

# 基于RCB与ctDNA-MRD的早期三阴性乳腺癌围手术期风险适配治疗： 从免疫骨架到ADC强化

吴玉玲<sup>1,2,3</sup>, 杨欣悦<sup>2,3</sup>, 王佳宁<sup>2,3</sup>, 张泽宇<sup>2,3</sup>, 张金平<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学前沿科学技术研究院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院普外二科, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省医用高分子材料工程技术研究中心, 陕西 西安

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

## 摘要

早期三阴性乳腺癌进入围手术期免疫治疗时代, 但残余病灶仍主导复发风险, pCR二分法难以支撑术后治疗的精确方案。本文以RCB量化残余肿瘤负荷, 概述ctDNA-MRD的平台、采血窗口与假阴性或假阳性限定, 强调ctDNA清除较单点阳性更能反映反应深度。综合证据提出RCB × ctDNA的联合分层, 用于界定分子极高危并指导新辅助治疗后阶段强化, 并在免疫骨架下总结卡培他滨与奥拉帕利的使用证据, 评述TROP2-ADC及ADC × IO前移的依据与挑战。最后概括关键试验终点与真实世界实施要点。

## 关键词

三阴性乳腺癌, 残余癌负荷, 循环肿瘤DNA, 微小残留病灶, 抗体偶联药物

# Risk-Adapted Perioperative Management of Early Triple-Negative Breast Cancer Using Residual Cancer Burden and ctDNA-MRD: From Immunotherapy Backbone to ADC Escalation

Yuling Wu<sup>1,2,3</sup>, Xinyue Yang<sup>2,3</sup>, Jianing Wang<sup>2,3</sup>, Zeyu Zhang<sup>2,3</sup>, Jinping Zhang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Frontier Science and Technology Research Institute of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

\*通讯作者。

文章引用: 吴玉玲, 杨欣悦, 王佳宁, 张泽宇, 张金平. 基于 RCB 与 ctDNA-MRD 的早期三阴性乳腺癌围手术期风险适配治疗: 从免疫骨架到 ADC 强化[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1736-1743. DOI: 10.12677/acm.2026.1641413

<sup>2</sup>The Second Department of General Surgery of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Shaanxi Provincial Engineering Research Center for Medical Polymer Materials, Xi'an Shaanxi

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

## Abstract

Early-stage triple-negative breast cancer (TNBC) has entered the era of perioperative immunotherapy; however, residual disease after neoadjuvant therapy remains the dominant source of relapse, and a binary pathological complete response (pCR) endpoint is insufficient to support risk-adapted escalation or de-escalation. This review positions residual cancer burden (RCB) as a quantitative pathological anchor and critically summarizes circulating tumor DNA-based minimal residual disease (ctDNA-MRD), focusing on assay strategies (tumor-informed vs tumor-naïve), sampling windows across the perioperative timeline, and interpretability pitfalls including false negatives and false positives. Evidence from serial ctDNA studies suggests that ctDNA clearance better captures depth of response than a single time-point result and can further stratify risk within non-pCR populations. Integrating these dimensions, we propose a pragmatic framework (RCB low/high × ctDNA negative/positive) to define a “molecular ultra-high-risk” subgroup for post-neoadjuvant intensification. Within the current immunotherapy backbone, we outline the evidence boundaries for capecitabine and olaparib and discuss the rationale and emerging data supporting the forward shift of antibody-drug conjugates (ADCs), including TROP2-directed agents and ADC-immunotherapy combinations. Finally, we highlight trial-design considerations that keep event-free and overall survival as primary endpoints while using ctDNA clearance as a mechanistic/early signal endpoint, and we summarize workflow requirements for real-world implementation.

