位无进展生存期 (PFS) 达 13.2 个月，较化疗组 (8.1 个月) 显著延长 (HR=0.62)。

HER2 超低表达人群 (定义为 IHC 0 但存在微弱膜染色)：中位 PFS 为 13.2 个月与 8.3 个月 (HR=0.78, 95% CI 0.50 ~ 1.21)。

尽管总生存 (OS) 数据尚未成熟，但研究者认为德曲妥珠单抗为内分泌耐药患者提供了新选择。然而，三国专家对此提出多重质疑。

### 美国临床肿瘤学 会 (ASCO) 指南专家

组组长指出，当前 HER2 检测基于 2018 年 ASCO 指南，仅区分阳性和阴性，而 DB06 研究将 IHC0 患者细分为“超低表达”，缺乏统一标准：“IHC

## 中国学者 治疗序贯与 CDK4/6 抑制剂角色未明

中山大学肿瘤防治中心史艳侠教授质疑 DB06 入组人群混杂：部分患者未接受过 CDK4/6 抑制剂治疗，而现有数据显示，CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗中位 PFS 可达 14.6 ~ 17.3 个月，优于 DB06 的 16.1 个月。“T 德曲妥珠单抗是否应优先于 CDK4/6 抑

剂？需头对头研究验证。”中山大学肿瘤防治中心黄日清教授进一步指出，DB06 未明确分层 CDK4/6 抑制剂经治与未治患者的数据：“若德曲妥珠单抗对未使用 CDK4/6 抑制剂患者无效，则其适应证前移可能浪费医疗资源。”

复旦肿瘤团队的多组学研究则提示，HER2 低表达乳腺癌异质性显著，HR 阴性亚组特征更突出，需精准分层治疗。这为个体化用药提供依据，但也凸显 DB06 统一策略的局限性。

## 美国学者 检测标准混乱 分类科学性存疑

评分是半定量检测，区分 0 与 1+ 存在主观性，且未验证其预后意义。”批评 DB06 排除 IHC 0 无染色患者，错失验证药物真实疗效的机会。

美国国家癌症所统计学家补充，DB06 的亚组分析显示 HER2 超低表达人群获益有限，生存曲线前 6 个月几乎重叠，可能存在评估偏倚：“非盲设

计中，研究者可能倾向判定化疗组进展更快，夸大德曲妥珠单抗的优势。”

NCCN 指南委员强调，ASCO 指南未认可 HER2 低表达为独立亚型，贸然更改分类可能导致临床混乱：“需前瞻性研究验证定量检测方法，而非依赖商业推动的亚组分析。”

## 意大利学者 统计差异 vs 临床意义 成本效益待评估

意大利米兰大学欧洲肿瘤研究院专家指出，DB06 研究表明，德曲妥珠单抗对 HER2 低表达和超低表达的激素受体阳性晚期乳腺癌患者相比化疗有

无进展生存获益，但获益有限，且与 HER2 表达水平相关。

特别是 HER2 超低表达患者，生存曲线前 6 个月几乎重叠，18 个月后发生交叉。盲法

复核与研究评定的风险比存在差异，可能反映评定偏倚。德曲妥珠单抗毒性作用严重，经济成本高，需要更多证据来评价其价值。

### 研究作者回应

## 疗效一致性成立 需等待 DB15 验证

DB06 主要研究者反驳称，HER2 低表达与超低表达组的疗效交互检验无显著差异 (P=0.39)，尾部生存曲线交叉因样本量不足，非比例风险假设失效。

德曲妥珠单抗生产商阿斯利康研发总监透露，3b 期 DB15 研究将纳入 IHC 0 无染色患者，进一步验证 T-DXd 疗效。她强调：“DB06 目标是为内分泌耐药患者提供化疗外的新选择，

非替代 CDK4/6 抑制剂。”

研究者呼吁理性看待争议：“DB06 是首个改变 HR+/HER2- 晚期乳腺癌治疗范式的 III 期研究，其意义超越统计学差异，为精准医疗铺路。”

