



## · 专家述评 ·



徐兵河，中国工程院院士，主任医师，北京协和医学院长聘教授，博士研究生导师，教学名师。现任先进医用材料与医疗器械全国重点实验室主任，国家新药（抗肿瘤）临床研究中心主任，乳腺癌创新药物研发与转化研究北京市重点实验室主任，中国医学科学院、北京协和医学院学术委员会副主任委员。兼任中国抗癌协会标准建设委员会执行主任、肿瘤内科专业委员会、乳腺癌专业委员会、肿瘤药物临床研究专业委员会名誉主任委员，北京肿瘤学会和北京乳腺病防治学会理事长。曾任中国医学科学院肿瘤医院内科主任。长期致力于恶性肿瘤，特别是乳腺癌的临床诊疗、科研、医工交叉研究及抗肿瘤新药研发。率领团队建立了国际一流的抗肿瘤药物临床试验基地，作为PI，牵头新药临床试验多达100余项，

促使多个创新药物获批上市。主持制订了40多个乳腺癌及药物治疗规范、指南、标准和共识，并参与或执笔早期和晚期乳腺癌国际诊疗指南的制订。以第一完成人获国家科技进步奖二等奖、全国创新争先奖、何梁何利基金科学与技术进步奖，并获得北京市、教育部等科技奖励18项以及国家发明专利10余项。获“北京市先进科技工作者”、“首都十大健康卫士”、北京市“师德先锋”等荣誉称号。

## 2025年乳腺癌精准治疗的进展与展望

吴 微，尼露排·阿布都热黑依木，樊 英，徐兵河

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤内科，北京 100021

**[摘要]** 乳腺癌精准治疗正从基于分子分型的“分类治疗”阶段，迈向由多层次生物标志物驱动的“个体化全程管理”新纪元。在人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌领域，以抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 和小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 为代表的药物研发持续推动治疗革新。尽管疗效显著，复杂的耐药机制仍是核心挑战，未来需依赖新型ADC、双特异性抗体及创新联合策略实现突破。激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性/HER2阴性乳腺癌已全面步入“靶向+”时代，CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗成为晚期乳腺癌一线标准治疗方案。针对CDK4/6抑制剂耐药，磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导通路抑制剂、新型口服选择性雌激素受体下调剂 (selective estrogen receptor degrader, SERD)，以及针对HER2低表达与滋养层细胞表面抗原-2 (trophoblast cell surface antigen-2, TROP-2) 的ADC，为后续治疗提供了精准且多样的选择。三阴性乳腺癌则因免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 及新型抗HER2及TROP-2 ADC的成功应用，从根本上走出了“无靶可治”的困境。不同机制药物的创新联合策略展现出突破现有治疗限制的潜力，为患者带来新希望。乳腺癌精准治疗将深度融合分子分型细化、液体活检动态监测、人工智能与多组学分析、数字医疗工具及慢性病管理模式，逐步构建覆盖全周期、高度个体化的健康管理体系。通过持续提升创新药物可及性、建设互通共享的数据平台、并深化多学科协作，必将进一步推动精准诊疗实践的优化与普及。本文系统综述乳腺癌领域当前精准治疗的研究进展并展望未来的发展趋势。

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费资助(2025-LYZX-D-A02)；四大慢病重大专项资助(2025ZD0552500)。

利益冲突：所有作者均声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：吴 微，尼露排·阿布都热黑依木，樊 英，等. 2025年乳腺癌精准治疗的进展与展望[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(2): 110-120.

CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

**Funding:** National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-LYZX-D-A02); Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2025ZD0552500).

**Conflicts of interest:** authors all declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** WU W, ABUDUREHEIYIMU N, FAN Y, et al. Precision medicine in breast cancer in 2025: advances and future directions [J]. Chin Oncol, 2026, 36(2): 110-120.

**CC license:** CC BY-NC-ND 4.0.

[关键词] 乳腺癌; 精准治疗; 分子分型; 联合治疗; 生物标志物; 个体化治疗

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.02.003

**Precision medicine in breast cancer in 2025: advances and future directions** WU Wei, ABUDUREHEIYIMU Nilupai, FAN Ying, XU Binghe (Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Correspondence to: XU Binghe E-mail: xubinghe@medmail.com.cn

[Abstract] Precision treatment in breast cancer is transitioning from a phase of classification-based therapy based on molecular subtypes to a new era of biomarker-driven individualized management. In the realm of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer, antibody-drug conjugates (ADCs) and small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) continue to drive therapeutic innovation. Despite their remarkable efficacy, the complex mechanisms of drug resistance remain a central challenge. Future progress is expected to rely on novel ADCs, bispecific antibodies, and innovative combination strategies. For hormone receptor (HR)-positive/HER2-negative breast cancer, treatment has fully entered the “targeted-plus” era, with CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy established as the first-line standard for advanced disease. To address resistance to CDK4/6 inhibitors, targeted options include inhibitors of the phosphoinositide3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, novel oral selective estrogen receptor degraders (SERDs), as well as novel ADCs, offering diverse and precise therapeutic alternatives. Triple-negative breast cancer has moved beyond the “untargetable” dilemma, thanks to the successful introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and novel anti-HER2 and trophoblast cell surface antigen-2 (TROP-2) ADCs. Innovative combination strategies involving drugs with different mechanisms of action demonstrate the potential to overcome current therapeutic limitations, bringing new hope to patients. Precision medicine in breast cancer is evolving toward a more integrated paradigm that incorporates refined molecular subtyping, dynamic liquid biopsy monitoring, artificial intelligence-enhanced multi-omics analytics, digital health technologies, and chronic disease management frameworks. This convergence will facilitate the establishment of a holistic, highly individualized health management system. Through ongoing improvements in the accessibility of innovative therapeutics, the development of interoperable data platforms, and enhanced multidisciplinary collaboration-collectively accelerating the optimization and broader implementation of precision oncology in clinical practice. This review systematically summarizes the current advances and future directions in this field.

