



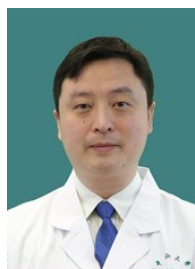
doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260240
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260240>
China Journal of General Surgery, 2026, 35(11):1-8.

· 述评 ·

从“局部病理清零”到“系统肿瘤负荷清零”： 乳腺癌新辅助治疗评估新范式

黄诗雨，刘强

(中山大学孙逸仙纪念医院 逸仙乳腺肿瘤医院，广东 广州 510120)



刘强

摘要

乳腺癌新辅助治疗在乳腺癌综合治疗中的地位日益重要，其价值不仅在于实现肿瘤降期和提高保乳率，更在于通过治疗反应评估患者预后并指导后续个体化治疗。目前，病理完全缓解（pCR）是评估新辅助治疗疗效最常用的替代终点，但其预测长期生存获益的能力存在明显局限。研究显示，pCR的预后价值在不同分子亚型间存在显著异质性，达到pCR的患者仍可能发生复发，而未达到pCR者中相当一部分患者仍可获得长期生存。由于pCR主要反映局部肿瘤对治疗的应答，难以充分评估亚临床微转移灶及系统肿瘤负荷，因此提高pCR率并不一定能够转化为生存获益。近年来，液体活检技术，尤其是循环肿瘤DNA（ctDNA）检测，为新辅助治疗疗效评估提供了新的策略。ctDNA可动态反映肿瘤负荷变化、分子残留病灶及克隆演变过程，在治疗反应监测、微小残留病灶识别及复发风险预测方面展现出较传统影像学 and 病理学更高的敏感性。基于ctDNA动态监测构建的系统肿瘤负荷模型，通过整合基线及术后ctDNA状态，实现对患者系统性复发风险的精准分层，为新辅助治疗后辅助治疗的升阶或降阶提供新的决策依据。未来乳腺癌新辅助治疗疗效评价体系可能由单纯关注“局部病理清零”逐渐转向关注“系统肿瘤负荷清零”，通过融合病理、影像及分子标志物建立综合评价体系，实现更加精准的风险分层和个体化治疗。

关键词

乳腺肿瘤；新辅助疗法；循环肿瘤DNA；肿瘤负荷

中图分类号：R737.9

From local pathological eradication to systemic tumor burden clearance: a new paradigm for evaluating neoadjuvant therapy in breast cancer

HUANG Shiyu, LIU Qiang

(Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract

Neoadjuvant therapy has become an increasingly important component of comprehensive breast cancer

收稿日期：2026-04-29；修订日期：2026-06-23。

作者简介：刘强，中山大学孙逸仙纪念医院/逸仙乳腺肿瘤医院主任医师，主要从事乳腺癌方面的研究。

通信作者：刘强，Email: liuq77@mail.sysu.edu.cn

treatment. Its value extends beyond tumor downstaging and increasing breast-conservation rates, as it also provides an opportunity to evaluate treatment response and guide subsequent individualized therapy. Pathological complete response (pCR) is currently the most widely used surrogate endpoint for assessing neoadjuvant therapy efficacy; however, its ability to predict long-term survival benefit remains limited. Increasing evidence indicates substantial heterogeneity in the prognostic significance of pCR among different molecular subtypes. Patients achieving pCR may still experience recurrence, whereas a considerable proportion of patients without pCR can achieve long-term survival. Because pCR primarily reflects local tumor response, it cannot adequately evaluate occult micrometastatic disease or systemic tumor burden. Therefore, improvements in pCR rates do not necessarily translate into survival benefits. Recently, liquid biopsy technologies, particularly circulating tumor DNA (ctDNA) analysis, have provided a novel approach for evaluating neoadjuvant therapy efficacy. ctDNA enables dynamic monitoring of tumor burden, molecular residual disease, and clonal evolution, demonstrating potential advantages over conventional imaging and pathological assessment in treatment response monitoring, minimal residual disease detection, and recurrence-risk prediction. The systemic tumor burden (STB) model based on longitudinal ctDNA monitoring integrates baseline and postoperative ctDNA status to accurately stratify systemic recurrence risk and may provide a new framework for guiding escalation or de-escalation of adjuvant therapy after neoadjuvant therapy. In the future, the evaluation paradigm of neoadjuvant therapy in breast cancer may shift from focusing solely on “local pathological eradication” toward achieving “STB eradication.” Integrating pathological, radiological, and molecular biomarkers may facilitate more precise risk stratification and individualized treatment strategies.

