

三阳性乳腺癌新辅助治疗研究现状

缪林芮, 涂刚*

重庆医科大学附属第一医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月15日

摘要

三阳性乳腺癌(TPBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2 (HER2)均呈阳性表达的乳腺癌亚型, 具有独特的肿瘤行为和治疗反应。本文系统叙述了TPBC新辅助治疗的研究进展, 尽管以蒽环类联合紫杉烷类为基础的化疗仍是标准骨架, 但其疗效受限于耐药性和毒副作用。抗HER2靶向治疗能够显著提高HER2阳性乳腺癌患者的病理完全缓解率(pCR), 新型抗体偶联药物(ADCs)在克服耐药和改善预后方面更是展现出突破性潜力。细胞周期依赖性激酶4/6 (CDK4/6)抑制剂为克服内分泌治疗耐药提供了新思路, 新型口服内分泌治疗药物如完全雌激素受体拮抗剂(CERAN)等的开发也为激素受体(HR)阳性表达的乳腺癌患者带来了新的治疗可能。当前, 多维度生物标志物分层治疗策略和液体活检等动态监测技术正推动TPBC新辅助治疗迈向精准化时代, 真实世界数据库的建立与完善将进一步提升治疗的实用性与安全性。

关键词

三阳性乳腺癌, 新辅助治疗, 精准医学

Research Progress on Neoadjuvant Systemic Therapy for Triple-Positive Breast Cancer

Linrui Miao, Gang Tu*

Department of Breast and Thyroid Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 15, 2026

Abstract

Triple-positive breast cancer (TPBC), defined by the co-expression of estrogen receptor (ER),

*通讯作者。

文章引用: 缪林芮, 涂刚. 三阳性乳腺癌新辅助治疗研究现状[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1114-1124.

DOI: 10.12677/acm.2026.1651910

progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), exhibits distinct tumor biology and therapeutic behavior. This review systematically summarizes the recent advances in neoadjuvant systemic therapy (NST) for TPBC. Although anthracyclines combined with taxanes remain the standard chemotherapy regimen, their efficacy is frequently limited by drug resistance and toxicity. Anti-HER2 targeted therapy can significantly improve pathological complete response (pCR) rates in HER2-positive breast cancer. Novel antibody-drug conjugates (ADCs) have demonstrated breakthrough potential in overcoming resistance and improving prognosis. Given the intracellular crosstalk between ER and HER2 signaling pathways, cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors offer a promising strategy to overcome endocrine therapy resistance. In parallel, the development of novel endocrine agents provides new therapeutic opportunities for patients with hormone receptor (HR)-positive disease. Currently, the integration of multi-dimensional biomarker-driven strategies and dynamic monitoring technologies are propelling neoadjuvant systemic therapy into an era of precision medicine. The establishment and refinement of real-world databases for TPBC patients will further enhance the applicability and safety of these therapeutic approaches.

Keywords

Triple-Positive Breast Cancer, Neoadjuvant Systemic Therapy, Precision Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

乳腺癌作为一种异质性疾病, 具有多种分子亚型和基因型特征, 不同的肿瘤生物标志物表达将会导致不同的肿瘤行为特征, 进一步导致治疗反应及远期预后的差异。目前对于乳腺癌的分子分型也已基本达成共识, 主要根据激素受体(HR)和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的表达状态将乳腺癌分为不同的亚型[1]。区分乳腺癌的分子亚型对个体化治疗方案的选择具有重大意义。

三阳性乳腺癌(TPBC)是以雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2 均呈阳性表达为特征的一种特殊乳腺癌亚型, 约占乳腺癌总体数量的 8%~10% [2]。该亚型兼具激素依赖性和 HER2 驱动的双重生物学特性, 使其在治疗策略上既不同于单纯的 HR 阳性乳腺癌, 也区别于 HR 阴性 HER2 阳性乳腺癌。目前针对 TPBC 的全身综合治疗方案来说, 除根治性手术之外, 术前新辅助治疗(NST)和术后辅助治疗依然是极为关键的治疗手段。关于 TPBC 的药物治疗方案, 目前化学治疗联合抗 HER2 靶向治疗联合内分泌治疗依然是公认的标准治疗模式[3]。

新辅助治疗在局部晚期或高危早期乳腺癌的综合管理中占据核心地位, 接受规范的新辅助治疗能够缩小原发肿瘤、降低手术难度、提高保乳率, 并可通过实时评估肿瘤对系统治疗的反应, 为术后辅助治疗提供参考[4] [5]。对于 HER2 阳性乳腺癌及三阴性乳腺癌(TNBC), 新辅助治疗已成为II~III期患者的首选治疗路径, 其中病理完全缓解(pCR)被广泛认为是具有高度预后价值的替代终点[6]。众多临床研究已表明, 在新辅助治疗中达到 pCR 可显著延长乳腺癌患者的无复发生存期(DFS)和总生存期(OS) [7]。对于未能达到 pCR 的患者, 建议及时调整术后辅助治疗方案, 可进一步选择强化治疗[8]。可见新辅助阶段不仅是疗效评估窗口, 更是优化全程治疗的关键节点。

HR 和 HER2 在 TPBC 中的共同表达使得预测新辅助治疗疗效反应变得更加复杂。临床前模型表明 HER2 和 ER 均是乳腺癌肿瘤增殖相关的关键驱动因素, 而这两种受体信号通路之间存在明显的相互作用