[Key words] Breast cancer; Precision treatment; Molecular subtype; Combination therapy; Biomarker; Individualized treatment

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,也是导致癌症相关死亡的主要原因之一。2022年全球癌症统计数据显示,乳腺癌年新发病例约229.6万例,死亡病例约66.6万例<sup>[1]</sup>。在中国,乳腺癌发病率呈持续上升趋势,2022年新发病例约35.7万例,死亡约7.5万例。尽管患者5年生存率在逐年提高,但相比发达国家仍存在一定差距<sup>[2]</sup>。

日益加重的疾病负担推动了乳腺癌治疗模式的深刻转型。21世纪初,Perou等学者<sup>[3]</sup>提出的乳腺癌分子分型理论,首次将生物学特征与临床治疗策略系统结合,标志着乳腺癌治疗从传统以解剖分期和病理学类型为依据的“一刀切”模式,逐步过渡到基于分子特征的“分类治疗”精准医学阶段。随着对肿瘤基因组学、肿瘤微环境以及耐药机制认识的不断深入,靶向药物、免疫治疗以及抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)等新型治疗手段迅速发展,乳腺癌精准治疗进一步迈向“个体化治疗”的新时期。

本文系统综述当前乳腺癌精准治疗的研究进展,围绕激素受体(hormone receptor, HR)阳性(HR<sup>+</sup>)/人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性(HER2<sup>-</sup>)、HER2阳性(HER2<sup>+</sup>)及三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)3种主要亚型,详细梳理生物标志物的演进、关键药物的研究进展、耐药问题及其应对策略。同时,结合人工智能、多组学整合和数字医疗等新兴技术,展望未来发展方向,并针对中国临床实践提出思考与建议,以为乳腺癌精准治疗进一步优化提供参考。

### 1 精准诊疗基石: 分子分型与生物标志物演进

乳腺癌精准治疗的发展建立在对疾病内在异质性的科学认识之上。2000年,Perou等<sup>[3]</sup>学者通过基因表达谱分析,首次提出乳腺癌“固有亚型”的概念,将其划分为管腔型、HER2过表达型、基底样型及正常乳腺样型。该研究系统阐述了乳腺癌的分子异质性,也为后续分型体系的演

进及精准治疗策略奠定了基础。PAM50与METABRIC分型进一步细化分类标准<sup>[4-5]</sup>。2011年St. Gallen国际乳腺癌会议确立了以雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2及Ki-67增殖指数为基础的临床实用分型体系<sup>[6]</sup>。基于免疫组织化学与荧光原位杂交检测的简化分型——即HR<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup>型、HER2<sup>+</sup>型、TNBC, 因临床可操作性强, 迅速成为指导治疗决策与临床试验设计的核心框架。然而, 随着新治疗靶点的涌现及耐药机制的逐步阐明, 传统“三分法”已难以满足日益增长的个体化治疗需求。

当前, 肿瘤生物标志物的定义与范畴持续扩展, 从传统的组织蛋白表达深入到基因突变、基因表达谱及循环肿瘤标志物层面, 逐步形成一个多层次、动态演进的综合评估体系。

### 1.1 早期乳腺癌的精准辅助决策: 从临床病理学诊断到多基因表达谱检测

多基因表达谱检测已发展为HR<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup>患者实现个体化治疗的关键工具<sup>[7-8]</sup>。21基因复发评分通过分析21个与肿瘤生物学行为相关的基因, 将患者分为低、中、高风险组。TAILORx研究显示, 对于淋巴结阴性且复发评分(recurrence score, RS)为中危(11~25)的绝经后患者, 辅助化疗未能带来生存获益<sup>[9]</sup>。RxPONDER研究进一步发现, 对于1~3枚腋窝淋巴结阳性且RS≤25的患者, 化疗获益与绝经状态相关: 绝经前患者获益明确, 而绝经后患者则未能获益<sup>[10]</sup>。70基因检测采用高风险与低风险的二分法。MINDACT研究证实, 对于临床高风险但基因组低风险的患者, 豁免化疗对生存结局未产生负面影响<sup>[11-12]</sup>。长期随访数据进一步识别出“基因极低风险”亚组, 该人群即使未接受辅助化疗, 仍表现出良好的长期预后<sup>[13]</sup>。这些研究确立了多基因检测在精准筛选化疗获益人群、避免过度治疗中的重要价值。虽然临床指南已推荐将多基因检测纳入决策流程, 但在国内的临床实践中, 检测工具的标准化与流程的规范化仍是亟待推进的重要方向。

### 1.2 经典与新兴靶点的持续精细化

经典生物标志物的界定持续精细化。以HER2为例, 其定义已从传统的阳性/阴性二元划分, 演变为包含“HER2低表达”及“HER2超低表达”的连续谱系。这一转变主要受到ADC临床试验的成功及其显著疗效的推动, 例如德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)在

HER2低表达及超低表达人群中表现出的显著获益<sup>[14-15]</sup>, 已重塑HER2靶向治疗的格局。

生物标志物的研究已深入基因突变层面。*ESR1*基因的激活突变是HR<sup>+</sup>晚期乳腺癌患者在接受芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗后产生获得性耐药的关键机制之一<sup>[16-18]</sup>, 基于此开发的新一代口服选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor degrader, SERD)在*ESR1*突变人群中显示出明确疗效<sup>[19-21]</sup>。*BRCAl/2*基因胚系突变不仅是遗传风险评估的重要指标, 更是指导PARP抑制剂临床应用的有效预测标志物<sup>[22]</sup>。细胞内信号转导通路的关键基因改变也成为重要的伴随诊断标志物。*PIK3CA/AKT1/PTEN*等基因改变导致的磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号转导通路异常激活, 是内分泌治疗耐药的常见机制<sup>[23]</sup>, 相关信号转导通路抑制剂(如阿培利司、卡匹色替、伊那利塞)已成为对应人群的精准治疗选择<sup>[24-25]</sup>。同时, 针对滋养层细胞表面抗原-2(trophoblast cell surface antigen-2, TROP-2)等新兴靶点的ADC药物研发, 为精准治疗提供了更广泛的选择<sup>[26-27]</sup>。

在免疫治疗领域, 程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达水平是预测TNBC患者能否从检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合化疗中获益的主要指标<sup>[28-29]</sup>。为应对TNBC的高度异质性, 基于多组学数据的分子分型研究(如“复旦分型”)正在深入, 旨在依据内在生物学特征匹配更精准的治疗策略<sup>[30]</sup>。