## Keywords

TNBC, RCB, ctDNA, MRD, ADCs

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. 引言

三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC)因缺乏 ER/PR/HER2 表达而缺少经典内分泌与抗 HER2 治疗抓手,生物学异质性显著,临床上更易出现早期远处复发与治疗耐受,即便处于可手术阶段仍有不成比例的肿瘤相关死亡负担。围绕这一高危亚型,围手术期系统治疗的目标已由提高短期病理反应转向降低复发并最终改善长期生存。

新辅助治疗(neoadjuvant therapy)在早期 TNBC 中逐渐确立为标准路径,其价值不仅在于降期与提高手术可切除性,更在于以病理反应为基础为后续治疗提供强预后锚点。病理完全缓解(pathological Complete Response, pCR)与远期结局相关,但其二分类属性难以刻画残余风险的连续谱;大量患者术后仍存在残余病灶(Residual Disease, RD),而 RD 正是复发事件的主要来源。相较 pCR,残余癌负荷(Residual Cancer Burden, RCB)以更精细、可重复的方式量化残留程度,为术后强化或减量提供更合适的分层基础[1]。

免疫治疗的引入进一步重塑了早期 TNBC 的治疗逻辑。以 KEYNOTE-522 为代表的围手术期化疗联合 PD-1 抑制剂方案,在改善 pCR 与无事件生存(EFS)的基础上,进一步显示总生存(OS)获益,标志着围

手术期免疫治疗从提高反应率走向改善长期生存的证据跃迁[2] [3]。然而，免疫相关毒性与疗程成本使“谁应继续、谁可减量”成为重要的临床问题，尤其在 RD 人群中，术后最优序列仍缺乏统一算法。

当前新辅助治疗后阶段升级治疗策略已形成模式：对 RD 患者，卡培他滨可带来生存获益；对携带 gBRCA1/2 致病变异且高危者，奥拉帕利可降低复发并改善生存[4] [5]。与此同时，ADC 等新平台正加速前移，但其适用人群与最佳序列更依赖精准风险识别。循环肿瘤 DNA 微小残留病灶(ctDNA-MRD)为分子层面残留提供了可动态监测的维度，有望与 RCB 互补定义真正极高危并指导强化窗口[6]。基于此，本综述将围绕 RCB × ctDNA-MRD 驱动的围手术期风险适配策略，整合证据限定、方法学要点与可检验的试验设计假说，以服务临床决策与真实世界研究的逻辑闭环进行系统阐述。

## 2. 残余病灶的标准化量化：为何 RCB 比 pCR 更适合驱动围手术期决策

### 2.1. 从是否 pCR 到残余风险谱系

在早期 TNBC 的新辅助治疗中，pCR 因定义清晰、可操作性强且与长期结局相关，长期作为核心终点。但 pCR 本质是二分类指标，能够区分无浸润癌残留与存在残余病灶，却难以回答临床真正关心的问题：残留多少才构成高危？残留减少是否等价于风险下降？non-pCR 内部的风险梯度有多大？因此，单用 pCR 往往不足以支持制定更精细的术后治疗方案，尤其在新辅助治疗后阶段需要更精准的病理判定。

### 2.2. RCB 作为病理锚点：连续量化、外部一致性与疗效解释力

RCB 的关键贡献是把新辅助后残余病灶从有或无提升为连续指数，并进一步分层为 RCB-0/II/III；其计算综合肿瘤床尺寸、浸润癌细胞密度与淋巴结转移负荷，因而更接近残余肿瘤负担的真实表现[7]。在多中心数据合并分析中，RCB 与复发和患者生存呈稳定的单调梯度关系，且在不同分子亚型内保持一致，提示其并非特定队列的偶然发现，而是可用于跨研究、跨方案对齐风险的通用策略[8]。更重要的是，RCB 能把疗效解释从 pCR 率提高了多少拓展到残余负荷分布是否整体左移。综上，RCB 更可能为围手术期路径中的核心病理风险锚点，它既能在 non-pCR 内部建立可操作的风险梯度，又能以分布变化解释疗效，从而为与 ctDNA-MRD 等分子残留指标的互补整合奠定结构化基础。