Key words

Breast cancer; Neoadjuvant Therapy; Circulating Tumor DNA; Tumor Burden

CLC number: R737.9

乳腺癌是全球女性最为常见的恶性肿瘤，严重威胁女性健康。2022年全球统计显示，乳腺癌发病率居女性癌症首位，新增病例约230.8万，占所有新发癌症病例的11.6%；其相关死亡病例约66.5万例，占所有癌症死亡病例的6.9%^[1]。近年来，随着手术、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向及免疫治疗等综合治疗手段的进步，乳腺癌患者总体预后已显著改善^[2]。与此同时，乳腺癌的治疗理念也经历了深刻的转变。早期强调最大限度局部清除，将外科切除视为唯一治愈希望^[3]。然而单纯追求局部解剖清除难以改善一部分患者因远处转移死亡的现象。20世纪70年代，Fisher等^[4-5]提出“全身性疾病假说”，认为乳腺癌预后主要取决于肿瘤的生物学特征，而非单纯的解剖学范围；即使是早期微小肿瘤，也可能已经存在亚临床微转移，远处转移才是患者死亡的主要原因。在这一理论影响下，治疗逐步形成“先手术、后辅助”模式，即以局部治疗为核心，化疗等系统治疗作为辅助手段^[6-7]。而在传统的辅助治疗模式下，由

于临床可见的局部肿瘤已被切除，缺乏即时疗效评估指标，治疗方案的耐药往往需待术后随访期间出现复发转移方能得知^[8]。新辅助治疗将全身治疗前置，打破了将系统治疗置于手术后的常规，是相对传统辅助治疗的新模式。对于局部晚期及部分早期高危患者，新辅助治疗不仅可缩小肿瘤体积、降低临床分期、提高可切除性并增加保乳和保腋窝机会，更重要的是提供了体内药敏试验“窗口”，可通过观察原发肿瘤对标准方案的反应，及时识别初始方案反应欠佳者，为术后辅助治疗强化或调整提供依据^[9-11]。

此外，新辅助临床试验能够更快获取疗效信息，借助替代终点加快新药疗效评价与临床审批进程^[12]。目前，病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）是评估新辅助治疗疗效的核心指标，并被广泛用于预测长期临床获益^[9,12-13]。然而，越来越多的证据提示，pCR并不能完全等同于长期生存获益：达到pCR的患者并非绝对不会复发，未达到pCR者也并非一定预后不良。新辅

助治疗的终极目标始终在于提高患者长期生存,而非单纯提高 pCR 率^[9,14]。液体活检通过检测血液中的肿瘤来源标志物,可实现对肿瘤负荷及分子变化的动态监测。其中循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 因其灵敏度和特异度高,可动态反映肿瘤负荷变化,在新辅助治疗疗效评估及复发风险分层中显示出良好的应用前景^[15-16]。因此,本文系统阐述新辅助治疗的范式演变、研究进展及当前挑战,并提出系统肿瘤负荷模型这一全新评估范式,强调从传统“局部病理清零”向“系统肿瘤负荷清零”的转变,探讨该范式在精准风险分层及个体化治疗决策中的潜在临床价值。