### 1.3 液体活检与动态监测

液体活检技术正成为组织活检的重要补充, 推动乳腺癌管理进入基于血液的动态监测新时代。该技术主要通过分析循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等新型生物标志物, 可实现对肿瘤分子特征的持续追踪<sup>[31]</sup>。在早期患者中, 术后ctDNA检测可作为微小残留病灶的标志, 较影像学平均提前10.5个月提示复发风险, 为抢先干预创造机会<sup>[32]</sup>。对于晚期患者, ctDNA动态监测能够实时发现*ESR1*、*PIK3CA*等耐药性基因突变, 实现“分子进展”的早期识别<sup>[31, 33]</sup>。PADA-1研究和SERENA-6研究证实, 在ctDNA监测提示*ESR1*突变而影像学

尚未显示疾病进展时调整治疗方案，可显著改善患者生存，初步建立了“监测-干预”的临床新模式<sup>[33-35]</sup>。然而，该模式仍需克服检测标准化、成本控制以及前瞻性临床证据积累等关键挑战。

综上，融合了分子分型、多基因表达谱、动态液体活检及基因突变图谱的综合生物标志物体系，正构成引导乳腺癌从早期辅助治疗到晚期全程管理的动态导航图，持续推动临床诊疗向更高层次的个体化与精准化方向迈进。

## 2 HER2阳性乳腺癌：靶向治疗的持续革新与挑战

### 2.1 靶向治疗里程碑事件与最新进展

自1998年首个靶向HER2的单克隆抗体曲妥珠单抗获批以来，HER2阳性乳腺癌的治疗格局经历了系统性演变，形成了以单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）以及ADC为主的三大支柱。一线治疗方面，从曲妥珠单抗单药到曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶向方案，疗效显著提升，CLEOPATRA研究为此提供了关键证据<sup>[36]</sup>。国产TKI吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛（“PyHT方案”）在PHILA研究中表现出卓越疗效，中位无进展生存期（median progression-free survival, mPFS）达24.3个月[安慰剂组10.4个月，风险比（hazard ratio, HR）=0.41]，确立了适合中国人群的一线治疗新标准<sup>[37]</sup>。近期公布的DESTINY-Breast09研究中期分析显示，T-DXd联合帕妥珠单抗，相较于标准THP方案可降低44%的疾病进展风险，并将mPFS延长13.8个月（40.7个月 vs 26.9个月），有望重塑一线治疗格局<sup>[38]</sup>。维持治疗方面，HER2CLIMB-05研究证实，在一线诱导治疗缓解后采用图卡替尼联合双靶维持治疗可进一步延长mPFS，为长期疾病控制提供了新的路径<sup>[39]</sup>。

随着ADC药物的问世，二线治疗领域已发生根本性变革。首个获批的HER2靶向ADC药物T-DM1开启了此类药物治疗的新时代<sup>[40]</sup>。新一代ADC药物T-DXd在DESTINY-Breast03研究中表现更为突出，与T-DM1相比，其客观缓解率（objective response rate, ORR）达78.9%，mPFS延长至29个月（HR=0.33），中位总生存期（median overall survival, mOS）延长近14个月（56.4个月 vs 42.7个月，HR=0.73）<sup>[41]</sup>，由此确立了其二线标准治疗地位。此外，PHOEBE研究证实吡咯替尼联合卡培他滨的疗效显著优于拉帕替尼方案，成为二线治疗重要选择<sup>[42-43]</sup>。新型

ADC瑞康曲妥珠单抗（SHR-A1811）在Ⅲ期临床研究中也得到了显著优于对照组的mPFS和ORR数据<sup>[44]</sup>。随着更多ADC药物（如博度曲妥珠单抗、马吉妥昔单抗等）<sup>[45-46]</sup>及多种小分子TKI（如拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼和图卡替尼等）<sup>[42, 47-49]</sup>的相继问世，后线治疗选择日益丰富。

### 2.2 耐药机制与未来方向

尽管HER2靶向治疗药物已取得显著进展，耐药性仍是临床面临的核心挑战。其机制呈现多层次复杂性，主要可归纳为3类：①靶点表达与结构异常，包括HER2表达水平的异质性改变、下降或丢失<sup>[50-52]</sup>，以及结构变异如缺乏曲妥珠单抗结合位点的截短体p95HER2<sup>[53]</sup>，或存在影响结合与内化的剪切变异体HER2Δ16<sup>[54]</sup>，这些改变直接影响靶向药物的结合效率。ERBB2基因在激酶结构域的突变也被证实可介导耐药<sup>[55]</sup>。②旁路/下游信号转导通路的代偿性激活。在HR<sup>+</sup>/HER2亚型中，常见雌激素受体信号转导通路的代偿性上调<sup>[56-57]</sup>。同时，下游关键信号转导通路如PI3K/AKT/mTOR和RAS/MAPK的持续激活，使肿瘤细胞能够绕过对HER2信号转导通路依赖，维持生存与增殖信号<sup>[58-60]</sup>。③肿瘤微环境的动态演变。肿瘤微环境的改变尤其是免疫逃逸机制的增强，通过下调抗原呈递或上调免疫检查点分子表达，显著削弱抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用等免疫效应，从而降低抗体类药物的疗效<sup>[60]</sup>。对于新一代ADC，耐药机制更为复杂多元。除上述机制外，还涉及HER2-ADC复合物的内吞及溶酶体运输障碍、溶酶体功能缺陷导致细胞毒性载荷释放不足，以及药物外排泵活性增强等<sup>[60-62]</sup>。深入阐明这些耐药机制，对于开发新型逆转耐药策略、优化治疗方案及推动个体化精准治疗具有重要意义。

为克服耐药，未来研究将聚焦于多个维度：

①开发新型ADC：通过优化抗体结构、改进连接子稳定性或筛选新型细胞毒性载荷，提升药物疗效、降低不良反应的发生率，并克服现有耐药问题；②探索双特异性抗体：通过同时靶向HER2分子的不同表位，或协同靶向HER2与免疫细胞表面分子，增强抗肿瘤活性与免疫应答；③创新联合治疗策略：将ADC与TKI、ICI或其他信号转导通路抑制剂相结合，可同时阻断多个逃逸通路，相关临床试验（如伊那利塞+PHESGO、吉雷司群+PHESGO）正在进行；④推动精准化患者分层：借助基因组学、转录组学