## 3. ctDNA-MRD 方法学要点：平台选择、采血窗口与结果可解释性

ctDNA-MRD 的核心价值在于在影像学与临床复发之前，通过血浆中可检出的肿瘤来源 DNA 信号，捕捉分子层面残留，从而将风险识别前移到可干预的时间窗。在早期 TNBC 中，MRD 应被视为围手术期策略的一部分，一是新辅助治疗过程中的动态反应评估(ctDNA 清除或持续阳性提示反应深度与潜在耐药)；二是术后高危人群的再分层，用于界定真正极高危的强化靶人群；三是作为机制型或早期信号终点，辅助新策略的快速筛选[6]。但要让 MRD 进入可执行的临床/试验框架，需要首先明确 MRD 结果的可信度由检测路线、采血时点与阈值定义共同决定，任何一环不严谨，都可能把分子残留误读成无风险或必复发。

检测技术大体分为两条路径。先基于肿瘤组织建立个体化突变图谱，再在血浆中进行定向追踪(如 dPCR 或个体化多突变超深测序)，通常具备更高特异性，更贴合低肿瘤负荷的 MRD 场景；其代价是需要组织样本、流程更复杂、成本与周转时间更高[9]。组织无关则直接在血浆中寻找肿瘤相关信号，临床流程更简化，但在 MRD 中往往面临更严苛的敏感度和特异性挑战，需要更严格的阈值、背景噪声控制与质量体系，否则假阴性与假阳性风险都会被放大。

采血时间点决定了 MRD 信号的临床意义。围手术期在新辅助治疗早期(例如第 1 周期后)更接近反应动力学指标，用于判断是否正在清除肿瘤 DNA；术前时点与肿瘤负荷高度相关；术后 4~8 周最接近真正

MRD, 理论上对复发风险指向性最强; 随访期的固定频率监测则用于复发预警, 但其临床效用强依赖检测起始是否足够早、频率是否足够高、方法是否足够敏感。c-TRAK TN 的经验指出, 当 ctDNA 首次转阳, 不少患者已可检出影像学转移, 导致所谓 MRD 干预在现实中退化为转移期治疗的提前启动, 从而压缩了真正可逆转的窗口, 也削弱了 ctDNA 作为触发器的临床效率[10]。因此, 未来设计需要前移检测起点并提高检测频率或灵敏度, 而不是仅在术后低频守株待兔。

就临床解释而言, 现有证据汇总普遍支持早期 TNBC 中 ctDNA 阳性与更差预后相一致, 因此阳性通常更具治疗意义, 但由于低释放型肿瘤、采样频率不足及平台敏感度限制, ctDNA 阴性更大的可能性是当前状态未检出, 这不代表复发风险为零[11]。因此, ctDNA-MRD 更适合用于定义极高危、触发强化试验或加强监测。尤其在病理残余负荷较高的患者中, ctDNA 阴性更应被视为一种需要结合动态复测与临床病理特征重新解释的结果, 而非简单的风险下调依据。

#### 4. RCB 与 ctDNA 互补价值与真正极高危人群的识别

RCB 主要用于评估病理学层面的残余肿瘤负荷; ctDNA-MRD 则从分子层面提示体内是否仍存在微小残留病灶或持续性肿瘤活动。二者反映的是不同维度的残余风险, 具有较强的互补性。临床上, 较高的 RCB 并不一定意味着患者已经存在明确的系统性分子残留, 而 RCB 较低甚至接近 pCR, 也不能完全排除远处复发风险。因此, 仅依据病理学指标或仅依据血液学分子指标进行判断, 都可能存在局限。

