乳腺癌治疗疗效监测评估的液体活检生物标志物研究进展

李志华[a]，李园[a]，丘国彬[b]，杨西晓[a*]（南方医科大学深圳医院，a.药剂科，b.甲状腺和乳腺外科，广东 深圳 518100）

摘要：乳腺癌是一种女性高发病率的恶性肿瘤，其高异质性导致治疗方案疗效差异大。乳腺癌治疗的早期疗效评估将有助于尽早识别无效治疗方案，及时调整治疗策略，可有效避免延误治疗和无效方案的毒性损伤，从而提高患者的治疗获益。目前，乳腺癌治疗疗效评估主要通过影像学方法监测治疗前后肿瘤大小的变化评价治疗方案的疗效。然而，监测评估治疗前后肿瘤大小变化往往需要较长的评估周期，难以满足早期疗效监测评估的临床需求。液体活检是一种微创检测方法，通过检测分析体液中循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、循环肿瘤microRNA、细胞外囊泡、蛋白质、代谢物等肿瘤来源的生物标志物获得肿瘤病理生理学相关信息，实现实时肿瘤状态及进展监测，在肿瘤治疗疗效监测评估中表现出广阔应用前景。本文将系统总结液体活检生物标志物在乳腺癌治疗疗效监测评估中的研究进展，同时分析探讨其临床转化的挑战及未来该领域可能的发展方向。

关键词：乳腺癌；疗效评估；液体活检；生物标志物；精准治疗

中图分类号：R737.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）06-0467-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.06.011

Advances in Liquid Biopsy Biomarkers for Monitoring and Evaluating the Therapeutic Response of Breast Cancer

LI Zhihua[a], LI Yuan[a], QIU Guobin[b], YANG Xixiao[a*] (*a.Department of Pharmacy, b.Department of Thyroid and Breast Surgery, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong* 518100, *China*)

ABSTRACT: Breast cancer is a malignant tumor with a high incidence rate among women, and its high heterogeneity leads to great differences in therapeutic responses to treatment regimens. Early efficacy assessment of breast cancer therapy can help identify ineffective treatment regimens as soon as possible, allowing for timely adjustments in treatment strategies. This effectively avoids treatment delays and toxic damage from ineffective regimens, thereby improving patients' therapeutic benefits. Currently, the evaluation of therapeutic efficacy for breast cancer primarily relies on imaging methods to monitor changes in tumor size before and after treatment. However, monitoring such changes often requires a lengthy evaluation period, making it difficult to meet the clinical need for early efficacy assessment. Liquid biopsy is a minimally invasive detection method that analyzes tumor-derived biomarkers in body fluids, such as circulating tumor cells, circulating tumor DNA, circulating tumor microRNA, extracellular vesicles, proteins, and metabolites, to obtain pathophysiology-related information of tumors. This enables real-time monitoring of tumor status and progression, demonstrating broad application prospects in the monitoring and evaluation of tumor treatment efficacy. This review will systematically summarize the advances in liquid biopsy biomarkers for the monitoring and evaluation of breast cancer treatment efficacy, while also analyzing and discussing the challenges in their clinical translation and potential future developments in this field.

KEYWORDS: breast cancer; therapeutic efficacy evaluation; liquid biopsy; biomarkers; precision therapy

乳腺癌是一种女性高发病率和高致死率的恶性肿瘤。流行病学数据显示，2022年全球预估新增的乳腺癌患者达230万，而死亡病例数接近67万[1]，其中我国2022年新增患者约35万，死亡病例数为7.5万[2]，乳腺癌已成为仅次于肺癌的第二大高发恶性肿瘤。目前乳腺癌的治疗根据其分型及发展阶段可选择手术治疗、放射治疗、内分泌治疗、靶向治疗及化疗等[3]。由于乳腺癌的高异质性使得同一治疗方案在不同患者间的治疗响应存在明显差异，从而影响患者预后[4]。因此，治疗方案的早期疗效监