等高通量技术, 深入解析对现有治疗“显著缓解”与“原发耐药”患者的分子特征, 构建预测性生物标志物体系, 从而在治疗前更精准地识别潜在获益人群<sup>[60, 63-64]</sup>。

### 3 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌: 内分泌治疗的“靶向+”时代

#### 3.1 内分泌治疗演进

HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌占全部乳腺癌的60%~70%, 是发病率最高的亚型<sup>[65]</sup>。该亚型的治疗模式已从传统的内分泌单药治疗, 全面迈入内分泌联合靶向治疗的“靶向+”时代。CDK4/6抑制剂(包括哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利和达尔西利等)联合AI或氟维司群的方案已成为晚期一线治疗标准<sup>[66]</sup>。多项Ⅲ期临床研究证实, 联合治疗方案可将疾病进展风险降低约50%, 并将mPFS延长至2年以上<sup>[67-69]</sup>。RIGHT Choice研究进一步挑战了“内脏危象患者应首选化疗”的传统治疗理念, 研究证实对于伴有内脏危象的患者, 瑞波西利联合内分泌治疗较化疗可显著延长患者的mPFS(24.0个月 vs 12.8个月)<sup>[70]</sup>, 为这类危重患者提供了去化疗的安全优选选择。

#### 3.2 后CDK4/6抑制剂时代的耐药挑战与精准治疗策略

尽管CDK4/6抑制剂联合治疗显著改善了预后, 但绝大多数患者最终会产生耐药<sup>[71]</sup>。研究表明, 治疗进展后继续采用单药内分泌治疗的mPFS仅为3~5个月<sup>[19, 66, 72]</sup>; 而跨线继续使用CDK4/6抑制剂治疗的mPFS在5~6个月<sup>[73-74]</sup>。因此, 应对CDK4/6抑制剂耐药已成为当前临床研究的重要挑战。针对其耐药机制, 精准治疗主要围绕以下方向展开: ① 靶向PI3K/AKT/mTOR信号转导通路; ② 新型内分泌治疗药物; ③ ADC。

PI3K/AKT/mTOR信号转导通路的异常激活是约60%的HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌患者产生耐药的关键机制<sup>[23]</sup>。目前, mTOR抑制剂依维莫司及PI3K $\alpha$ 特异性抑制剂阿培利司已获批用于相关突变患者<sup>[24, 72]</sup>。CAPItello-291研究显示, AKT抑制剂卡匹色替联合氟维司群在整体人群及PIK3CA/AKT1/PTEN信号转导通路改变的人群中均可显著改善PFS, 为广泛耐药患者提供了重要的治疗选择<sup>[25]</sup>。INAVO120研究进一步证实, 新一代高选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂伊那利塞联合哌柏西利和氟维司群在疗效与安全性方面均优于对照组, 其mPFS达17.2个月(对照组为7.3个月, HR=0.42), mOS达34.0个月(对照组为27.0个月, HR=0.67)<sup>[75-76]</sup>。伊那利塞已于2025年在中

国获批, 该联合方案被纳入内分泌治疗耐药、PIK3CA突变的HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>局部晚期或转移性乳腺癌一线治疗推荐。

针对ESR1突变导致的耐药, 新型口服SERD显示出明确的治疗价值<sup>[19-21]</sup>。EMERALD研究表明, 艾拉司群在ESR1突变患者中mPFS显著优于标准治疗。在既往CDK4/6抑制剂治疗超过12个月的患者中疗效更为突出, mPFS达8.6个月(对照组为1.9个月)<sup>[19]</sup>。SERENA-2研究显示, 卡米司群在整体人群及ESR1突变亚组中均优于氟维司群<sup>[20]</sup>。SERENA-6研究进一步证实, 对于一线治疗中出现ESR1突变的患者, 换用卡米司群联合CDK4/6抑制剂可显著延长mPFS<sup>[35]</sup>。正在进行的EMBER-3研究初步数据提示, 伊鲁司群与阿贝西利联合治疗较单药治疗可延长mPFS(10.9个月 vs 5.5个月), 展现出联合治疗的增效潜力<sup>[21]</sup>。此外, 基于蛋白降解靶向嵌合体技术开发的ER降解剂vepedegestrant(ARV-471)显示出良好的受体降解活性<sup>[77]</sup>, VERITAC-2研究首次验证了该技术在CDK4/6抑制剂治疗进展且伴ESR1突变的晚期乳腺癌人群中的临床应用价值, ARV-471展现出显著PFS优势及良好安全性<sup>[78]</sup>。其与哌柏西利联合应用的VERITAC-3研究正在开展, 有望为临床提供新的治疗选择。未来, 更多新型内分泌治疗药物的关键临床试验结果值得期待, Afureaertib、伊那利塞(INAVO121研究)、卡米司群联合卡匹色替(SERENA-8研究)以及新型SERD药物D-0502的单药研究, 将为临床决策积累更多循证医学证据。

ADC重新定义了HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌的分层与治疗格局。60%~65%的晚期患者表现为HER2低表达, 另有20%~25%为HER2超低表达<sup>[79]</sup>, 这意味着超过80%传统分类中的HER2阴性患者可能从新型ADC治疗中获益。DESTINY-Breast04研究确立了T-DXd在HER2低表达晚期乳腺癌中的标准治疗地位。相比医师选择的化疗方案, T-DXd将mPFS从5.4个月显著延长至10.1个月(HR=0.51), 无论既往是否使用过CDK4/6抑制剂, 均观察到一致的临床获益<sup>[14]</sup>。DESTINY-Breast06研究进一步将获益人群拓展至HER2超低表达患者<sup>[15]</sup>。相比化疗, T-DXd将mPFS从8.1个月显著延长至13.2个月(HR=0.62)<sup>[15]</sup>。这两项研究成功将传统上被归类为HER2阴性的庞大人群进行了有效细分, 为绝大多数患者提供了全新的高效治疗选择。同时, TROP-2作为另一重要靶点, 在约80%的乳腺癌中呈高表达<sup>[80]</sup>。