用, 共同影响着肿瘤细胞生长及药物反应性。大量临床研究已证实 ER 信号通路和 HER2 信号通路之间的胞内双向串扰作用可通过多层次作用促进肿瘤进展和药物耐药。在 HR 与 HER2 同时呈阳性表达的乳腺癌肿瘤细胞中, 编码 HER2 的基因 ERBB2 明显呈现低扩增状态[9]。研究发现 ER α 与 HER2/表皮生长因子受体(EGFR)通路在细胞质中存在直接交互作用, ER α 的激活已被证明能选择性地靶向肿瘤细胞, 从而导致对曲妥珠单抗产生耐药性[10]。该胞内双向串扰作用还可以通过调控细胞周期维持对内分泌治疗的耐药性[11]。两条信号通路均可以通过激活细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)和细胞周期依赖性激酶 4/6 (CDK4/6)来促进增殖, 而若同时作用便会增强内分泌治疗的耐药性。ER 信号传导通路还可通过激活 HER2 下游效应子(MAPK/PI3K-AKT)参与非基因组串扰作用, 从而降低内分泌治疗药物敏感性[12]。而反过来, HER2 过表达会激活 MAPK/mTOR 信号传导通路, 使 ER 或其共调节因子(如 AIB1)磷酸化, 以配体非依赖形式维持 ER 的转录活性, 降低他莫昔芬的疗效[13]。

2. 传统新辅助化疗的临床实践与局限性

2.1. 蒽环类联合紫杉烷类方案的标准化疗框架

蒽环类联合紫杉烷类药物长期以来构成了 TPBC 新辅助化疗的核心骨架, 在临床实践中被广泛采纳为标准治疗策略[14]。基于对 15 项随机对照试验的荟萃分析显示, 在 TPBC 患者中, 此类方案可显著降低 10 年乳腺癌复发风险(HR = 0.58; $P < 0.0001$)及乳腺癌相关死亡率, 且高累积剂量与密集给药模式还可进一步提升疗效[15]。一项针对中国男性乳腺癌患者的回顾性研究亦证实, 蒽环类联合紫杉烷类新辅助化疗方案是总生存率的独立保护因素(HR = 0.47; 95% CI: 0.23~0.96; $P = 0.037$) [16]。尽管该标准治疗方案疗效明确, 仍面临毒性负荷重与个体化应用的挑战, 尤其在未进行肿瘤生物标志物亚型筛选的人群中可能存在过度治疗风险[17]。

2.2. 化疗耐药与毒性管理

传统化疗方案的疗效受限于固有性或获得性耐药机制。蒽环类药物通过嵌入 DNA、抑制拓扑异构酶 II 以及产生活性氧等方式发挥细胞毒性作用, 其诱导耐药的主要机制包括药物外排泵的过度表达、DNA 修复能力增强、凋亡通路异常以及药物靶点表达下调等, 肿瘤微环境变化及表观遗传调控也可能参与耐药形成[18]。紫杉烷类药物主要通过稳定微管、阻断有丝分裂进程诱导肿瘤细胞死亡。目前已知的紫杉烷耐药机制主要包括: β -微管蛋白异构体表达改变、药物外排泵上调、抗凋亡蛋白上调或促凋亡通路抑制、长链非编码 RNA 异常表达等[19] [20]。

在毒性方面, 蒽环类药物虽具强效抗肿瘤活性, 但其心脏毒性等长期不良反应促使临床医生在用药前需谨慎评估其必要性[17]。周围神经病变则是紫杉醇类药物最常见的不良反应之一, 不仅限于感觉异常, 还可能涉及运动和自主神经功能障碍, 甚至长期随访研究表明即使在治疗结束 2~3 年后, 患者仍可能持续存在周围神经病变相关症状[21] [22]。骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损伤等不良反应在联合铂类药物时更为显著[23]。在选择化学治疗具体用药方案时, 需精准筛选患者、仔细评估患者基础情况、优化给药方案及加强支持治疗, 才能更好地平衡有效性与安全性[15] [17]。

3. 抗 HER2 靶向治疗的突破性进展

3.1. 曲妥珠单抗/帕妥珠单抗双重靶向联合方案

曲妥珠单抗与帕妥珠单抗作为针对 HER2 受体不同表位的单克隆抗体, 分别阻断 HER2 与其他 HER 家族成员(尤其是 HER3)的异源二聚化, 并增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用, 从而实现协同抗肿瘤效应[24]。在 TPBC 中, 由于 ER 通路与 HER2 通路之间的胞内双向串扰作用的限制, 可能导致对单一

抗 HER2 治疗的敏感性降低, 因此双重靶向策略具有明确的生物学合理性[2]。

抗 HER2 靶向药物和化疗药物的联合应用已经在各类早期或晚期的大型前瞻性III期试验中进行了探索, 并取得了显著疗效[25]。由 Swain SM 等人组织完成的大型III期临床试验 CLEO PATRA 旨在比较曲妥珠单抗联合多西他赛化疗基础上, 增加帕妥珠单抗是否能够进一步改善 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的预后以及三药联合治疗的安全性。研究人员经过了 8 年以上的中位随访时间发现, 帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛组相对于安慰剂组的 OS 和 DFS 均得到改善, 且三药联合治疗耐受性良好, 不良反应可控。试验进一步发现, 无论 HR 状态如何, 该方案均可改善 OS, 但与 HR 阳性亚组(HR = 0.74; 95% CI: 0.58~0.96)相比, HR 阴性亚组(HR = 0.64; 95% CI: 0.50~0.81)的益处更为明显[26]。I-SPY2 试验进一步证实, 在高复发风险的早期 HER2 阳性乳腺癌患者中, THP 方案(紫杉醇 + 曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)的 pCR 率可达 72%, 显著优于紫杉醇 + 曲妥珠单抗对照组(33%) [27]。

3.2. 抗体偶联药物的临床证据更新

德曲妥珠单抗(T-DXd)是新一代抗体偶联药物(ADC), 由抗 HER2 单克隆抗体、可裂解连接子及拓扑异构酶I抑制剂载荷 DXd 组成, 具有高药物抗体比和显著的“旁观者效应”, 可发挥广泛的杀伤作用[28] [29]。在新辅助治疗领域, T-DXd 已展现出无穷的潜力。I-SPY2 试验中, T-DXd 联合帕妥珠单抗方案在 HER2 阳性早期乳腺癌患者中可达到 63% 的 pCR 率[27]。在 DESTINY-BREAST 系列试验中更显示出其在晚期 TPBC 中的潜在应用价值, 该临床试验在前期已接受过紫杉烷类化疗联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗的晚期 TPBC 患者中对比 T-DXd 与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)的疗效差异发现: T-DXd 组的中位 DFS 为 28.8 个月(95% CI: 22.4~37.9), 而 T-DM1 组的中位 DFS 仅为 6.8 个月(95% CI: 5.6~8.2) (HR = 0.33; 95% CI: 0.26~0.43; $P < 0.001$) [30]。