1 范式转变:新辅助治疗的逻辑升级

1.1 从“经验性盲法”到“个体化精准”:系统治疗时序前移

传统辅助治疗本质上是一种基于群体证据的经验性决策模式,其治疗依据主要来自术后病理分期、分子分型及既往临床试验证据^[13,17-19]。然而,这种“先手术、后全身治疗”的路径存在天然局限:临床很难在治疗早期判断患者个体对既定方案是否敏感,无法及时识别潜在获益不足者^[12,20]。部分患者可能在未真正获益的情况下承受不必要毒性,而对初始方案不敏感的患者又可能错失最佳调整时机。新辅助治疗通过将系统治疗前移至手术之前,保留了原发肿瘤这一“可观察窗口”,使患者个体的治疗反应能够被准确评估^[21]。由此,系统治疗不再完全依赖经验推断,而是转变为可基于个体反应进行动态调整的策略。系统治疗时序前移并非简单的顺序重排,而是将原本个体疗效不可见的经验性决策,转变为可整合反应信息并实时优化的精准治疗模式。

1.2 从“手术帮手”到“体内试药”:新辅助治疗价值重构

新辅助治疗是指在实施根治性手术前进行的全身性抗肿瘤治疗,其治疗手段涵盖化学治疗、靶向治疗、免疫治疗及内分泌治疗等。其最初主要应用于局部晚期乳腺癌,通过缩瘤降期使原本不可切除的肿瘤获得手术机会^[22]。20 世纪 90 年代初, Bonadonna 等^[23]首先挑战了“手术优先”理念,提出术前系统治疗不仅可更早地控制潜在微转移灶、为保乳手术创造条件,还可通过肿瘤应答评

估药物敏感性。随后 NSABP B-18 等^[24-25]研究证实,在可手术早期乳腺癌中,术前化疗与术后辅助化疗在无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 上无显著差异,术前化疗并未增加同侧乳腺肿瘤复发、区域淋巴结复发或对侧乳腺癌的发生率,这消除了当时对“术前化疗延误手术、增加转移风险、影响患者长期生存”的顾虑,同时,术前化疗通过缩小肿瘤显著提高了保乳成功率,从而奠定了新辅助治疗在早期乳腺癌中的应用基础。

在评估新辅助疗效和预后的相关指标中, pCR 逐渐成为关键评价指标。NSABP B-18 与 B-27 系列研究^[26]初步证实,无论是否加用多西他赛,达到 pCR 者的 DFS 和 OS 均显著优于未达病理学完全缓解 (non-pathologic complete response, non-pCR) 者。并指出 pCR 是 DFS 和 OS 的独立预测因子,其预后价值不受年龄、肿瘤大小等混杂因素影响。CTNeoBC Meta 分析^[9]进一步证实,达到 pCR 的患者总体预后更好。基于此, pCR 的预后价值进一步转化为临床决策依据。KATHERINE 研究^[27]对新辅助治疗后 non-pCR 的人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性高危患者设计 T-DM1 强化辅助治疗,将复发风险降低 50%。CREATE-X 研究^[28]对于新辅助化疗后 non-pCR 的高危患者,术后加用卡培他滨 (capecitabine) 强化治疗显著改善患者的 DFS 和 OS。因此,新辅助治疗已由单纯“缩瘤降期”工具扩展为整合“降期、疗效评估及风险分层”的综合策略^[29-30]。

1.3 pCR 作为替代终点的局限性

尽管 pCR 在新辅助治疗疗效评估中占据核心地位,但其预后价值并不具有普适性,在不同乳腺癌亚型中的预测效能存在明显异质性。pCR 在三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 和 HER2 阳性乳腺癌中的预测价值较强,而在激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性/HER2 阴性乳腺癌中预测意义有限^[31]。现有证据^[9,31]表明,达到 pCR 的患者中仍有 10%~15% 面临复发风险,而 non-pCR 患者也非预后很差。关键临床试验 KATHERINE 及 CREATE-X 研究^[10,28]的对照组数据显示,约 70% 的新辅助治疗后 non-pCR 患者经根治性手术及强化辅助治疗后仍可获得长期 DFS。造成这一结果的原因在于,一方面,乳腺癌具有显著的

生物学异质性，并非所有早期患者都表现为典型的“全身性疾病”，部分患者即使未达到pCR，仍可通过手术获得完整切除和良好预后；另一方面，乳腺癌患者生存主要取决于远处转移风险，而非可手术切除的局部肿瘤，pCR更多反映局部病灶对治疗的应答，难以充分评估亚临床微转移灶的存在及其清除情况^[2,17,32]。此外，远处转移相关的肿瘤细胞往往具有更强的耐药性，即便局部达到pCR，残存的微小转移灶仍可能成为后续复发的来源^[33-34]。因此，当前研究的关键在于寻找能够动态、定量且更精准地预测全身疗效和个体预后的生物标志物，以弥补pCR的不足。