戈沙妥珠单抗 (SG) 是全球首个改变临床实践的新型 TROP-2 ADC 药物, 在 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 晚期内分泌治疗耐药患者中显示出明确疗效<sup>[26, 81]</sup>。TROPION-Breast01 研究显示, TROP-2 ADC 药物 Dato-DXd 在经治患者中较化疗可显著改善 mPFS (6.9 个月 vs 4.5 个月), 且 ≥3 级治疗相关不良事件发生率更低, 为内分泌治疗耐药患者提供了另一种高效且耐受性更佳的选择<sup>[27]</sup>。

未来, HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 晚期乳腺癌的治疗决策将趋向高度精细化与个体化。临床决策需综合评估患者治疗史, 特别是 CDK4/6 抑制剂的使用情况, 并结合 *ESR1* 突变、*PI3K* 信号转导通路改变、HER2 表达水平及 TROP-2 表达等多维度生物标志物。治疗策略的核心在于依据患者独特的分子特征, 在新型内分泌治疗药物、通路抑制剂及不同机制的 ADC 之间进行精准地排序与组合。构建基于个体分子特征的精准治疗路径, 将是实现最佳生存获益与生活质量改善的关键。

#### 4 TNBC: 从“无靶可治”到“靶向突破”

##### 4.1 免疫治疗与 ADC 引领的精准突破

TNBC 因缺乏明确的治疗靶点与高度异质性, 长期以来主要依赖化疗, 疗效有限且患者预后较差。近年来, 以 ADC 为核心的靶向治疗和免疫治疗的突破, 正深刻改变临床治疗格局。

免疫治疗为部分患者带来了历史性突破。对于肿瘤细胞或免疫细胞表达 PD-L1 的晚期 TNBC 患者 (综合阳性评分 CPS ≥ 10, 约占晚期 TNBC 的 40%)<sup>[82]</sup>, 基于 KEYNOTE-355、IMpassion130 和 TORCHLIGHT 等关键 III 期临床研究<sup>[28-29, 83]</sup> 的结果, 以帕博利珠单抗、阿替利珠单抗以及特瑞普利单抗为代表的 ICI 联合化疗已成为一线治疗的新标准, 可显著延长 PD-L1 阳性患者的 PFS 和 OS<sup>[28-29, 83]</sup>。尽管免疫治疗标志着该领域进入新阶段, 其获益目前仍限于经过生物标志物筛选的人群。

ADC 的发展则为 TNBC 开辟了全新治疗路径。尽管传统上定义为 HER2 阴性, 30%~50% 的 TNBC 患者实际表现为 HER2 低表达<sup>[84]</sup>。DESTINY-Breast04 研究的亚组分析显示, T-DXd 在该人群中仍可带来显著生存获益: mPFS 达 8.5 个月 (化疗组为 2.9 个月, HR=0.46), mOS 达 18.2 个月 (化疗组为 8.3 个月, HR=0.48)<sup>[14]</sup>, 突破了 HER2 靶向治疗仅限于 HER2 阳性乳腺癌的传统认知。TROP-2 ADC 在 TNBC 治疗中取得更为核心的突破。TROP-2 在绝大多数 TNBC 中高表达<sup>[80]</sup>, 使其成为理想治疗靶点。基于全球

ASCENT 研究及其中国桥接研究 EVER-132-001<sup>[80-81]</sup> 临床试验的结果, SG 已成为至少接受过两种系统治疗的转移性 TNBC 的标准后线治疗选择。芦康沙妥珠单抗 (SKB264) 在 OptiTROP-Breast01 研究中也显示出显著疗效, 经治患者的 mPFS 从 2.5 个月延长至 6.7 个月 (HR=0.32)<sup>[85]</sup>。在一线治疗领域, Dato-DXd 同样取得重要进展。TROPION-Breast02 研究表明, 对于不适合接受免疫治疗的晚期 TNBC 患者, Dato-DXd 相比化疗可显著延长 mPFS (10.8 个月 vs 5.6 个月, HR=0.57) 并改善 mOS (23.7 个月 vs 18.7 个月, HR=0.79), 且具有良好的安全性<sup>[86]</sup>。ASCENT-03 研究初步结果也证实, SG 一线治疗较化疗可改善 mPFS 且安全性可控<sup>[87]</sup>。这有望为不适合接受免疫治疗的人群建立一线治疗新标准。

##### 4.2 ADC 与 ICI 联合应用展现的潜力

值得关注的是, ADC 与 ICI 的联合应用展现出突破现有治疗限制的潜力。I b/II 期 BEGONIA 研究显示, Dato-DXd 联合度伐利尤单抗一线治疗晚期 TNBC, 无论 PD-L1 表达水平如何, ORR 达 79%, mPFS 达 14.0 个月<sup>[88]</sup>, 提示该方案可能克服 PD-L1 表达对免疫治疗效果的限制。基于此, III 期 TROPION-Breast05 研究正在 PD-L1 阳性患者中, 比较该联合方案与现有标准治疗的疗效, 其结果有望进一步改变一线治疗格局<sup>[89]</sup>。此外, ASCENT-04 研究表明, SG 联合免疫治疗方案可较化疗联合免疫治疗方案进一步延长 mPFS (11.2 个月 vs 7.8 个月, HR=0.65)<sup>[90]</sup>。同时研究进一步将 PD-L1 阳性阈值扩展至 CPS ≥ 1, 以进一步探索 TROP-2 ADC 联合免疫治疗方案获益人群的治疗边界<sup>[90]</sup>。ADC 的靶点研究也在持续扩展。除上述靶点外, 针对 LIV-1、Nectin-4、HER3 等分子的 ADC 正处于探索阶段, 有望为耐药患者提供新的选择<sup>[91-93]</sup>。

尽管取得显著进展, TNBC 的高度异质性仍是重要挑战。基于多组学的分子分型研究正在深入发展。例如“复旦分型”将 TNBC 进一步划分为不同亚型, 旨在根据肿瘤生物学特征匹配精准治疗策略<sup>[30]</sup>。这些不断演进的生物标志物体系, 正共同推动 TNBC 治疗向更高层次的精准化发展。