T-DXd 的常见不良事件包括恶心、呕吐、疲劳及血液学毒性, 但最需警惕的是间质性肺病, 发生率约为 10%~15%, 其中多数为 1~2 级, 但亦有致死性病例报告[31]。在临床实践中需积极监测药物毒反应, 实施分级管理, 以保障治疗的有效性及连续性。

KATHERINE 试验还发现: 将 T-DM1 应用于在新辅助治疗后未达到 pCR 的各亚型患者(包括 TPBC 亚型在内)的辅助治疗阶段, 有助于改善远期预后和生存结局[32]。

3.3. HER2 低表达亚型的治疗策略调整

HER2 低表达亚型定义为免疫组织化学染色(IHC) 1+; IHC 2+且荧光原位杂交检测(FISH)阴性, 约占乳腺癌总数的 50%, 在以往被视为 HER2 阴性, 无法从抗 HER2 靶向治疗中获益[33]。然而, DESTINY-BREAST 等关键研究证实, T-DXd 在 HER2 低表达转移性乳腺癌患者中能够显著延长 DFS 和 OS [34]。这一突破性进展推动对 HER2 表达分级更加细化的定义及检测, 以指导精准治疗。

在 TPBC 中, HER2 低表达亚型的治疗策略同样需要谨慎判断。HER2 低表达肿瘤中 HR 阳性比例更高, 对传统新辅助化疗的 pCR 率更低[35]。尽管目前尚无专门针对 TPBC 中 HER2 低表达亚型的大型前瞻性数据, 鉴于 T-DXd 在 HR 阳性/HER2 低表达转移性乳腺癌中的显著获益, 其在新辅助治疗阶段的应用值得进一步探索。

4. 内分泌靶向联合治疗的探索

4.1. CDK4/6 抑制剂在新辅助治疗中的增效作用

传统的化疗药物与抗 HER2 靶向药物联合应用方案的疗效已被证实往往受到 ER 信号通路和 HER2 信号通路之间胞内双向串扰作用的限制和削弱。而 cyclin D1 和 CDK4/6 作为两条通路共同的下游信号靶

点, 展现出极有前景的药物研究价值。CDK4/6 抑制剂通过靶向 cyclin D-CDK4/6-Rb 轴, 有效阻滞细胞周期于 G1 期, 从而抑制 HR 阳性乳腺癌细胞的增殖[36]。

在 NCT04486911 这项多中心二期临床试验中, 研究人员在初诊 II~III 期 TPBC 患者中给予联合吡咯替尼、来曲唑和达尔西利的三重口服新辅助治疗方案, 经过五个周期的治疗后, pCR 率达到 30.4% (95% CI: 21.3~41.3), 同时 Ki67 指数从 40.4% 显著降低至 17.9% ($P < 0.001$) [37]。MonarchE 试验则显示在晚期 TPBC 患者中, 阿贝西利、氟维司群及曲妥珠单抗联合应用的治疗反应更优越, 无进展生存期更长[38]。

尽管 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗在转移性 HR 阳性乳腺癌中已成为一线标准方案, 被证实能够显著延长 DFS (中位数超过 2 年) [39], 但其在 TPBC 患者新辅助治疗中的直接证据仍有限, 尚需更多前瞻性研究验证其疗效与适用人群。

4.2. HR 阳性亚组的治疗持续时间优化

目前关于 CDK4/6 抑制剂在新辅助治疗中的最佳持续时间尚无统一标准。在辅助治疗中, MonarchE 试验显示给予阿贝西利治疗后 2 年可改善 HR 阳性/HER2 阴性早期乳腺癌患者的 DFS, 而 NATALEE 试验采用瑞博西尼治疗 3 年亦观察到类似获益[38][40]。但 MonarchE 和 NATALEE 研究均存在早期脱落率高、缺乏安慰剂对照及潜在信息性删失等问题, 限制了其结论的普适性[40]。在转移性乳腺癌的治疗中, 一线使用 CDK4/6 抑制剂后疾病进展的中位时间通常超过 2 年[39], 但该时长是否适用于新辅助阶段仍有待探索。治疗持续时间的优化需结合疗效动态监测、毒性耐受性密切随访及生物标志物指导进行个体化精细化决策。

4.3. 内分泌耐药机制的应对策略

内分泌治疗耐药机制复杂多样, 涉及细胞周期异常调控、信号通路异常激活、DNA 损伤应答缺陷及肿瘤微环境改变等多个层面[41]。编码 ER α 的 ESR1 基因出现获得性突变是导致内分泌治疗耐药的关键机制之一, 这类突变可使 ER α 在无雌激素刺激的情况下仍保持激活状态, 从而促进肿瘤细胞生长, 并对常规内分泌治疗产生抵抗[42]。新型口服完全雌激素受体拮抗剂(CERAN)如 Palazestrant 显示出克服 ESR1 突变诱导耐药的潜力[43]。Hippo 通路的失调与内分泌治疗耐药密切相关, 该通路是乳腺癌干细胞(BCSCs)相关通路中的共关联节点, 其异常激活或抑制均可影响肿瘤细胞对内分泌治疗的敏感性[44]。靶向 Hippo 通路的药物有望显著增强乳腺癌细胞对内分泌治疗的反应, 内分泌治疗与 Hippo 通路靶向治疗联合应用将成为极有前景的治疗策略[45]。肿瘤细胞与肿瘤微环境(TME)之间的交互作用在内分泌耐药中同样发挥着作用, 但其具体机制尚不完全清楚, 可能通过促进肿瘤生长和转移, 进一步加剧耐药和疾病进展[46]。尽管应对耐药策略多样, 目前仍缺乏经高质量证据验证的预测性生物标志物指导临床精准选择, 未来需整合多组学数据, 优化实时监测手段, 才能有望实现个体化耐药应对。