基金项目：广东省药学会科学研究基金（2024A02017）

作者简介：李志华，博士，主管药师，研究方向：肿瘤精准治疗　　*通信作者：杨西晓，博士，主任药师，博士生导师，研究方向：病理状态下药物代谢及慢性肾脏病中药新药研发，E-mail：yaxx@smu.edu.cn

测评估对患者治疗决策及预后至关重要。借助早期疗效监测评估手段能够尽早判断治疗方案的有效性，及时调整策略，避免无效方案延误治疗及毒性损伤。

目前影像学方法仍是乳腺癌治疗疗效监测评估的主要手段，包括乳腺X射线成像、超声成像、MRI、PET/CT等。基于影像学的疗效评估主要通过成像的方法监测治疗前后乳腺癌肿瘤组织大小变化来评估治疗方案的有效性。实体瘤疗效评价标准1.1（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1，RECIST 1.1）是实体瘤临床试验中疗效评价的重要方法，也广泛应用于临床治疗方案的疗效评估。在RECIST 1.1标准中，肿瘤病灶长径和淋巴结短径是重要的监测指标，其中完全缓解（complete response，CR）是指所有目标病灶消失，淋巴结缩小至正常大小（短径<10 mm）；其他分级包括部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和疾病进展（progressive disease，PD）亦根据病灶长径及数量变化程度不同而划分[5,6]。RECIST 1.1标准建立为临床治疗方案疗效评价提供了一种量化和标准化评估方法。然而，通过监测肿瘤大小变化评估方案的有效性仍具有一些局限性。一方面评估周期比较长，通常6~8个周期后进行评估，且需要重复评估确认，评估的精度及时效性仍有巨大提升空间；另一方面传统影像学方法难以获得肿瘤组织微观信息，如肿瘤代谢、增殖、凋亡等，较难早期评估肿瘤细胞对治疗的响应性。

随着液体活检技术的发展，循环肿瘤细胞（circulation tumor cells，CTCs）、循环肿瘤DNA（circulation tumor DNA，ctDNA）及肿瘤外泌体等肿瘤来源生物标志物的检测分析能够获得更全面的肿瘤病理生理学相关信息，在乳腺癌治疗早期疗效监测评估中受到越来越多关注。本文将系统总结近年来乳腺癌治疗疗效监测评估的液体活检生物标志物研究进展，并探讨未来该领域可能的发展方向。

1 液体活检

肿瘤相关生物标志物在肿瘤早期诊断、治疗、疗效监测及预后预测中发挥重要作用。液体活检（liquid biopsy）是肿瘤标志物研究的热点方向，其相比于组织活检（tissue biopsy）具有微创、可重复检测的特点，相关检测标志物通常是血液、尿液、唾液等体液中的CTCs、ctDNA、细胞外囊泡、MicroRNA及蛋白质等，这些肿瘤来源的生物标志物能够更好反映肿瘤异质性特征，为全面评估肿瘤治疗及预后提供重要参考[7,8]。下面将系统总结近年来液体活检在乳腺癌治疗疗效监测评估中的研究进展。

1.1 CTCs

CTCs是从原发肿瘤病灶或转移肿瘤病灶脱落进入体循环的肿瘤细胞，通常被认为是肿瘤转移的前体。CTCs来源于肿瘤病灶，通过分离检测CTCs可获得肿瘤DNA、RNA及蛋白质等相关信息，从而辅助患者疾病诊断、治疗、疗效评估及预后预测等[9]。同时，CTCs还在肿瘤异质性研究、基于蛋白分子标志物指导肿瘤免疫治疗、异质性耐药评估等方向表现出巨大应用潜力[10]。为了探究CTCs是否可以作为乳腺癌治疗疗效评估的标志物，Yan等[11]基于Meta分析发现CTCs阳性率与乳腺癌进展呈正相关，即CTCs阳性率下降意味着疾病进展概率低、生存期更长，CTCs状态（阳性结果、阴性结果、数量变化等）可作为乳腺癌治疗疗效评估的生物标志物。由于CTCs在血液中的含量少，分离检测CTCs是其临床应用面临的最大挑战，进而影响其诊断、评估准确度。相关研究报道通过多个液体活检指标联合应用于乳腺癌治疗疗效监测，研究发现CTCs计数和ctDNA可提供关于预后和治疗获益的互补信息，提示多模态液体活检能够更全面地进行治疗评估[12,13]。