#### 5 未来展望: 多维融合驱动的全周期精准管理

随着治疗策略的不断丰富与复杂化, 乳腺癌精准治疗的未来发展将依托于多维度技术的创新与医疗模式的系统融合。

### 5.1 分子分型的完善与靶点扩展

分子分型体系不断完善, 如国内学者建立的“复旦分型”和国际上提出的 TNBC 六分型<sup>[30, 94]</sup>, 持续推动治疗策略的精细化。未来研究在深化 HER2、ER 等经典靶点的同时, 将进一步探索 *BRCA1/2*、*PIK3CA*、*ESR1* 等基因变异及其他潜在生物标志物在不同亚型中的作用及其机制, 为精准治疗提供更多靶向依据。

### 5.2 动态监测与液体活检

液体活检技术正推动乳腺癌管理从依赖单次组织活检转向动态监测模式。通过分析 CTC、ctDNA、循环游离 RNA 和外泌体等生物标志物<sup>[31]</sup>, 可实现治疗反应的早期评估、微小残留病灶的动态监测与耐药突变的实时识别, 促进个体化全程管理。

### 5.3 人工智能与多组学整合

人工智能在药物研发与临床诊疗中发挥日益重要的作用, 包括加速新靶点识别、优化药物设计及整合多维度组学数据构建预后模型<sup>[95]</sup>。适应性临床试验平台如 I-SPY2, 通过动态生物标志物引导的患者筛选机制, 显著提高了新药研发的效率与临床试验的成功率<sup>[96-97]</sup>。

### 5.4 数字医疗与全周期健康管理

数字医疗工具(如移动应用、可穿戴设备及远程健康平台)的应用, 使对患者治疗反应、症状及生活质量的持续追踪成为可能, 推动诊疗模式从“以疾病为核心”向“以患者整体健康为核心”转变。生物技术与信息技术的融合有助于打破数据壁垒, 为乳腺癌精准诊疗提供系统性支持。

### 5.5 慢性病管理模式的构建

随着患者生存期显著延长, 乳腺癌管理模式正逐步向慢性病管理转变。未来需在多学科协作基础上, 建立覆盖心血管健康、骨骼状态、内分泌平衡及心理健康等方面的全方位、全周期健康管理, 以全面提升患者长期生活质量与整体预后。

## 6 结 论

乳腺癌精准治疗正从基于分型的分类治疗迈向高度个体化的诊疗阶段。然而, 耐药机制复杂、药物可及性不均及多组学数据转化困难仍是当前主要挑战。中国未来应聚焦于: ① 开展针对中国人群特征的原创研究, 完善本土化分子分型体系; ② 支持本土原研药物研发与临床应用; ③ 构建标准化、共享化的临床与多组学数据平台; ④ 依托数字技术深化多学科协作, 推广以患

者为中心的全周期健康管理。

随着多学科深度融合、数据安全共享与人工智能技术的协同发展, 乳腺癌精准治疗有望不断突破现有瓶颈, 最终为每位患者提供动态优化、个体化的全程管理方案, 在延长生存时间的同时, 全面提升其生活质量。

#### 第一作者:

吴微 (ORCID: 0000-0002-2123-7010), 博士研究生, 住院医师。

#### 通信作者:

徐兵河 (ORCID: 0000-0003-4195-337X), 中国工程院院士, 主任医师, 北京协和医学院长聘教授, 博士研究生导师, E-mail: xubinghe@medmail.com.cn。

#### 作者贡献声明:

吴微: 撰写并修改文章; 尼露排·阿布都热黑依木: 修改文章; 樊英: 审核并修改文章; 徐兵河: 审核并修改文章。

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] PEROU C M, SØRLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [4] PARKER J S, MULLINS M, CHEANG M C U, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1160-1167.
- [5] CURTIS C, SHAH S P, CHIN S F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2 000 breast tumours reveals novel subgroups [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 346-352.
- [6] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [7] BERTON GIACHETTI P P M, CARNEVALE SCHIANCA A, TRAPANI D, et al. Current controversies in the use of Oncotype DX in early breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 135: 102887.
- [8] NICOLINI A, FERRARI P, DUFFY M J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: past, present and future [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1): 56-73.
- [9] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 111-121.
- [10] KALINSKY K, BARLOW W E, GRALOW J R, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(25): 2336-2347.

- [11] PICCART M, VAN 'T VEER L J, PONCET C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 476-488.
- [12] CARDOSO F, VAN 'T VEER L J, BOGAERTS J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 717-729.
- [13] LOPES CARDOZO J M N, DRUKKER C A, RUTGERS E J T, et al. Outcome of patients with an ultralow-risk 70-gene signature in the MINDACT trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1335-1345.
- [14] MODI S, JACOT W, IWATA H, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(12): 4205-4213.
- [15] BARDIA A, HU X C, DENT R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2110-2122.
- [16] TOY W, SHEN Y, WON H, et al. *ESR1* ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1439-1445.
- [17] JESELSON R, YELENSKY R, BUCHWALTER G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- $\alpha$  mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1757-1767.
- [18] JESELSON R, BUCHWALTER G, DE ANGELIS C, et al. *ESR1* mutations: a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 573-583.
- [19] BIDARD F C, KAKLAMANI V G, NEVEN P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28): 3246-3256.
- [20] OLIVEIRA M, POMINCHUK D, NOWECKI Z, et al. Camizestrant, a next-generation oral SERD, versus fulvestrant in post-menopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (SERENA-2): a multi-dose, open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(11): 1424-1439.
- [21] JHAVERI K L, NEVEN P, CASALNUOVO M L, et al. Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer: updated efficacy results from the phase III EMBER-3 trial [J]. *Ann Oncol*, 2025: S0923-S7534(25)06289-1.
- [22] GEYER C E Jr, GARBER J E, GELBER R D, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1250-1268.
- [23] BROWNE I M, ANDRÉ F, CHANDARLAPATY S, et al. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(4): e139-e151.
- [24] ANDRÉ F, CIRUELOS E M, JURIC D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1 [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 208-217.
- [25] TURNER N C, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2058-2070.
- [26] RUGO H S, BARDIA A, MARMÉ F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1423-1433.
- [27] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01 [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 285-296.
- [28] CORTES J, CESCO D W, RUGO H S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1817-1828.
- [29] MILES D, GLIGOROV J, ANDRÉ F, et al. Primary results from IMPassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 994-1004.
- [30] JIANG Y Z, MA D, SUO C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440.e5.
- [31] MA L W, GUO H L, ZHAO Y X, et al. Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 336.
- [32] SHAW J A, PAGE K, WREN E, et al. Serial postoperative circulating tumor DNA assessment has strong prognostic value during long-term follow-up in patients with breast cancer [J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2300456.
- [33] BIDARD F C, HARDY-BESSARD A C, DALENC F, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising *ESR1* mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(11): 1367-1377.
- [34] BIDARD F C, HARDY-BESSARD A C, DALENC F, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising *ESR1* mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(11): 1367-1377.
- [35] BIDARD F C, MAYER E L, PARK Y H, et al. First-line camizestrant for emerging *ESR1*-mutated advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(6): 569-580.
- [36] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530.