5. 生物标志物指导的个体化治疗决策

5.1. 多维生物标志物助力精准治疗

现有证据表明, ER 状态、PR 状态、HER2 表达水平、Ki67 增殖指数、PIK3CA 突变状态、BRCA1/2 胚系突变及肿瘤免疫微环境特征均可影响治疗反应[3][5][47][48]。Yi Xiao、Keda Yu 等人的研究发现在接受双重靶向抗 HER2 治疗联合化疗的 HER2 阳性乳腺癌患者中, HER2/CEP17 比值、组织学分级及 CD8 水平被证实为在新辅助治疗中实现 pCR 的独立预测因子, 据此构建的列线图模型在多个队列中均展现出良好预测效能(AUC = 0.819), 这提示免疫微环境可能影响着治疗的敏感性[49]。循环肿瘤 DNA(ctDNA)作为非侵入性生物标志物, 其基线阳性状态与高肿瘤负荷及不良预后密切相关, 未来或可用于针对治疗反

应及微小残留病灶的动态监测[50]。目前已有研究尝试根据精准分子分型指导 TPBC 患者的新辅助策略: 如对内分泌治疗敏感亚型优先采用 CDK4/6 抑制剂联合内分泌及抗 HER2 靶向治疗, 而非直接启动高强度化疗[51]。

5.2. 亚型分类新定义的开发

TPBC 患者需要基于更精细肿瘤生物标志物的分层分类, 才能更好地指导个体化方案的选择。研究人员通过对 HER2 阳性乳腺癌细胞进行全基因组测序和转录组学分析, 可进一步将其分为 4 种亚型: PAM50 固有亚型、ER 表达亚型、TP53 突变亚型和 PIK3CA 突变亚型。TPBC 肿瘤生物学行为主要表达出的两个亚型一种是 TP53 野生型且很少发生 PIK3CA 突变, 第二种却是 TP53 和 PIK3CA 突变的高发区[3]。I-SPY 多药新辅助治疗临床试验的研究人员同样认为 TPBC 可被分为两种反应预测亚型: 管腔型和基底型, 在该试验中建议对管腔型使用双重抗 HER2 靶向治疗, 对基底型联合使用抗 HER2 靶向治疗联合丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (AKT) 抑制剂[52]。

除此之外, 已有研究证实, 免疫系统同样在 HER2 阳性乳腺癌的治疗反应和耐药性中起着关键作用, 肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)同样是能够预测预后的生物标志物[53]。基于 NCCTGN9831 试验数据提出的适应性免疫标志物(AIS)由 17 个基因组成, 高 AIS 患者的 pCR 率高于低 AIS 患者(41.7% vs. 9.8%; $P = 0.003$), 低 AIS 患者的预后往往欠佳, 但在新辅助治疗中联合应用拉帕替尼却能显著提高其 pCR 率, 因此研究人员认为 AIS 可作为酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗反应的预测因素, 但仍需进一步的研究证实[54]。当前, 肿瘤微环境在肿瘤增殖及疾病进展中的重要性越来越被认识到, 例如, 在 CDK4/6 抑制剂作用下进展的 HER2 阳性乳腺癌的单细胞图谱表明, 未成熟的免疫抑制髓系细胞参与了这一过程[55]。

多组学整合对精准分型同样极为关键且必要, 整合基因组(如拷贝数变异)、转录组、蛋白组等数据, 可精准识别关键突变、蛋白相互作用及基因表达模式, 直接关联治疗策略选择[56], 更有助于解析肿瘤异质性、微环境特征及宿主反应机制[57]。未来还需通过前瞻性临床试验验证生物标志物驱动策略的临床效用, 真正实现从“一刀切”向“量体裁衣”的范式转变。

6. 未来展望

6.1. 新型 ADC 药物与双特异性抗体的开发

抗体偶联药物(ADCs)和双特异性抗体药物(BsAbs)作为精准靶向治疗的重要工具, 在 TPBC 治疗中展现出广阔前景。新型 ADC 通过优化抗体格式、连接器-载荷系统及偶联技术, 显著提升了肿瘤靶向性、内化效率和细胞毒性递送能力。基于 pair-FORCE 技术构建的 HER2 靶向 ADC 矩阵证实, 不同抗体格式可显著影响其功能特性, 为 TPBC 个体化 ADC 设计提供技术支撑[58]。多种新型 ADC 形式正在进入临床前或早期临床阶段, 包括降解剂-抗体偶联物、免疫刺激性 ADC、抗体-寡核苷酸偶联物等, 有望通过多种作用机制改善传统 ADC 耐药问题[59]。

BsAbs 能够同时结合两个不同的抗原表位, 这一特性使其在克服单克隆抗体(mAb)治疗耐药及肿瘤细胞通过替代通路进展的问题方面具有强大的优势, 相较于传统单抗或小分子药物组合, BsAbs 在细胞和动物模型中展现出更高的选择性和更强的药效[60]。靶向两个不同抗原表位的设计可增强细胞内吞与胞内转运效率, 尤其适用于抗原表达异质性高的肿瘤微环境[61]。BsAbs 不仅可直接阻断双受体信号通路, 还可通过招募 T 细胞等免疫效应细胞实现对肿瘤细胞的定向杀伤。T 细胞衔接型 BsAbs 可通过一端结合 T 细胞表面的 CD3, 另一端识别肿瘤相关抗原, 从而拉近免疫细胞与肿瘤细胞的距离, 增强肿瘤杀伤效果[62] [63]。双特异性抗体偶联药物(BsADCs)更是结合了双靶点识别与细胞毒载荷递送的双重优势。已有研究证实 BsADCs 在 PD-L1 低表达的 TPBC 模型中通过增强内化效率及改善肿瘤靶向性表现出优于单