1.4 基于ctDNA的系统肿瘤负荷分层：肿瘤负荷评估新范式

ctDNA来源于肿瘤细胞凋亡或坏死后释放入循环系统的特异突变DNA片段，属于游离DNA（cell-free DNA，cfDNA）的一部分，能够反映肿瘤特异性基因突变及克隆演化状态^[35-37]。在新辅助治疗中，ctDNA可动态反映血液中肿瘤负荷的变化及分子水平的治疗反应^[38-39]。既往研究^[40]表明，基线ctDNA阳性与较差的DFS和OS相关；治疗过程中ctDNA下降或清除通常提示较好的疗效及预后，而持续阳性则提示残留疾病及较高的复发风险。ctDNA还可用于术后微小残留病灶（molecular residual disease，MRD）检测，其阳性结果往往早于影像学复发，为尽早干预提供关键时间窗口^[41-45]。前期研究^[44,46-47]发现，在新辅助治疗2个周期及术前ctDNA的水平与肿瘤应答显著相关，且其在预测疗效方面优于传统影像学评估。I-SPY2队列研究^[43]进一步验证了ctDNA对pCR的补充价值。该研究表明，治疗3周仍ctDNA阳性的患者，其non-pCR率显著更高（ $OR=4.33$ ， $P=0.012$ ）。而在未达到pCR的患者中，ctDNA阳性者复发风险极高（ $HR=10.4$ ），而ctDNA阴性者风险极低（ $HR=1.4$ ），这种预测价值在TNBC和HER2阳性等高侵袭性乳腺癌亚型患者中更为显著^[48]。

2025年发表于*Nature Communications*的一项关于新辅助治疗的研究^[49]显示，任何单个时间点的ctDNA价值有限，因此整合多个时间点的ctDNA提出了系统肿瘤负荷模型，可对TNBC患者进行精准预后分层。该研究纳入130例接受新辅助化疗的II/III期早期TNBC患者，共采集625份血液样本，在基线、新辅助治疗后、术前、术后及随访期进行

肿瘤ctDNA动态监测。结果显示，基线ctDNA阴性的TNBC患者（占整体人群的21%，临床分期：13例IIA期，11例IIB期和2例IIIC期），即使为肿瘤较大或有淋巴结转移的III期患者，在当前随访期间未观察到远处转移事件，提示其属于极低风险人群；即使在基线ctDNA阳性人群中，低于“最大变异等位基因频率（maximum variant allele frequency，MVAF）1.1%”阈值的患者仍然预后很好（图1）。进一步分析发现，无论是在新辅助治疗过程中还是术后阶段，ctDNA持续阳性均与显著不良预后相关，这一结果与既有研究报道一致，并在后续研究中进一步验证^[50-52]。基于上述结果提出的系统肿瘤负荷模型，即指由治疗前全身ctDNA负荷与术后分子残留状态共同反映的系统肿瘤负荷水平，可有效评估患者体内潜在微转移及分子残留疾病风险。具体而言，该模型以基线ctDNA MVAF，和术后ctDNA检测结果作为核心变量：若基线MVAF $\geq 1.1\%$ ，或术后ctDNA仍可检测，则定义为高系统肿瘤负荷；若基线MVAF $< 1.1\%$ 且术后ctDNA阴性，则定义为低系统肿瘤负荷。其中MVAF的阈值1.1%是通过前期44例回顾性队列^[46]的ROC分析得出的最优阈值，并在130例多中心前瞻性队列及I-SPY2外部队列^[49]中得以验证。该研究结果显示，高系统肿瘤负荷患者无事件生存期（event-free survival，EFS）和无远处复发生存期（distant relapse-free survival，DRFS）均显著较差（EFS： $HR=3.76$ ，95% $CI=1.05\sim 13.49$ ， $P=0.029$ ；DRFS： $HR=11.05$ ，95% $CI=1.43\sim 85.63$ ， $P=0.004$ ）；该模型预测DRFS的灵敏度达91.7%，并在多因素Cox模型中保持独立预后价值（ $P=0.022$ ）。系统肿瘤负荷反映潜在微转移负荷及系统性复发风险，有望重构现有TNM分期体系下的预后分层模式。对于系统肿瘤负荷为零或低于阈值的低风险患者，有机会探索降级系统治疗策略，减少不必要毒性；对于系统肿瘤负荷较高的患者，即使局部获得较好缓解，复发转移风险仍高，则应尽早考虑强化辅助治疗^[49]。与影像学等传统手段相比，该模型可提早区分复发转移高危或低危患者，从而为后续强化或降级治疗提供决策窗口。如果说pCR代表局部病灶的“病理学清零”，那么ctDNA阴性则代表系统性疾病层面的“分子学清零”。未来新辅助治疗评价不应仅回答“肿瘤是否缩小或消失”，更应回答“患者的系统肿瘤负荷是否下降或消失”。上述