- [37] MA F, YAN M, LI W, et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2023, 383: e076065.
- [38] TOLANEY S M, JIANG Z F, ZHANG Q Y, et al. Trastuzumab deruxtecan plus pertuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2508668.
- [39] DIERAS V, CURIGLIANO G, MARTIN M, et al. HER2CLIMB-05: a phase III study of tucatinib versus placebo in combination with trastuzumab and pertuzumab as first-line maintenance therapy for HER2<sup>+</sup> metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2025: JCO2502600.
- [40] DIÉRAS V, MILES D, VERMA S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 732-742.
- [41] SEOCK A H I M. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2 - positive metastatic breast cancer: final analysis from DESTINY-Breast03[C]. SABCS, 2025. Abstract PS5-01-30.
- [42] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351-360.
- [43] XU B H, YAN M, MA F, et al. Abstract GS3-02: Updated overall survival (OS) results from the phase 3 PHOEBE trial of pyrotinib versus lapatinib in combination with capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4\_Supplement): GS3-2-GS3-02.
- [44] SONG E, YAO H, LI H, et al. LBA19 SHR-A1811 versus pyrotinib plus capecitabine in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2<sup>+</sup>) advanced/metastatic breast cancer (BC): a multicenter, open-label, randomized, phase III study (HORIZON-Breast01)[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1564-S1565.
- [45] RUGO H S, IM S A, CARDOSO F, et al. Margetuximab versus trastuzumab in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (SOPHIA): final overall survival results from a randomized phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 198-205.
- [46] HU X, ZHANG J, OUYANG Q, et al. LBA24 Trastuzumab botidotin vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer: results from a randomized phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1569.
- [47] GEYER C E, FORSTER J, LINDQUIST D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [J]. *Advances Breast Cancer*, 2008, 5(2): 45.
- [48] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG Y H, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149.
- [49] MURTHY R K, LOI S, OKINES A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 597-609.
- [50] BON G, PIZZUTI L, LAQUINTANA V, et al. Loss of HER2 and decreased T-DM1 efficacy in HER2 positive advanced breast cancer treated with dual HER2 blockade: the SePHER Study [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 279.
- [51] AURILIO G, DISALVATORE D, PRUNERI G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 277-289.
- [52] VAN RAEMDONCK E, FLORIS G, BERTELOOT P, et al. Efficacy of anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer by discordance of HER2 expression between primary and metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(1): 183-194.
- [53] SCALTRITI M, ROJO F, OCAÑA A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(8): 628-638.
- [54] TURPIN J, LING C, CROSBY E J, et al. The ErbB2ΔEx16 splice variant is a major oncogenic driver in breast cancer that promotes a pro-metastatic tumor microenvironment [J]. *Oncogene*, 2016, 35(47): 6053-6064.
- [55] COCCO E, LOPEZ S, SANTIN A D, et al. Prevalence and role of *HER2* mutations in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199: 188-196.
- [56] ARPINO G, DE LA HABA RODRÍGUEZ J, FERRERO J M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and an aromatase inhibitor for HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer: PERTAIN final analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(8): 1468-1476.
- [57] WANG Y C, MORRISON G, GILLIHAN R, et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers: role of estrogen receptor and HER2 reactivation [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R121.
- [58] CHANDARLAPATY S, SAKR R A, GIRI D, et al. Frequent mutational activation of the PI3K-AKT pathway in trastuzumab-resistant breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6784-6791.
- [59] LOIBL S, MAJEWSKI I, GUARNERI V, et al. *PIK3CA* mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1519-1525.
- [60] SWAIN S M, SHASTRY M, HAMILTON E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 101-126.
- [61] MOHD SHARIAL M S N, CROWN J, HENNESSY B T. Overcoming resistance and restoring sensitivity to HER2-targeted therapies in breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3007-3016.
- [62] DÍAZ-RODRÍGUEZ E, GANDULLO-SÁNCHEZ L, OCAÑA A, et al. Novel ADCs and strategies to overcome resistance to anti-HER2 ADCs [J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 154.
- [63] OH D Y, BANG Y J. HER2-targeted therapies - a role beyond