靶点 ADC 的抗肿瘤活性[64]。尽管 BsAbs 在乳腺癌治疗中展现出巨大潜力, 其研发仍面临挑战, 包括免疫原性、肿瘤异质性、响应率低、治疗耐药及系统性毒性等问题[65]。同时其设计与生产过程复杂、成本高, 也限制了其快速临床转化[66]。

6.2. 动态监测技术与液体活检的应用

动态监测技术是精准医学的重要组成部分, 在 TPBC 新辅助治疗中的价值日益凸显。液体活检是一种非侵入性手段, 可通过 ctDNA、循环肿瘤细胞(CTCs)及外泌体等生物标志物实时反映肿瘤负荷、分子演变及治疗反应。BsADCs 和新型 ADC 的疗效高度依赖于靶抗原的表达水平及内化效率, 强调对耐药机制和肿瘤异质性的动态评估需求[59][67]。因此, 结合高灵敏度检测技术(如数字 PCR 或下一代测序)对循环肿瘤 DNA 中 HER2、ER 及相关耐药突变(如 PIK3CA、ESR1)进行连续监测, 有助于早期识别原发或获得性耐药, 及时调整治疗策略。顶向下和中向下质谱技术已被用于分析 ADC 和双特异性抗体的关键质量属性(如糖基化、二硫键完整性), 为药物稳定性与体内行为预测提供支持[68]。将液体活检与影像组学、免疫微环境分析相结合, 有望构建多维度动态监测体系, 实现治疗响应的早期预测与个体化干预。

6.3. 真实世界数据与精准医学实践

真实世界数据(RWD)在推动 TPBC 精准治疗从临床试验走向常规实践方面具有不可替代的作用。尽管随机对照试验(如 DESTINY-BREAST 系列)提供了高级别证据, 但其入组标准严格, 难以完全代表临床实践中患者的多样性。RWD 可补充长期安全性、不同合并症背景下的疗效差异及治疗顺序优化等关键信息。通过整合电子健康记录、登记研究及患者报告结局, RWD 有助于识别特定人群(如老年患者、肝肾功能不全者)的最佳剂量方案, 并评估新型联合疗法(如 ADC 联合内分泌治疗或 CDK4/6 抑制剂)在非理想条件下的实际获益。精准医学实践依赖于生物标志物驱动的治疗决策, 而 RWD 可加速新型标志物(如 HER2 低表达、SLC3A2、PD-L1 共表达等)的临床验证进程[64][69]。若能建立多中心、标准化的真实世界研究平台, 结合人工智能驱动的数据挖掘, 将有助于构建动态、可迭代的诊疗指南, 最终实现 TPBC “以患者为中心”的个体化治疗目标。

可靠便捷的预测模型构建与验证同样是优化 TPBC 患者治疗策略的亟待解决的关键问题。在未来的研究中, 需积极整合多组学数据(基因组、影像组、病理组)、动态生物标志物(如早期 ctDNA 变化)、残留病灶风险评估, 采用逻辑回归、随机森林机器学习等方法构建针对 TPBC 患者新辅助治疗的预测模型[70]。

TPBC 的新辅助治疗已进入以靶向联合为核心的精准时代。未来的临床实践需在追求更高 pCR 率的同时, 依托可靠的预测模型实现治疗强度的个体化调节, 制定基于肿瘤生物标志物和免疫调节机制的多靶点联合应用的精细化治疗策略, 最终改善患者的长期生存与生活质量。

参考文献

- [1] Swarbrick, A., Fernandez-Martinez, A. and Perou, C.M. (2024) Gene-Expression Profiling to Decipher Breast Cancer Inter- and Intratumor Heterogeneity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **14**, a041320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041320>
- [2] Boscolo Bielo, L., Trapani, D., Nicolò, E., Valenza, C., Guidi, L., Belli, C., et al. (2024) The Evolving Landscape of Metastatic HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **128**, Article ID: 102761. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102761>
- [3] Debieu, V., de Azambuja, E. and Piccart-Gebhart, M. (2023) Optimizing Treatment for HER2-Positive HR-Positive Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **115**, Article ID: 102529. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102529>
- [4] Lorenzo, R., Meani, F., Longhitano, C., Carciotto, R., Lanzafame, K., Inzerilli, N., et al. (2023) The Optimal Timing between Neoadjuvant Therapy and Surgery of Breast Cancer: A Brief Systematic Review of the Literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **183**, Article ID: 103921. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103921>