现有研究表明, 与单一时间点的 ctDNA 阳性或阴性相比, ctDNA 动态变化, 尤其是 ctDNA 清除状态, 更能反映治疗反应深度及远处复发风险。即使患者未达到 pCR, 若在治疗过程中实现 ctDNA 清除, 其预后也可能优于 ctDNA 持续阳性的患者。因此, ctDNA 有望在 non-pCR 人群中进一步细化风险分层, 为术后强化治疗人群的筛选提供分子依据[12]。总体而言, 残余负荷越高, ctDNA 持续阳性的可能性越大; 但即使在同样存在残余病灶的患者中, ctDNA 仍可提供独立的补充分层信息[13]。在随机试验中, IMpassion031 的探索性分析亦显示, ctDNA 动态变化与治疗反应及临床结局相关, 为 ctDNA 从观察性队列中的风险标志物进一步发展为临床试验内嵌分层工具提供了支持[14]。

基于上述认识, RCB 与 ctDNA 可构建一个具有临床可操作性的  $2 \times 2$  分层框架, 即 RCB (0~I vs II~III) 联合 ctDNA (阴性 vs 阳性)。这一框架的价值不在于对患者进行一次性、静态贴标签, 而在于将病理残余负荷与分子残留状态放在同一风险坐标中进行联合解释。对于 RCB 较低且 ctDNA 阴性的患者, 提示局部治疗反应较深且当前未检出分子残留, 可作为未来治疗减量和随访优化的探索对象。对于 RCB 较高且 ctDNA 阳性的患者, 则同时具备较重病理残余负荷和持续分子残留, 最符合真正“极高危”亚群的特征, 应作为术后强化治疗研究的优先目标人群。

需要强调的是, 不一致分层恰恰是该模型最值得讨论、也最具研究价值的部分。对于 RCB 较高但 ctDNA 阴性的患者, 这种不一致性至少可能有三种解释: 其一, 检测层面的假阴性, 即受限于采血时间窗、检测灵敏度、肿瘤 DNA 释放不足或监测频率不够, 当前未能捕捉到真实存在的分子残留; 其二, 肿瘤虽存在明显局部残余, 但尚未形成可检出的系统性分子播散; 其三, 部分患者可能具有与肿瘤生物学行为、宿主清除能力或残余病灶解剖分布相关的特殊表型。基于现有证据, 对这类患者不宜因一次 ctDNA 阴性而简单降级为低危, 而应继续按高危人群管理, 并通过术后早期重复采血、动态监测及结合淋巴结负荷、脉管侵犯等临床病理因素进行再分层。

相对地, 若 RCB 较低而 ctDNA 阳性, 则提示病理学残余负荷有限并不等同于系统性风险已经解除, 这类患者应首先完善全身分期以排除显性转移; 在无明显转移证据的前提下, 其分子层面的持续阳性更应被视为潜在微小残留的警示信号。由此可见, RCB 与 ctDNA 并非彼此替代, 而是通过识别一致与不一致两类情形, 共同界定围手术期 TNBC 的新辅助后风险谱系。其中, RCB 高且 ctDNA 阳性的患者可作

为 ADC 前移及采用 EFS 联合 ctDNA 清除终点研究的重点对象，而 RCB 高但 ctDNA 阴性、RCB 低但 ctDNA 阳性这两类不一致人群，则应成为后续前瞻性验证模型稳健性与可推广性的关键研究对象[15]。

## 5. 围手术期免疫治疗：现有证据基础与分层难点

早期 TNBC 治疗策略的重要变化，来源于围手术期免疫治疗证据的不断积累。KEYNOTE-522 研究在标准新辅助化疗基础上联合帕博利珠单抗，并于术后继续维持治疗，首先证实了 EFS 获益，随后进一步显示 OS 改善，推动 PD-1 抑制剂由单纯提高 pCR 率的策略发展为改善长期生存的治疗骨架。因而，新辅助治疗后阶段更值得关注的问题，不再是是否应用免疫治疗，而是如何识别不同患者的获益差异，并据此探索强化或减量策略的适用人群及治疗序列。围手术期免疫治疗目前面临的核心问题之一，是其长期获益是否主要来源于达到 pCR 的患者，从而使 non-pCR 患者继续接受术后免疫治疗的价值存在不确定性。RCB 分层的探索性分析为这一问题提供了更贴近临床决策的观察视角。研究提示，帕博利珠单抗不仅可提高 pCR 率，在多数未达到 pCR 的患者中也可观察到 EFS 改善趋势，说明残余病灶患者仍可能从免疫治疗中获益[16]，因此，RCB 不仅是评价新辅助治疗反应的重要工具，也可能成为判断免疫治疗获益分布的重要参考指标。若免疫治疗已使部分残余风险下降，那么真正需要进一步强化治疗的，可能是那些 RCB 更高或分子残留始终未清除的患者。