此外，基于CTCs来源的药物测试模型可用于敏感药物筛选及治疗方案疗效预测评估，相关模型包括类器官、异种移植模型[14]。虽然CTCs来源的模型能够很好的模拟患者肿瘤异质性，但受限于CTCs血液中含量少，分离困难，基于CTCs来源的药物测试模型研究仍有待进一步研究。

1.2 ctDNA

ctDNA是凋亡或坏死肿瘤细胞释放入血的DNA片段，其携带肿瘤特异性癌基因和表观遗传变异信息，因此可作为肿瘤诊断、治疗、疗效监测及预后预测生物标志物[15,16]。通过ctDNA获得肿瘤异质性、病理及预后等信息，首先需从游离DNA（Cell-free DNA，cfDNA）中特异性识别检测ctDNA。DNA甲基化修饰是表观遗传调控的方式之一，Moss等[17]利用乳腺特异性DNA甲基化特征定性和定量分析

接受新辅助化疗和手术治疗的乳腺癌患者血浆cfDNA情况，发现乳腺来源cfDNA水平高与侵袭性乳腺癌表型及代谢活力密切相关，接受新辅助化疗后，cfDNA水平显著下降，表明乳腺特异性cfDNA是潜在有效检测和监测乳腺癌的标志物。为进一步探究ctDNA水平与肿瘤进展、预后的相关性，相关研究通过检测治疗前后患者ctDNA水平，发现在治疗过程中ctDNA检测水平与临床结果相关，辅助ctDNA监测对临床复发具有100%的阳性预测值（Positive Predictive Value，PPV）[18]。ctDNA在临床复发前就可以被检测到，其检测时间比临床复发提前较长时间，显示出与无复发生存期的强相关性，其可用于识别高复发风险的患者，从而实现更早的干预[19]。

通过比较不同亚型乳腺癌ctDNA水平差异的临床意义，Magbanua等[20]发现在三阴性乳腺癌患者中，化疗前、化疗期间和化疗后ctDNA阳性率均高于激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌患者，三阴性乳腺癌患者ctDNA的早期清除与良好治疗响应相关，即新辅助化疗期间的ctDNA动态变化可预测临床结果。Parsons等[21]研究ctDNA与三阴性乳腺癌新辅助化疗残存肿瘤负荷间的关系，发现三阴性乳腺癌的新辅助化疗有效患者中ctDNA肿瘤分数（Median Tumor Fraction，TFx）下降了285倍，在无效者中下降了24倍，ctDNA肿瘤分数与临床疗效密切相关。

新辅助化疗pCR与良好预后强相关，Magbanua等[22]研究ctDNA应用于pCR预测及转移复发风险预测，发现ctDNA未清除是治疗效果不佳和转移性复发的重要预测因素，而ctDNA清除则与生存改善相关；在早期高危乳腺癌的新辅助化疗过程中对ctDNA进行个性化监测，可能有助于实时评估治疗反应，并可帮助微调pCR作为生存的替代终点。相关研究还发现ctDNA不仅可以用于评估肿瘤异质性并预测治疗结果，基于ctDNA的分子肿瘤负荷指数（molecular Tumor Burden Index，mTBI）还可作为乳腺癌的治疗疗效评估的潜在标准[23,24]。此外，在1项使用ctDNA与机器学习预测转移性乳腺癌患者的治疗结果和无进展生存期的大规模回顾性研究[25]中发现，对ctDNA进行全基因组浅测序并对肿瘤分数进行纵向跟踪的策略能够提供关于治疗反应的实时信息，提示ctDNA是预测预后和治疗反应的潜在生物标志物。