- [5] Spring, L.M., Bar, Y. and Isakoff, S.J. (2022) The Evolving Role of Neoadjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 723-734. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7016>
- [6] Harbeck, N. (2022) Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. *The Breast*, **62**, S12-S16. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.006>
- [7] Huang, M., O'Shaughnessy, J., Zhao, J., Haiderali, A., Cortés, J., Ramsey, S.D., *et al.* (2020) Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Research*, **80**, 5427-5434. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1792>
- [8] Tarantino, P., Hortobagyi, G., Tolaney, S.M. and Mittendorf, E.A. (2024) Heterogeneity of Residual Disease after Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncology*, **10**, 1578-1584. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.3679>
- [9] Loi, S., Dafni, U., Karlis, D., Polydoropoulou, V., Young, B.M., Willis, S., *et al.* (2016) Effects of Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Levels on the Efficacy of Trastuzumab: A Secondary Analysis of the HERA Trial. *JAMA Oncology*, **2**, 1040-1047. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0339>
- [10] Kwon, Y., Nam, K. and Kim, S. (2021) Tamoxifen Overcomes the Trastuzumab-Resistance of SK-BR-3 Tumorspheres by Targeting Crosstalk between Cytoplasmic Estrogen Receptor *A* and the EGFR/HER2 Signaling Pathway. *Biochemical Pharmacology*, **190**, Article ID: 114635. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114635>
- [11] Viganò, L., Locatelli, A., Ulisse, A., Galbardi, B., Dugo, M., Tosi, D., *et al.* (2022) Modulation of the Estrogen/erbB2 Receptors Cross-Talk by CDK4/6 Inhibition Triggers Sustained Senescence in Estrogen Receptor- and Erbb2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **28**, 2167-2179. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-3185>
- [12] Yan, S., Ji, J., Zhang, Z., Imam, M., Chen, H., Zhang, D., *et al.* (2024) Targeting the Crosstalk between Estrogen Receptors and Membrane Growth Factor Receptors in Breast Cancer Treatment: Advances and Opportunities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **175**, Article ID: 116615. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116615>
- [13] Pegram, M., Jackisch, C. and Johnston, S.R.D. (2023) Estrogen/HER2 Receptor Crosstalk in Breast Cancer: Combination Therapies to Improve Outcomes for Patients with Hormone Receptor-Positive/HER2-Positive Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **9**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00533-2>
- [14] Vuger, A.T., Tiscoski, K., Apolinario, T. and Cardoso, F. (2022) Anthracyclines in the Treatment of Early Breast Cancer Friend or Foe? *The Breast*, **65**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.06.007>
- [15] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Ebcetg) (2023) Anthracycline-Containing and Taxane-Containing Chemotherapy for Early-Stage Operable Breast Cancer: A Patient-Level Meta-Analysis of 100000 Women from 86 Randomised Trials. *The Lancet*, **401**, 1277-1292.
- [16] Gao, Y., Zhang, M., Sun, G., Ma, L., Nie, J., Yuan, Z., *et al.* (2024) The Features of Male Breast Cancer in China: A Real-World Study. *The Breast*, **76**, Article ID: 103762. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103762>
- [17] Hurvitz, S.A., McAndrew, N.P., Bardia, A., Press, M.F., Pegram, M., Crown, J.P., *et al.* (2021) A Careful Reassessment of Anthracycline Use in Curable Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **7**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00342-5>
- [18] Mattioli, R., Ilari, A., Colotti, B., Mosca, L., Fazi, F. and Colotti, G. (2023) Doxorubicin and Other Anthracyclines in Cancers: Activity, Chemoresistance and Its Overcoming. *Molecular Aspects of Medicine*, **93**, Article ID: 101205. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101205>
- [19] Alalawy, A.I. (2024) Key Genes and Molecular Mechanisms Related to Paclitaxel Resistance. *Cancer Cell International*, **24**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03415-0>
- [20] O'Shaughnessy, J., McIntyre, K., Wilks, S., Ma, L., Block, M., Andorsky, D., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Weekly Paclitaxel with or without Oral Alisertib in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **4**, e214103. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4103>
- [21] Mo, H., Yan, X., Zhao, F., Teng, Y., Sun, X., Lv, Z., *et al.* (2022) Association of Taxane Type with Patient-Reported Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy among Patients with Breast Cancer. *JAMA Network Open*, **5**, e2239788. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.39788>
- [22] Gehr, N.L., Timm, S., Bennedsgaard, K., Grosen, K., Jakobsen, E., Jensen, A.B., *et al.* (2025) Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Pain Following Paclitaxel versus Docetaxel in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Study. *The Breast*, **80**, Article ID: 104424. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104424>
- [23] Saleh, R.R., Nadler, M.B., Desnoyers, A., Meti, N., Fazlzad, R. and Amir, E. (2021) Platinum-Based Chemotherapy in Early-Stage Triple Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews*, **100**, Article ID: 102283. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102283>
- [24] Palma, M. (2025) Advancing Breast Cancer Treatment: The Role of Immunotherapy and Cancer Vaccines in Overcoming Therapeutic Challenges. *Vaccines*, **13**, Article No. 344. <https://doi.org/10.3390/vaccines13040344>