其他围手术期研究也进一步提示，免疫治疗的疗效可能与其介入时机及与化疗的协同作用密切相关。IMpassion031 证实，在新辅助化疗阶段联合阿替利珠单抗可改善病理缓解，支持免疫治疗应尽早介入，并与化疗共同完成免疫原性激活[17]。GeparNuevo 则提示，即使不设置术后度伐利尤单抗维持治疗，长期结局仍可能改善，由此引出一个尚未解决的重要问题：术后免疫治疗是否需要在所有患者中统一延续，还是应依据更精细的风险分层进行选择保留[18]。目前尚缺乏单一生物标志物能够前瞻性回答“哪些患者需要继续治疗、哪些患者可以减量”这一问题。相较之下，更符合临床实践的路径，仍是综合肿瘤分期、淋巴结状态、治疗耐受性、RCB 反应深度以及 ctDNA 动态变化进行个体化判断。同时，也应重视 irAEs 及长期治疗带来的管理负担。减量治疗的意义并不只是减少用药，更在于避免对可能已获得治愈机会的人群造成不必要的长期毒性[19]。

## 6. 新辅助治疗后阶段的强化治疗策略

在围手术期免疫治疗逐渐成为基础治疗框架的背景下，新辅助治疗后阶段的核心任务，是对残余风险进行再次评估，并据此选择合适的强化治疗方案。对于新辅助治疗后仍存在残余浸润癌的 HER2 阴性患者，CREATE-X 研究证实，术后卡培他滨可改善 DFS，并带来 OS 获益，因此成为非靶向高危残余病灶患者的经典强化方案[20]。而对于携带 gBRCA1/2 致病性变异且属于高危的 HER2 阴性早期乳腺癌患者，OlympiA 研究显示，术后应用 1 年奥拉帕利可显著改善 iDFS，并在后续分析中显示 OS 获益，明确了遗传易感及 DNA 修复缺陷状态具有可转化的治愈性治疗价值[21]。因此，在新辅助治疗后阶段，临床决策首先应考虑患者是否存在明确可用的靶点，如 gBRCA/HRD 状态，同时结合 RCB 和 ctDNA 判断残余风险水平，而不宜简单地在同一类患者中叠加多种药物。

目前临床实践中的难点，在于免疫治疗、化疗及 PARP 抑制剂之间的叠加方式和给药顺序尚不明确。KEYNOTE-522 方案本身包含术后继续使用帕博利珠单抗，因此对于存在残余病灶的患者，常常需要同时面对两个问题：一是是否继续术后免疫治疗，二是是否进一步联合卡培他滨或奥拉帕利。现有随机研究已充分支持围手术期帕博利珠单抗作为基础方案的长期获益，但对于多药联合或序贯应用的最佳组合、持续时间及安全性，仍缺乏同等证据级别的结论。这也提示，亟需借助 RCB 与 ctDNA 等工具，识别真正需要强化治疗的高危患者，使术后加治策略从经验性决策逐步转向基于风险分层的可验证假设。