1.3 循环肿瘤microRNA（Circulating Tumor MicroRNA，ct-miRNA）

ct-miRNA是短单链非编码RNA，长度约为18~25核苷酸，主要在转录后水平上通过抑制蛋白质翻译或降解mRNA负向调控目标基因的表达[26]。目前大量研究表明miRNAs在各种与癌症相关的生物学过程中发挥着关键调控作用，包括增殖、分化、凋亡、代谢、侵袭、转移和耐药性等[27]。因此，相比于液体活检CTCs、ctDNA等生物标志物，ct-miRNA能够提供肿瘤转录水平调控的相关信息，成为近年来液体活检生物标志物研究的热门方向。临床队列研究发现乳腺癌中有30种失调miRNA，其中8种miRNA组合在所有队列中表现一致，其AUC、准确率、敏感性和特异性分别为0.915、82.3%、72.2%和91.5%，说明miRNAs组合可作为乳腺癌筛查和诊断的潜在标志物[28]。相关研究报道miRNAs与乳腺癌进展、预后及总生存期密切相关。Gahlawat等[29]基于乳腺癌患者的临床研究发现高水平循环cf-miRNA（Circulating Cell-free MicroRNAs，cf-miRNA）与不良临床特征显著相关，包括肿瘤分期、肿瘤负荷及转移，提示血液总cf-miRNA水平可作为乳腺癌的独立预后指标。在转移性乳腺癌系统治疗的研究中发现miR-200家族成员（miR-200a、miR-200b、miR-141和miR-429）与乳腺癌复发及进展密切相关，miRNA水平升高的患者显示总体生存期（overall survival，OS）和无进展生存期（progression-free survival，PFS）显著缩短，提示循环miR-200s可作为转移性乳腺癌治疗预后评估的潜在生物标志物[30]。

乳腺癌治疗的pCR与OS密切相关，早期预测评估治疗方案的pCR将有助于治疗策略调整，增加患者获益。为了早期评估乳腺癌新辅助治疗方案的疗效，Li等[31]开发了基于氧化石墨烯的高灵敏度循环miRNA检测方法用于研究miRNA与乳腺癌化疗效果的相关性，发现新辅助化疗一个周期后有应答患者和无应答患者的miRNA水平有明显差异，血浆miRNA水平较低的乳腺癌患者更有可能达到病理完全缓解。为了进一步寻找特异性miRNA疗效监测标志物，相关临床研究报道miR-1可作为乳腺癌患者新辅助化疗pCR和OS评估预测的潜在生物标志物，miR-1高表达组中达到pCR的患者显著多于miR-1低表达组（$P<0.001$）[32]。在其他乳腺癌亚型的研究中发现三阴性乳腺癌卡铂治疗组有4个

ct-miRNAs（ct-miR-7-5p、ct-miR-98-5p、ct-miR-3180-3p和ct-miR-410-3p）变化与pCR密切相关，在非卡铂组也有4个ct-miRNA（ct-miR-9-5p、ct-miR-365b-5p、ct-miR-99a-5p和ct-miR-665）变化与pCR密切相关[33]。在luminal B型乳腺癌患者新辅助化疗中发现miR-222和let-7 g的变化与luminal B HER2阳性患者新辅助化疗pCR相关，而在luminal B HER2阴性患者中miR-718、miR-4516、miR-210和miR-125b-5p是化疗敏感性相关的特异性miRNA[34]。此外，相关研究还发现循环miRNA与乳腺癌新辅助化疗诱导的毒性反应密切相关，可作为化疗不良反应预测及安全性监测标志物[35]。