研究为“系统肿瘤负荷清零”提供了早期证据基础,除 ctDNA 外,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)、肿瘤相关外泌体(tumor-derived exosomes, TDE)等生物标志物也显示出重要的预

后潜力^[53-55]。随着 MRD 检测技术不断发展,新辅助治疗疗效评估有望从单一终点向多维综合体系发展,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。

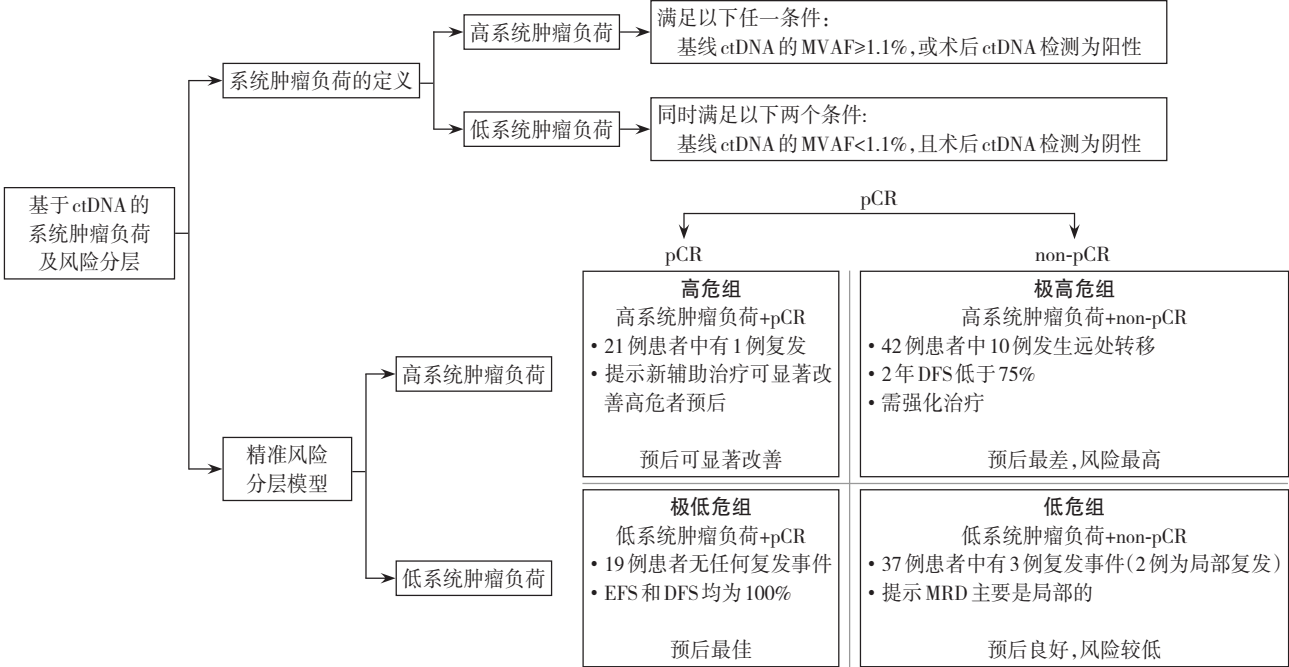


图 1 基于 ctDNA 动态监测的系统肿瘤负荷模型及风险分层框架

Figure 1 Systemic tumor burden model and risk stratification framework based on dynamic ctDNA monitoring