需要指出的是, 术后单纯延长免疫治疗并不一定能够进一步改善预后。ALEXANDRA/IMpassion030 在以手术为起点的高危早期 TNBC 中评估术后化疗联合阿替利珠单抗, 未观察到 iDFS 获益, 提示免疫治疗的疗效可能高度依赖新辅助阶段与化疗同步启动所形成的免疫调动, 而并非任何时间点延长免疫暴露都能获得同样效果[22]。因此, 新辅助治疗后阶段的下一步方向, 可能不是对所有残余病灶患者一概延长免疫治疗, 而是在病理学和分子生物学界定的极高危亚群中, 引入更有效的平台药物, 如 ADC, 或探索更合理的联合与序贯策略。

## 7. ADC 平台前移: 面向 RCB-2/3 及 MRD 阳性人群的潜在强化路径

在早期 TNBC 中, 真正未被满足的治疗需求主要集中于两类人群: 一类是在新辅助治疗后仍存在明显残余病灶负荷的 RCB-2/3 患者; 另一类是未来可由 ctDNA-MRD 界定的分子高危患者。ADC 通过抗体介导的定向递送, 将高效细胞毒载荷集中作用于肿瘤细胞, 并可在一定程度上借助旁观者效应克服肿瘤异质性。因此, 在经过新辅助治疗后肿瘤负荷已明显下降、但系统性复发风险仍然较高的阶段, ADC 理论上较传统化疗更具强化治疗潜力, 同时也更有利于在疗效与毒性之间取得平衡。

转移性 TNBC 中的研究结果首先证明了 ADC 平台的治疗能力。ASCENT 研究显示, 戈沙妥单抗较医生选择化疗可显著改善既往经治转移性 TNBC 患者的 PFS 和 OS, 为 TROP2-ADC 进一步向早期治疗阶段前移提供了重要依据[23]。更值得关注的是, ADC 前移并非仅停留在理论推演层面。NeoSTAR 研究在局部 TNBC 中验证了新辅助单药戈沙妥单抗的可行性及抗肿瘤活性, 并提出了基于治疗反应进行后续升级或减量调整的思路, 提示 ADC 已开始进入围手术期治疗路径[24]。与此同时, 德达博妥单抗 (Dato-DXd) 在 TROPION-PanTumor01 研究中也显示出针对 TNBC 的治疗活性, 提示 TROP2-ADC 这一药物谱系正在逐步向更早期治疗和更优化的联合、序贯模式延伸[25]。

## 8. 临床转化路径与试验设计思路

在围手术期免疫治疗已成为基础治疗框架的前提下, 新辅助治疗后阶段真正需要解决的问题, 不是是否进一步加治, 而是如何将病理学残余负荷与分子残留状态转化为可验证的治疗分层。RCB × ctDNA 的联合框架提供了一个较为清晰的研究起点: RCB-II/III 且 ctDNA 持续阳性者, 可定义为优先考虑强化干预的核心人群; RCB-II/III 但 ctDNA 阴性者, 不宜被简单视为低危, 而更适合作为需要动态复测和独立验证的高危不一致队列; RCB 0~I 但 ctDNA 阳性者, 则提示病理学低负荷并不等同于系统性安全, 同样具有进入强化研究的合理性[26]。

基于上述逻辑, 未来可设计一项面向早期 TNBC 新辅助治疗后残余病灶患者的前瞻性随机研究。建议入组人群为接受标准新辅助治疗(含或不含帕博利珠单抗)后仍存在残余浸润癌、并在术后 4~8 周完成标准化 ctDNA 检测且影像学排除显性远处转移的患者。研究可优先将 RCB-II/III 且 ctDNA 阳性者设为主要强化队列, 并将 RCB-II/III 但 ctDNA 阴性而伴淋巴结阳性、脉管侵犯或较大残余病灶者设为探索性验证队列。对照组为当前指南支持的标准术后治疗策略, 包括继续完成围手术期免疫治疗, 并按适应证给予卡培他滨或奥拉帕利; 试验组则在标准治疗基础上加入以 TROP2-ADC 为代表的强化方案, 采用联合或序贯方式进行评估。终点设置方面, 治愈性研究仍应以 EFS 或 iDFS 作为核心终点, OS 作为关键长期终点; 与此同时, 可将 ctDNA 清除率设为关键机制性终点和早期信号终点。若研究目的侧重于早期筛选有效强化策略, 也可考虑采用 EFS 与 ctDNA 清除的双主终点设计, 以兼顾临床获益与分子反应深度[6]。