1.4 细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）

EVs是细胞释放进入体液的纳米尺度（粒径：50~1 000 nm）亚细胞结构膜囊泡小体，通常由类似于细胞膜的磷脂双分子层包裹形成，内部携带各种核酸、蛋白质、脂质等大分子物质，在细胞增殖、分化和迁移等过程中发挥重要调控作用[36,37]。根据EVs来源和大小，常将其分为外泌体（50~100 nm）、微囊泡（100~1 000 nm）及凋亡小体（1~5 μm）等。肿瘤来源的EVs携带肿瘤细胞异质性生物学信息，监测EVs的水平及其中相关组分的变化可以实时反应肿瘤发生发展、治疗前后的改变，因此EVs可作为肿瘤诊断、进展、预后的潜在标志物[36,37]。Xu等[38]基于dDTNs的自研方法检测乳腺癌患者肿瘤来源EVs，发现EVs水平在确诊乳腺癌患者中显著高于非肿瘤患者，同时转移性乳腺癌患者的EVs水平显著高于未发生转移的患者，提示肿瘤来源EVs水平增加可作为生物标志物用于乳腺癌诊断及转移监测。在转移性乳腺癌患者中，为探究肿瘤来源EVs与患者总生存期（overall survival，OS）的关系，Nanou等[39]同时检测转移性乳腺癌患者化疗前后CTCs和肿瘤来源EVs，发现肿瘤来源EVs增加，OS下降；同时CTC计数（<5 CTC/7.5 mL blood）预测具有较好OS的患者EVs增加时其OS亦下降；化疗后肿瘤来源EVs水平低的患者OS更长，表明肿瘤来源EVs可作为乳腺癌化疗预后预测标志物。基于肿瘤来源EVs水平进行疾病诊断及治疗监测，高效且灵敏的检测方法是关键。Ren等[40]开发了一种基于蛋白特异性酶学光学报告沉积的液体活检检测方法，可使用最少量（10 μL）的初始生物液体快速、高效地捕获和超灵敏检测EVs，在临床队列研究中该方法区分癌症和非癌症的诊断达到了100%（95%置信区间）的总体准确性，同时在治疗监测中也实现了100%的总体准确性。

肿瘤来源EVs随着疾病的发展不仅表现为量的变化，而且其中的组分亦发生改变。蛋白质是肿瘤来源EVs中的重要组分，发现和监测乳腺癌来源EVs的特异性蛋白质生物标志物变化是乳腺癌液体活检技术在诊断、预后及治疗监测中的研究热点。Tian等[41]表征研究乳腺癌来源EVs的蛋白质特征，发现由8种EV蛋白质标志物的加权总和所表示的EV特征在区分转移性乳腺癌、非转移性乳腺癌和健康者方面具有高准确性（91.1%），EV特征可以在训练队列、验证队列和前瞻性队列中准确监测治疗反应，并可作为转移性乳腺癌患者无进展生存期的独立预后因素。进一步地，相关研究通过EVs蛋白质组学分析寻找潜在标志物应用于乳腺癌进展、复发及治疗监测，发现来源于乳腺癌患者EVs中的7种特异性蛋白质与健康者的有明显差异，其中FAK和纤维连接蛋白显示出高诊断准确性[42]。另一研究通过肿瘤来源EVs的蛋白质组学分析发现乳腺癌患者与健康者有差异的26个蛋白，其中4个EV蛋白质（ECM1、MBL2、BTD和RAB5C）不仅表现出强大的区分能力，尤其针对三阴性乳腺癌，还显示出与疾病复发的潜在相关性[43]。综上，EVs蛋白质组学不仅可用于乳腺癌及其侵袭性亚型的准确诊断，还可用于治疗监测评估、复发风险及预后预测。