2 总结与未来展望

当前乳腺癌新辅助治疗仍面临诸多挑战: (1) 大多数新辅助临床研究仍以提高 pCR 率作为主要或次要研究终点, 系统治疗的升级较多, 而降级较少, 可能导致相当一部分患者尤其是 II 期患者, 接受了不必要的过多的系统治疗。(2) 以 pCR 为主的疗效评价体系对生存预测效能有限。即使在 HER2 阳性乳腺癌或 TNBC 中, pCR 与 non-pCR 患者的生存预后仅相差 20%~25%, non-pCR 患者大多数仍可彻底治愈, 新辅助治疗可能导致患者过度焦虑或过多的强化治疗。(3) 在 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者中, 无论接受新辅助化疗还是内分泌治疗, 其 pCR 率都很低, 局部应答难以准确反映长期生存获益。

基于上述挑战, 未来乳腺癌新辅助治疗应更多从治疗的全局观而非仅局部反应考虑, 构建融合病理、影像、ctDNA 及其他液体活检标志物的综合评价模型, 摆脱当前以 pCR 为治疗反应主要评

估终点的局限。以 ctDNA 为代表的液体活检技术, 可动态反映既往在传统评估体系下难以直接观测和量化的系统肿瘤负荷, 而这部分无法手术切除的系统肿瘤负荷也是导致远处转移而威胁生命的主要原因。ctDNA 等液体活检技术可能有助于建立起超越传统 TNM 分期的“分子分期”体系, 以精准区分局部低危型与系统高危型患者, 基于患者的不同系统肿瘤负荷风险制订个体化治疗方案。

然而, ctDNA 液体活检技术在临床中的推广应用仍面临诸多挑战。首先, 检测方法尚缺乏统一标准, 不同平台在检测靶点选择、测序策略及结果判读方面存在差异, 影响研究结果的可比性及临床应用的一致性。其次, ctDNA 动态变化的阈值界定及其临床意义仍有待进一步明确。此外, 检测成本较高及技术可及性问题亦在一定程度上制约了其在常规临床实践中的推广。因此, 建立规范化检测流程与质量控制体系, 降低成本及提高可及性, 并结合前瞻性临床研究明确其应用范围, 是该技术走向临床常规化的关键环节。

从应用角度看, ctDNA有望在多个层面优化现有诊疗模式。一方面, 其较传统影像学手段更早反映系统肿瘤负荷变化, 可用于复发风险的前瞻性评估; 另一方面, 通过动态监测系统肿瘤负荷变化, 有助于识别真正获益于强化治疗的人群, 避免低风险患者接受不必要的治疗干预, 从而在提高疗效的同时降低治疗相关负担。

需要强调的是, 系统肿瘤负荷模型目前仍处于临床验证探索阶段, 现有证据仍主要来源于TNBC的较小样本研究, 其稳定性及普适性仍需在更大样本量和不同分子亚型乳腺癌患者的前瞻性研究中进一步验证。

未来研究可从以下几个方面推进: 其一, 开展多中心前瞻性研究, 系统评估ctDNA及系统肿瘤负荷模型在不同分子亚型乳腺癌中的预后价值; 其二, 构建融合病理、影像及多种液体活检标志物的综合评价体系, 以提高系统肿瘤负荷评估的准确率; 其三, 在严格证据支持下, 探索基于风险分层的个体化治疗策略, 包括高风险患者的强化治疗及低风险患者的降阶治疗路径。

目前已有多项基于系统肿瘤负荷评估的前瞻性临床研究正在开展, 尝试探索其在新辅助治疗的风险分层与分子分期价值, 期望通过ctDNA监测实现精准地升阶或降阶治疗, 包括对局部低危型患者免除或降级化疗。

展望未来, 随着研究的不断深入, ctDNA等液体活检技术的灵敏度、特异度、标准化和可及性将不断提高, 有望对乳腺癌临床诊疗模式产生深远影响。其核心价值在于通过有效的系统肿瘤负荷监测, 推动个体化的精准风险评估和更有效、更低毒的治疗模式。

作者贡献声明: 黄诗雨负责文章撰写及文献调研; 刘强负责文章架构设计、撰写指导及文章终审修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

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. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. *JAMA*,

2019, 321(3):288. doi:10.1001/jama.2018.19323.