## 9. 小结

RCB 能够量化新辅助治疗后的病理学残余负荷, ctDNA-MRD 则提供了系统性分子残留的动态监测

窗口,二者联合应用的真正价值,并不只在于识别 RCB 高且 ctDNA 阳性的极高危患者,更在于揭示病理学残余与分子残留之间可能存在的非一致性。尤其对于 RCB 较高但 ctDNA 阴性的患者,单次阴性结果并不足以支持风险下调,其临床意义仍需结合检测平台、采血时点、动态复测结果及临床病理高危因素综合判断。因此,未来最值得优先验证的,不是在所有残余病灶患者中普遍加治,而是在经 RCB/ctDNA 联合分层后明确界定的高危人群中开展前瞻性研究。较为可行的路径,是在术后 4~8 周 ctDNA 持续阳性的残余病灶患者中,以当前标准术后治疗为对照,评估 TROP2-ADC 等强化策略能否提高 ctDNA 清除率并进一步转化为 EFS/OS 获益。只有在统一 RCB 评估流程、规范 ctDNA 检测与采血窗口、明确不一致分层的解释边界并通过前瞻性试验验证干预价值后,RCB × ctDNA 框架才有可能从概念模型真正转化为早期 TNBC 围手术期风险适配治疗的临床工具。

## 参考文献

- [1] Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., *et al.* (2007) Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4414-4422. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.10.6823>
- [2] Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., *et al.* (2024) Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1981-1991. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409932>
- [3] Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., *et al.* (2022) Event-Free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 556-567. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>
- [4] Masuda, N., Lee, S., Ohtani, S., Im, Y., Lee, E., Yokota, I., *et al.* (2017) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
- [5] Tutt, A.N.J., Garber, J.E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., *et al.* (2021) Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2394-2405. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105215>
- [6] Panet, F., Papakonstantinou, A., Borrell, M., Vivancos, J., Vivancos, A. and Oliveira, M. (2024) Use of ctDNA in Early Breast Cancer: Analytical Validity and Clinical Potential. *npj Breast Cancer*, **10**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00653-3>
- [7] Yau, C., Osdoit, M., Van der Noordaa, M., *et al.* (2022) Residual Cancer Burden after Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Survival Outcomes in Breast Cancer: A Multicentre Pooled Analysis of 5161 Patients. *The Lancet. Oncology*, **23**, 149-160.
- [8] Tzanikou, E. and Lianidou, E. (2020) The Potential of ctDNA Analysis in Breast Cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **57**, 54-72. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1670615>
- [9] Valenza, C., Saldanha, E.F., Gong, Y., De Placido, P., Gritsch, D., Ortiz, H., *et al.* (2025) Circulating Tumor DNA Clearance as a Predictive Biomarker of Pathologic Complete Response in Patients with Solid Tumors Treated with Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Oncology*, **36**, 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.03.019>
- [10] Turner, N.C., Swift, C., Jenkins, B., Kilburn, L., Coakley, M., Beaney, M., *et al.* (2023) Results of the C-Trak TN Trial: A Clinical Trial Utilising ctDNA Mutation Tracking to Detect Molecular Residual Disease and Trigger Intervention in Patients with Moderate- and High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **34**, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.005>
- [11] Zhang, D., Jahanfar, S., Rabinowitz, J.B., Dower, J., Song, F., Wu, C., *et al.* (2025) Role of Circulating Tumor DNA in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Research*, **27**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-01986-y>
- [12] Magbanua, M.J.M., Swigart, L.B., Wu, H.-., Hirst, G.L., Yau, C., Wolf, D.M., *et al.* (2021) Circulating Tumor DNA in Neoadjuvant-Treated Breast Cancer Reflects Response and Survival. *Annals of Oncology*, **32**, 229-239. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.007>
- [13] Parsons, H.A., Blewett, T., Chu, X., Sridhar, S., Santos, K., Xiong, K., *et al.* (2023) Circulating Tumor DNA Association with Residual Cancer Burden after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer in TBCRC 030. *Annals of Oncology*, **34**, 899-906. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.004>