- [25] Cesca, M.G., Vian, L., Cristóvão-Ferreira, S., Pondé, N. and de Azambuja, E. (2020) HER2-Positive Advanced Breast Cancer Treatment in 2020. *Cancer Treatment Reviews*, **88**, Article ID: 102033. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102033>
- [26] Swain, S.M., Miles, D., Kim, S.B., *et al.* (2020) 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. *The Lancet. Oncology*, **21**, 519-530.
- [27] Clark, A.S., Yau, C., Wolf, D.M., Petricoin, E.F., van 't Veer, L.J., Yee, D., *et al.* (2021) Neoadjuvant T-DM1/Pertuzumab and Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab for HER2⁺ Breast Cancer in the Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6428. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26019-y>
- [28] von Arx, C., De Placido, P., Caltavitturo, A., Di Rienzo, R., Buonaiuto, R., De Laurentiis, M., *et al.* (2023) The Evolving Therapeutic Landscape of Trastuzumab-Drug Conjugates: Future Perspectives Beyond HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **113**, Article ID: 102500. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102500>
- [29] Schlam, I., Moges, R., Morganti, S., Tolaney, S.M. and Tarantino, P. (2023) Next-Generation Antibody-Drug Conjugates for Breast Cancer: Moving beyond HER2 and TROP2. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **190**, Article ID: 104090. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104090>
- [30] Sun, L., Jia, X., Wang, K. and Li, M. (2024) Unveiling the Future of Breast Cancer Therapy: Cutting-Edge Antibody-Drug Conjugate Strategies and Clinical Outcomes. *The Breast*, **78**, Article ID: 103830. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103830>
- [31] Rugo, H.S., Bianchini, G., Cortes, J., Henning, J. and Untch, M. (2022) Optimizing Treatment Management of Trastuzumab Deruxtecan in Clinical Practice of Breast Cancer. *ESMO Open*, **7**, Article ID: 100553. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100553>
- [32] Loibl, S., Huang, C., Mano, M.S., Mamounas, E.P., Geyer, C.E., Untch, M., *et al.* (2022) Adjuvant Trastuzumab Emtrastine in HER2-Positive Breast Cancer Patients with HER2-Negative Residual Invasive Disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer*, **8**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00477-z>
- [33] Tarantino, P., Curigliano, G. and Tolaney, S.M. (2022) Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discovery*, **12**, 2026-2030. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0703>
- [34] Rakha, E.A., Tan, P.H., Van Bockstal, M.R., Allison, K.H., Brogi, E., Callagy, G., *et al.* (2026) International Expert Consensus Recommendations for HER2 Reporting in Breast Cancer: Focus on HER2-Low and Ultralow Categories. *Modern Pathology*, **39**, Article ID: 100925. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100925>
- [35] Denkert, C., Seither, F., Schneeweiss, A., Link, T., Blohmer, J., Just, M., *et al.* (2021) Clinical and Molecular Characteristics of HER2-Low-Positive Breast Cancer: Pooled Analysis of Individual Patient Data from Four Prospective, Neoadjuvant Clinical Trials. *The Lancet Oncology*, **22**, 1151-1161. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00301-6)
- [36] Wang, R., Xu, K., Gao, F., Huang, J. and Guan, X. (2021) Clinical Considerations of CDK4/6 Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188590. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188590>
- [37] Niu, N., Qiu, F., Xu, Q., He, G., Gu, X., Guo, W., *et al.* (2022) A Multicentre Single Arm Phase 2 Trial of Neoadjuvant Pyrotinib and Letrozole plus Dalpiciclib for Triple-Positive Breast Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7043. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34838-w>
- [38] Tolaney, S.M., Wardley, A.M., Zambelli, S., Hilton, J.F., Troso-Sandoval, T.A., Ricci, F., *et al.* (2020) Abemaciclib plus Trastuzumab with or without Fulvestrant versus Trastuzumab Plus Standard-of-Care Chemotherapy in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Advanced Breast Cancer (monarcHER): A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 763-775. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30112-1)
- [39] Asghar, U.S., Kanani, R., Roylance, R. and Mittnacht, S. (2022) Systematic Review of Molecular Biomarkers Predictive of Resistance to CDK4/6 Inhibition in Metastatic Breast Cancer. *JCO Precision Oncology*, **6**, e2100002. <https://doi.org/10.1200/po.21.00002>
- [40] Haslam, A., Ranganathan, S., Prasad, V. and Olivier, T. (2024) CDK4/6 Inhibitors as Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer? Uncertain Benefits, Guaranteed Harms. *European Journal of Cancer*, **207**, Article ID: 114192. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114192>
- [41] Huang, Z., Beaufort, C., Helmijr, J., Zantboer, B., Rozema, G., Muritti, C., *et al.* (2026) Identification of Resistance Genes in Breast Cancer Cells Treated with Fulvestrant and Ribociclib via Retroviral Screening and Integration Site Sequencing. *Cells*, **15**, Article No. 260. <https://doi.org/10.3390/cells15030260>
- [42] Udden, S.N., Wang, Q., Kumar, S., Malladi, V.S., Wu, S., Wei, S., *et al.* (2022) Targeting ESR1 Mutation-Induced Transcriptional Addiction in Breast Cancer with BET Inhibition. *JCI Insight*, **7**, e151851. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151851>
- [43] Hamilton, E.P., Patel, M.R., Borges, V.F., Meisel, J.L., Okera, M., Alemany, C.A., *et al.* (2025) Palazestrant, a Novel