## 争议推动进步 精准检测与分层治疗成关键

德曲妥珠单抗的适应证前移标志着 HER2 靶向治疗进入新纪元，但其科学基础与临床适用性仍需完善：首先，检测标准化，未来需开发定量 HER2 检测技术，减少主观的

误差；其次，分层治疗策略的优化：结合 HR 状态、分子亚型及既往治疗史，优化患者选择；最后，获取真实世界证据：监测长期安全性及耐药机制，平衡疗效与成本。



关联  
阅读全文

## 《肺癌免疫检查点抑制剂联合放疗中国专家共识 (2025 版)》发布 26 项临床问题指引肺癌精准治疗

医师报讯（融媒体记者 秦苗）近日，国家癌症中心联合中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会发布《肺癌免疫检查点抑制剂联合放疗中国专家共识 (2025 版)》。该共识基于最新循证医学证据，针对肺癌免疫治疗联合放疗的 26 个核心临床问题提出权威推荐，本共识由中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会主任委员、中国医学科学院肿瘤医院王洁教授领衔。



王洁 教授

### 放疗与免疫协同机制：从“冷肿瘤”到“热肿瘤”

共识系统阐述了放疗与免疫检查点抑制剂 (ICI) 的协同作用机制，即放疗通过诱导肿瘤细胞免疫原性死亡、增强抗原提呈、重塑免疫微环境及调控 PD-L1 表达等途径，显著提升免疫治疗效果。如，重离子放疗可激活

cGAS-STING 通路，增强抗肿瘤免疫反应；质子治疗则能保护淋巴细胞，促进 CD4+T 细胞浸润。

**免疫微环境重塑：**放疗将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”，增加 CD8+T 细胞浸润，促进 M1 型巨噬细胞极化。

### 早期肺癌：免疫联合立体定向放疗的探索

对不耐受手术的 I 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者，立体定向放疗 (SBRT) 是标准治疗，但复发风险仍较高。共识鼓励开展 SBRT 联合 ICI 的 III 期研究，并建议对高复发风险患者 (如肿瘤体积

较大) 联合免疫治疗。

**临床证据：**一项 II 期研究显示，SBRT 联合免疫治疗显著提升 4 年无事件生存率。III 期 KEYNOTE-867 研究因中期疗效未达预期终止，提示需进一步筛选获益人群。

### 局晚期肺癌：免疫巩固治疗的优化

对不可手术的 III 期 NSCLC，共识明确免疫巩固治疗的关键时机：放化疗后毒性恢复至 CTCAE 0 ~ 1 级时应尽早启动，推荐 1 ~ 2 年巩固治疗；驱动基因阳性患者：EGFR 突变患者推荐 EGFR-TKI 巩固治疗，ALK

重排患者建议 ALK-TKI 治疗；PD-L1 阴性患者：仍可从免疫巩固治疗中获益，但需动态监测 PD-L1 表达变化。

**争议焦点：**现有证据不支持此模式，因 PACIFIC-2 研究显示同步治疗耐受性差且未改善生存。

### 晚期肺癌：寡转移治疗策略的革新

共识首次对寡转移分类提出明确定义，并推荐基于风险调整的放疗策略：定义：转移器官 ≤ 3 个、病灶 ≤ 5 个，分为初始寡转移、重复寡转移等 9 种亚型。

治疗时序：无症状患者优先系统治疗，有症状病灶需尽早局部处理；推荐 SBRT 联合免疫治疗，BED10 需 > 75 Gy 以实现持久控制。

### 小细胞肺癌：免疫巩固治疗成新标准

局限期小细胞肺癌 (LS-SCLC) 的放免联合模式取得突破。ADRIATIC 研究：度伐利尤单抗巩固治疗使中位 OS 延长至 55.9 个

月 (33.4 个月)，且安全性可控。广泛期 SCLC：胸部放疗联合免疫治疗在化疗诱导或维持阶段介入，可延长生存，但需谨慎评估剂量。

### 安全管理：聚焦肺炎与心脏毒性

共识强调放疗联合免疫治疗需警惕重叠毒性，并提出鉴别策略。放射性肺炎与免疫性肺炎：影像鉴别：放射性肺炎局限于照

射野，免疫性肺炎多为弥漫性病变。处理原则要求，≥ 2 级肺炎需暂停免疫治疗并启动糖皮质激素治疗。

### 争议与展望：个体化治疗仍是核心

共识提出多项待解问题，如免疫治疗再挑战：3 ~ 4 级心脏毒性患者是否重启免疫治疗尚无

定论。生物标志物探索：ctDNA 动态监测或可预测早期肺癌复发风险。

专家  
点评

新共识的发布，标志着我国肺癌治疗进入精准联合时代。未来需进一步通过真实世界研究和 III 期临床试验，优化人群筛选策略，平衡疗效与安全性，最终实现患者长期生存的目标。



扫一扫  
关联阅读全文