- [14] Mittendorf, E.A., Assaf, Z.J., Harbeck, N., Zhang, H., Saji, S., Jung, K.H., *et al.* (2025) Peri-Operative Atezolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Final Results and ctDNA Analyses from the Randomized Phase 3 Impassion031 Trial. *Nature Medicine*, **31**, 2397-2404. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03725-4>
- [15] De Placido, P. and Parsons, H.A. (2025) Circulating Tumor DNA in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Landscape and Key Open Challenges. *Current Opinion in Oncology*, **37**, 534-545. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000001180>
- [16] Pusztai, L., Denkert, C., O'Shaughnessy, J., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., *et al.* (2024) Event-Free Survival by Residual Cancer Burden with Pembrolizumab in Early-Stage TNBC: Exploratory Analysis from Keynote-522. *Annals of Oncology*, **35**, 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002>
- [17] Mittendorf, E.A., Zhang, H., Barrios, C.H., Saji, S., Jung, K.H., Hegg, R., *et al.* (2020) Neoadjuvant Atezolizumab in Combination with Sequential Nab-Paclitaxel and Anthracycline-Based Chemotherapy versus Placebo and Chemotherapy in Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (Impassion031): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **396**, 1090-1100. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31953-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31953-x)
- [18] Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J., Braun, M., Rey, J., *et al.* (2022) Neoadjuvant Durvalumab Improves Survival in Early Triple-Negative Breast Cancer Independent of Pathological Complete Response. *Annals of Oncology*, **33**, 1149-1158. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1940>
- [19] Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C.H., Bergh, J., Burstein, H.J., *et al.* (2024) Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **35**, 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
- [20] Lee, S., Jeong, H., Shin, E., Lee, S.B., Jeong, J.H., Lee, H.J., *et al.* (2026) Clinical Benefit of Adjuvant Capecitabine According to Residual Cancer Burden in Patients with Triple-Negative Breast Cancer with Residual Disease Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical Breast Cancer*, **26**, 248-258.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2025.09.006>
- [21] Geyer, C.E., Garber, J.E., Gelber, R.D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., *et al.* (2022) 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. *Annals of Oncology*, **33**, 1250-1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
- [22] Ignatiadis, M., Bailey, A., McArthur, H., El-abed, S., de Azambuja, E., Metzger, O., *et al.* (2025) Adjuvant Atezolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer: The ALEXANDRA/Impassion030 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **333**, 1150-1160. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.26886>
- [23] Tolaney, S.M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S., Yam, C., *et al.* (2026) Sacituzumab Govitecan Plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **394**, 354-366. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2508959>
- [24] Spring, L.M., Tolaney, S.M., Fell, G., Bossuyt, V., Abelman, R.O., Wu, B., *et al.* (2024) Response-Guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan for Localized Triple-Negative Breast Cancer: Results from the NeoSTAR Trial. *Annals of Oncology*, **35**, 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.018>
- [25] Bardia, A., Krop, I.E., Kogawa, T., Juric, D., Tolcher, A.W., Hamilton, E.P., *et al.* (2024) Datopotamab Deruxtecan in Advanced or Metastatic HR+/HER2- and Triple-Negative Breast Cancer: Results from the Phase I Tropion-Pantumor01 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 2281-2294. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01909>
- [26] Radovich, M., Jiang, G., Hancock, B.A., Chitambar, C., Nanda, R., Falkson, C., *et al.* (2020) Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells after Neoadjuvant Chemotherapy with Disease Recurrence in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, 1410. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2295>