- [3] Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins hospital from June, 1889, to January, 1894[J]. *Ann Surg*, 1894, 20(5): 497–555. doi: 10.1097/0000658-189407000-00075.
- [4] Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future[J]. *Semin Oncol*, 1978, 5(4):385–394.
- [5] Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(11):3863–3874.
- [6] Frei E 3rd. Curative cancer chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1985, 45 (12 Pt 1):6523–6537.
- [7] DeVita V Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8643–8653. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-6611.
- [8] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, 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. doi:10.1093/annonc/mdr304.
- [9] Cortazar P, Zhang LJ, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- [10] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017.
- [11] von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3623–3630. doi:10.1200/jco.2012.45.0940.
- [12] Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2438–2441. doi:10.1056/nejmp1205737.
- [13] Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2024, 22(5): 331–357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035.
- [14] von Minckwitz G, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40: GeparQuattro) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 81–89. doi: 10.1093/annonc/mdt410.
- [15] Elliott MJ, Echelard P, Pipinikas C, et al. Longitudinal evaluation of circulating tumor DNA in patients undergoing neoadjuvant therapy for early breast cancer using a tumor-informed assay[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1837. doi: 10.1038/s41467-025-

- 56658-4.
- [16] 张伟伟, 李光耀, 刘留, 等. 循环肿瘤DNA检测在恶性肿瘤临床诊疗中的应用进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(11):2480-2487. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240383.
- Zhang WW, Li GY, Liu L, et al. Advances in the clinical application of circulating tumor DNA testing in malignant tumors[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(11):2480-2487. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240383.
- [17] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
- [18] Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2011, 378(9793): 771-784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- [19] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2206-2223. doi:10.1093/annonc/mdt303.
- [20] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12): 1940-1949. doi: 10.1200/jco.2005.02.6187.
- [21] Mieog JD, van der Hage JA, van de Velde CH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer[J]. Br J Surg, 2007, 94(10):1189-1200. doi:10.1002/bjs.5894.
- [22] De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1978, 1(1): 53-59. doi: 10.1007/BF00253147.
- [23] Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Preoperative chemotherapy in operable breast cancer[J]. Lancet, 1993, 341(8858):1485. doi:10.1016/0140-6736(93)90933-8.
- [24] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2001, 2001(30):96-102. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
- [25] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7):2483-2493. doi: 10.1200/jco.1997.15.7.2483.
- [26] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):778-785. doi:10.1200/jco.2007.15.0235.
- [27] Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, et al. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2025, 392(3):249-257. doi:10.1056/nejmoa2406070.
- [28] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(22):2147-2159. doi:10.1056/nejmoa1612645.
- [29] 蔡耿喜, 蔡子杰, 陈前军, 等. 乳腺癌新辅助治疗的现状与进展: 南方乳腺癌论坛主要议题与共识[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(11):1309-1321. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001.
- Cai GX, Cai ZJ, Chen QJ, et al. Current status and development of chemotherapy of breast cancer: the main topics and agreements of China South Breast Cancer Symposium[J]. China Journal of General Surgery, 2019, 28(11): 1309-1321. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001.
- [30] 程瑞, 纪文鑫, 周灿, 等. HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023(5): 771-781. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017.
- Cheng R, Ji WX, Zhou C, et al. Hot topics and research advances in neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2023(5): 771-781. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017.
- [31] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1796-1804. doi:10.1200/jco.2011.38.8595.
- [32] Wang J, Wu SG. Breast cancer: an overview of current therapeutic strategies, challenge, and perspectives[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2023, 15:721-730. doi:10.2147/BCTT.S432526.
- [33] Cao J, Zhang M, Wang B, et al. Chemoresistance and metastasis in breast cancer molecular mechanisms and novel clinical strategies[J]. Front Oncol, 2021, 11: 658552. doi: 10.3389/fonc.2021.658552.
- [34] Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 13-26. doi:10.1038/s41416-020-01161-4.
- [35] Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(4): 223-238. doi: 10.1038/nrc.2017.7.