- Oral Complete Estrogen Receptor Antagonist (CERAN) and Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), in Patients with ER⁺/HER2⁻ Advanced or Metastatic Breast Cancer: Phase 1/2 Study Results. *Breast Cancer Research*, **27**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02049-y>
- [44] Chen, J., Wan, R., Li, Q., Rao, Z., Wang, Y., Zhang, L., *et al.* (2021) Utilizing the Hippo Pathway as a Therapeutic Target for Combating Endocrine-Resistant Breast Cancer. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 306. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01999-5>
- [45] Cai, Y., Zhao, P., Wu, F., Zhao, H., Shao, H., Marra, A., *et al.* (2025) Inhibition of NR2F2 Restores Hormone Therapy Response to Endocrine Refractory Breast Cancers. *Science Translational Medicine*, **17**, eadk7786. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk7786>
- [46] Blakely, B., Shin, S. and Jin, K. (2023) Overview of the Therapeutic Strategies for ER Positive Breast Cancer. *Biochemical Pharmacology*, **212**, Article ID: 115552. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115552>
- [47] Huo, S., Xue, J., Wang, S., Shan, H., Chen, G., Niu, N., *et al.* (2024) A Pilot Trial of Neoadjuvant Pyrotinib plus Trastuzumab, Dalpiciclib, and Letrozole for Triple-Positive Breast Cancer. *MedComm*, **5**, e505. <https://doi.org/10.1002/mco2.505>
- [48] Huang, J., Wang, H., Tong, Y., Hong, J., Zhu, Y., Ren, W., *et al.* (2026) Triple HER2 Blockade with Trastuzumab, Pertuzumab, and Pyrotinib versus Dual HER2 Blockade in the Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Randomized, Phase II Study. *MedComm*, **7**, e70611. <https://doi.org/10.1002/mco2.70611>
- [49] Xiao, Y., Ding, J., Ma, D., Chen, S., Li, X. and Yu, K. (2022) Predicting Pathological Complete Response in Neoadjuvant Dual Blockade with Trastuzumab and Pertuzumab in HER2 Gene Amplified Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 877825. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.877825>
- [50] Marra, A., Kim, S.H., Pareja, F., Basili, T., Solit, D.B., Chandarlapaty, S., *et al.* (2026) Tracking Response to Neoadjuvant Systemic Therapy through Circulating Tumor DNA Analysis in Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **12**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1038/s41523-026-00921-4>
- [51] Chen, L., Wu, W., Liang, F., Liu, G., Yu, K., Wu, J., *et al.* (2025) A Prospective, Phase II, Neoadjuvant Study Based on Chemotherapy Sensitivity in HR⁺/HER2⁻ Breast Cancer-FINEST Study. *Cancer Communications*, **45**, 411-421. <https://doi.org/10.1002/cac2.12649>
- [52] Wolf, D.M., Yau, C., Wulfkuhle, J., Brown-Swigart, L., Gallagher, R.I., Lee, P.R.E., *et al.* (2022) Redefining Breast Cancer Subtypes to Guide Treatment Prioritization and Maximize Response: Predictive Biomarkers across 10 Cancer Therapies. *Cancer Cell*, **40**, 609-623.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.005>
- [53] Luen, S.J., Salgado, R., Fox, S., Savas, P., Eng-Wong, J., Clark, E., *et al.* (2017) Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Pertuzumab or Placebo in Addition to Trastuzumab and Docetaxel: A Retrospective Analysis of the CLEOPATRA Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 52-62. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30631-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30631-3)
- [54] Chumsri, S., Li, Z., Serie, D.J., Norton, N., Mashadi-Hosseini, A., Tenner, K., *et al.* (2022) Adaptive Immune Signature in HER2-Positive Breast Cancer in NCCTG (Alliance) N9831 and NeoALTTO Trials. *NPJ Breast Cancer*, **8**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00430-0>
- [55] Wang, Q., Guldner, I.H., Golomb, S.M., Sun, L., Harris, J.A., Lu, X., *et al.* (2019) Single-Cell Profiling Guided Combinatorial Immunotherapy for Fast-Evolving CDK4/6 Inhibitor-Resistant HER2-Positive Breast Cancer. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3817. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11729-1>
- [56] Zhang, C., Li, N., Zhang, P., *et al.* (2024) Advancing Precision and Personalized Breast Cancer Treatment through Multi-Omics Technologies. *American Journal of Cancer Research*, **14**, 5614-5627. <https://doi.org/10.62347/mwnz5609>
- [57] Asleh, K., Riaz, N. and Nielsen, T.O. (2022) Heterogeneity of Triple Negative Breast Cancer: Current Advances in Subtyping and Treatment Implications. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02476-1>
- [58] Vasic, V., Dickopf, S., Spranger, N., Rosenberger, R., Fischer, M., Mayer, K., *et al.* (2024) Generation of Binder-Format-Payload Conjugate-Matrices by Antibody Chain-Exchange. *Nature Communications*, **15**, Article No. 9406. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53730-3>
- [59] Zhao, M., Liu, W., Lu, W., Li, Z. and Wu, H. (2026) Next-Generation Drug Conjugates for Breast Cancer: Clinical Prospects and Mechanism-Based Strategies to Overcome Resistance. *Drug Discovery Today*, **31**, Article ID: 104599. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2026.104599>
- [60] Han, L., Wang, K., Jiang, Z., Guo, X. and Yu, J. (2025) Recent Development in Bispecific Antibody Immunotherapy for Hematological Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **212**, Article ID: 104752. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104752>
- [61] Beishenaliev, A., Loke, Y.L., Goh, S.J., Geo, H.N., Mugila, M., Misran, M., *et al.* (2023) Bispecific Antibodies for Targeted Delivery of Anti-Cancer Therapeutic Agents: A Review. *Journal of Controlled Release*, **359**, 268-286.

- <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.05.032>
- [62] Zhang, T., Lin, Y. and Gao, Q. (2023) Bispecific Antibodies Targeting Immunomodulatory Checkpoints for Cancer Therapy. *Cancer Biology & Medicine*, **20**, 181-195. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0002>
- [63] McCue, A.C., Demarest, S.J., Froning, K.J., Hickey, M.J., Antonysamy, S. and Kuhlman, B. (2024) Engineering a Tumor-Selective Prodrug T-Cell Engager Bispecific Antibody for Safer Immunotherapy. *mAbs*, **16**, Article ID: 2373325. <https://doi.org/10.1080/19420862.2024.2373325>
- [64] Wang, Z., Zheng, M., Li, M., Lu, H., Liu, N., Chen, Y., *et al.* (2025) Development and Characterization of a Lysosome-Targeting SLC3A2/PD-L1 Bispecific Antibody-Drug Conjugate for Enhanced Antitumor Efficacy in Solid Tumors. *Molecular Cancer Therapeutics*, **24**, 261-274. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-24-0319>
- [65] Wei, J., Yang, Y., Wang, G. and Liu, M. (2022) Current Landscape and Future Directions of Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1035276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276>
- [66] Shao, C., Tang, B., Chu, J.C.H., Lau, K.M., Wong, W., Che, C., *et al.* (2024) Macrophage-Engaging Peptidic Bispecific Antibodies (pBsAbs) for Immunotherapy via a Facile Bioconjugation Strategy. *Chemical Science*, **15**, 11272-11278. <https://doi.org/10.1039/d4sc00851k>
- [67] Gu, Y., Wang, Z. and Wang, Y. (2024) Bispecific Antibody Drug Conjugates: Making $1 + 1 > 2$. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 1965-1986. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.01.009>
- [68] Khristenko, N.A., Nagornov, K.O., Garcia, C., Gasilova, N., Gant, M., Druart, K., *et al.* (2025) Top-Down and Middle-Down Mass Spectrometry of Antibodies. *Molecular & Cellular Proteomics*, **24**, Article ID: 100989. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2025.100989>
- [69] Shimozaki, K., Fukuoka, S., Ooki, A. and Yamaguchi, K. (2024) HER2-Low Gastric Cancer: Is the Subgroup Targetable? *ESMO Open*, **9**, Article ID: 103679. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103679>
- [70] Ballinger, T.J., Smith, M.L., Railey, E., Zimet, G. and Schneider, B.P. (2024) Discerning the Impact of ctDNA Detection on Patient Decision-Making in Early-Stage Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **10**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00701-y>