- breast cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(1): 33–48.
- [64] WAKS A G, MARTÍNEZ-SÁEZ O, TARANTINO P, et al. Dual HER2 inhibition: mechanisms of synergy, patient selection, and resistance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(11): 818–832.
- [65] HUPPERT L A, GUMUSAY O, IDOSSA D, et al. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(5): 480–515.
- [66] MORRISON L, LOIBL S, TURNER N C. The CDK4/6 inhibitor revolution: a game-changing era for breast cancer treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 89–105.
- [67] TRIPATHY D, IM S A, COLLEONI M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904–915.
- [68] ZHANG P, ZHANG Q Y, TONG Z S, et al. Dapiciclib plus letrozole or anastrozole versus placebo plus letrozole or anastrozole as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (DAWNA-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): 646–657.
- [69] GOETZ M P, TOI M, HUOBER J, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup> advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(8): 718–727.
- [70] LU Y S, BIN MOHD MAHIDIN E I, AZIM H, et al. Final results of RIGHT choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23): 2812–2821.
- [71] ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ M, MALUMBRES M. Mechanisms of sensitivity and resistance to CDK4/6 inhibition[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 514–529.
- [72] PICCART M, HORTOBAGYI G N, CAMPONE M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2357–2362.
- [73] KALINSKY K, ACCORDINO M K, CHIUZAN C, et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(24): 4004–4013.
- [74] KALINSKY K, BIANCHINI G, HAMILTON E, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibition: results from the phase III postMONARCH trial[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(9): 1101–1112.
- [75] TURNER N C, IM S A, SAURA C, et al. Inavolisib-based therapy in *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(17): 1584–1596.
- [76] JHAVERI K L, IM S A, SAURA C, et al. Overall survival with inavolisib in *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(2): 151–161.
- [77] GOUGH S M, FLANAGAN J J, TEH J, et al. Oral estrogen receptor PROTAC vepdegestrant (ARV-471) is highly efficacious as monotherapy and in combination with CDK4/6 or PI3K/mTOR pathway inhibitors in preclinical ER<sup>+</sup> breast cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(16): 3549–3563.
- [78] CAMPONE M, DE LAURENTIIS M, JHAVERI K, et al. Vepdegestrant, a PROTAC estrogen receptor degrader, in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(6): 556–568.
- [79] MOUABBI J A, SINGAREEKA RAGHAVENDRA A, BASSETT R L Jr, et al. Survival outcomes in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer with low or No ERBB2 expression treated with targeted therapies plus endocrine therapy[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(5): e2313017.
- [80] HU Y X, ZHU Y X, QI D, et al. Trop2-targeted therapy in breast cancer[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 82.
- [81] XU B H, WANG S S, YAN M, et al. Sacituzumab govitecan in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3709–3716.
- [82] KEENAN T E, TOLANEY S M. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 479–489.
- [83] JIANG Z F, OUYANG Q C, SUN T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 249–256.
- [84] SCHETTINI F, CHIC N, BRASÓ -MARISTANY F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 1.
- [85] YIN Y M, FAN Y, OUYANG Q C, et al. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(6): 1969–1975.
- [86] DENT R A, SHAO Z, SCHMID P, et al. LBA21 First-line (1L) datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) for whom immunotherapy was not an option: Primary results from the randomised, phase III TROPION-Breast02 trial [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S1566–S1567.
- [87] CORTÉS J, PUNIE K, BARRIOS C, et al. Sacituzumab govitecan in untreated, advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(19): 1912–1925.
- [88] SCHMID P, WANG H C, LYNCE F, et al. 555MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment (tx) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): final results from the phase I b/II BEGONIA study [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36: S413–S414.
- [89] SCHMID P, OLIVEIRA M, O’ SHAUGHNESSY J, et al. TROPION-Breast05: a randomized phase III study of Dato-DXd with or without durvalumab versus chemotherapy plus pembrolizumab in patients with PD-L1-high locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359251327992.
- [90] TOLANEY S M, DE AZAMBUJA E, KALINSKY K, et al. Sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) vs

- chemotherapy (chemo) + pembro in previously untreated PD-L1-positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17\_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.17\_suppl.LBA1008.
- [91] CHALLITA-EID P M, SATPAYEV D, YANG P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 3003-3013.
- [92] PETERS S, LOI S, ANDRÉ F, et al. Antibody-drug conjugates in lung and breast cancer: current evidence and future directions—a position statement from the ETOP IBCSG Partners Foundation [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(7): 607-629.
- [93] RIZZO A, CUSMAI A, ACQUAFREDDA S, et al. Ladiratuzumab vedotin for metastatic triple negative cancer: preliminary results, key challenges, and clinical potential [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6): 495-498.
- [94] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [95] ZHANG J D, WU J J, ZHOU X S, et al. Recent advancements in artificial intelligence for breast cancer: image augmentation, segmentation, diagnosis, and prognosis approaches [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 96: 11-25.
- [96] HUPPERT L A, WOLF D, YAU C, et al. Pathologic complete response (pCR) rates for patients with HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> high-risk, early-stage breast cancer (EBC) by clinical and molecular features in the phase II I-SPY2 clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(2): 172-184.
- [97] SHATSKY R A, TRIVEDI M S, YAU C, et al. Datopotamab-deruxtecan plus durvalumab in early-stage breast cancer: the sequential multiple assignment randomized I-SPY2.2 phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3737-3747.
- (收稿日期: 2026-01-09 修回日期: 2026-02-09)  
(责任编辑: 王琳辉)

编者·作者·读者

## 更新公告:《中国癌症杂志》XML一体化数字出版平台全新改版上线

尊敬的各位审稿专家、作者、读者:

为适应数字化出版发展趋势,提高《中国癌症杂志》学术服务质量与工作效率,提升使用体验,《中国癌症杂志》对现有的投审稿系统、官方网站及XML数据出版服务进行全面升级,正式推出《中国癌症杂志》XML一体化数字出版平台。该平台已于2026年1月1日全新上线,围绕网站、投审稿、排版、出版等多个环节进行了系统性优化与创新,深度融合大数据、云计算及人工智能等技术,致力于为作者投稿、专家审稿、编辑办公提供更智能、高效、便捷的服务体验。

①新系统访问:从2026年1月1日起,所有作者投稿请通过新系统注册并上传稿件,原投稿系统将不再受理新投稿。官网地址不变:www.china-oncology.com。

②旧系统的稿件:新旧系统迁移期间,所有前期已受理且仍在流程中的稿件,编辑部将通过邮件与您保持联系,请密切关注E-mail通知。

如在系统登录和使用的过程中有任何疑问,请通过电话(021-64188274)或邮箱(E-mail:zgazzz@china-oncology.com)与我们联系。迁移期间给您带来不便,敬请谅解!

欢迎广大审稿专家、作者、读者访问《中国癌症杂志》全新的数字出版平台,体验更流畅的投审稿流程与内容服务,也竭诚欢迎国内外专家、学者不吝赐稿!

《中国癌症杂志》编辑部