- [36] Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(2):71–88. doi:10.1038/s41576-018-0071-5.
- [37] Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13):1199–1209. doi:10.1056/nejmoa1213261.
- [38] Parsons HA, Beaver JA, Park BH. Circulating plasma tumor DNA[A]//Stearns V. *Novel Biomarkers in the Continuum of Breast Cancer*[M]. Cham: Springer International Publishing, 2016: 259–276. doi:10.1007/978-3-319-22909-6_11.
- [39] McDonald BR, Contente-Cuomo T, Sammut SJ, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(504):eaax7392. doi:10.1126/scitranslmed.aax7392.
- [40] Lin PH, Tsai LW, Lo C, et al. ctDNA detected after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer is associated with inferior outcomes and may inform adjuvant therapy[J]. *Cancer Res Commun*, 2026, 6(1): 105–114. doi: 10.1158/2767-9764.crc-24-0234.
- [41] Tie J, Cohen JD, Wang YX, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1710–1717. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3616.
- [42] Cullinane C, Fleming C, O'Leary DP, et al. Association of circulating tumor DNA with disease-free survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(11):e2026921. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.26921.
- [43] Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 229–239. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.007.
- [44] Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, et al. Assessment of molecular relapse detection in early-stage breast cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1473–1478. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1838.
- [45] Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(302):302ra133. doi:10.1126/scitranslmed.aab0021.
- [46] Li S, Lai H, Liu J, et al. Circulating tumor DNA predicts the response and prognosis in patients with early breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, (4):244–257. doi:10.1200/po.19.00292.
- [47] O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 896. doi: 10.1038/s41467-018-03215-x.
- [48] Magbanua MJM, Brown Swigart L, Ahmed Z, et al. Clinical significance and biology of circulating tumor DNA in high-risk early-stage HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(6): 1091–1102. doi: 10.1016/j.ccell.2023.04.008.
- [49] Li S, Li Y, Wei W, et al. Dynamic ctDNA tracking stratifies relapse risk for triple negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 2786. doi: 10.1038/s41467-025-57988-z.
- [50] Hunter NB, Parsons HA, Cope L, et al. The pathologic response evaluation and detection in circulating tumor-DNA study: ultrasensitive circulating tumor-DNA assessment of breast cancer minimal residual disease[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(14): 1283–1295. doi:10.1200/jco-25-02934.
- [51] Park MS, Youn Y, Kim JA, et al. Prognostic and monitoring value of circulating tumor DNA at multiple clinical time points in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2026, 33(2): 377–385. doi: 10.1007/s12282-025-01818-z.
- [52] Zhou J, Mo H, Hu D, et al. Association of ctDNA detection and recurrence assessment in patients with neoadjuvant treatment[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(19):19794–19806. doi:10.1002/cam4.6544.
- [53] Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1049–1060. doi:10.1200/jco.2015.63.1010.
- [54] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2):259–271. doi:10.1093/annonc/mdu450.
- [55] 张羽, 刘强. 液体活检在乳腺癌精准治疗中的应用进展及展望[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(8): 688–697. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.003.
- Zhang Y, Liu Q. Advances of liquid biopsy in precision treatment of breast cancer[J]. *China Oncology*, 2022, 32(8): 688–697. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.003.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 黄诗雨, 刘强. 从“局部病理清零”到“系统肿瘤负荷清零”: 乳腺癌新辅助治疗评估新范式[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(11): 1–8. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260240

Cite this article as: Huang SY, Liu Q. From local pathological eradication to systemic tumor burden clearance: a new paradigm for evaluating neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(11): 1–8. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260240