此外，相关研究关注肿瘤来源EVs的聚糖组分，通过基于凝集素糖类分子识别的热泳生物传感新方法实现EVs聚糖图谱的快速、高灵敏及选择性分析，临床队列研究EV聚糖特征对于三阴性乳腺癌检测的准确率达到91%，对于三阴性乳腺癌治疗反应监测的准确率达到96%，可作为三阴性乳腺癌患者无进展生存期的独立预后因素[44]。为了研究乳腺癌患者新辅助治疗前后EVs分子特征变化，Jia等[45]通过拉曼光谱结合机器学习方法分析EVs分子特征，并构建HER2阳性外泌体捕获检测系统及乳腺癌新辅助治疗早期疗效预测模型，该模型预测准确率可达94%，在HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的疗效预测中显示出巨大应用潜力。肿瘤来源EVs组分复杂，EVs的代谢物特征亦可反映肿瘤细胞代谢变化，相关研究通过对乳腺癌患者与健康人群的EVs进行代谢组学分析，发现EVs代谢指纹图谱具有明显差异，同时3种代谢物组在治疗反应评估中的准确率达100%，显示出EVs代谢组学在肿瘤诊断

及治疗监测中的巨大应用潜力[46]。

1.5 传统生物标志物

传统生物标志物包括蛋白质、酶、细胞因子、代谢物等，这些标志物主要来源于肿瘤细胞或免疫系统，在生物学及生理学过程中发挥重要作用（免疫响应、细胞间信号传递等），同时随肿瘤进展变化而变化，能够反映疾病状态、治疗响应及预后[47]。血液来源的生物标志物因获取检测方便，是理想的疗效监测评估标志物。寻找肿瘤细胞因治疗导致凋亡坏死的相关生物标志物是肿瘤治疗疗效监测评估的有效策略。相关研究发现血浆超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase，SOD2）水平与乳腺癌新辅助化疗响应密切相关，即乳腺癌新辅助化疗后肿瘤体积缩小伴随血浆SOD2水平升高，因此可通过检测血浆SOD2水平实现对乳腺癌患者治疗效果进行监测[48]。表观遗传在肿瘤发生发展中起着重要调控作用，其中DNA甲基化修饰影响肿瘤细胞增殖及细胞命运。DNA甲基转移酶（DNA Methyltransferases，DNMTs）是DNA甲基化修饰的关键酶，Wang等[49]开发的高灵敏度DNMT1检测方法可低成本快速检测乳腺癌患者外周血中DNMT1，同时评估DNMT1作为乳腺癌患者新辅助治疗疗效监测标志物的预测效果，发现DNMT1预测结果与超声成像评估结果相一致，表现出早期疗效评估的巨大应用潜力。

代谢重编程是肿瘤的重要生物学特征，监测肿瘤代谢变化可实现肿瘤早期疗效评估。代谢组学（Metabolomics）是一种可同时定性和定量分析众多代谢物的新技术，在病理生理机制研究中应用广泛。相关研究通过代谢组学分析发现乳腺癌新辅助化疗前后血清学代谢物存在明显差异，主要集中在鞘脂和氨基酸代谢途径中，同时还发现治疗前的血清代谢物能够成功预测新辅助化疗期间的治疗反应和血液毒性[50]。Yamada等[51]基于血浆代谢组学研究发现乳腺癌新辅助化疗有效组（pCR）与治疗无效组（Non-pCR）血浆代谢物有显著差异，提示血浆代谢组学分析可作为乳腺癌新辅助化疗疗效预测的新工具。

2 总结与展望

乳腺癌的高异质性使得治疗方案个体间差异大，早期疗效监测评估生物标志物的发现对乳腺癌精准治疗的实现至关重要。近年来，众多研究发现液体活检相关生物标志物（CTCs、ctDNA、miRNA、EVs等）与乳腺癌的进展、治疗效果及预后密切相关，可作为乳腺癌的早期诊断、疗效预测及预后评估等的潜在标志物。尽管液体活检生物标志物在乳腺癌诊断、治疗及预后评估的研究中取得较大进展，并表现出巨大的应用前景，然而其临床转化仍面临一些挑战。由于液体活检相关生物标志物在体液中的量少，因此相关生物标志物的临床转化对检测分析方法的灵敏度及特异性要求高，即需要在复杂组分的体液中高灵敏度、特异性检测肿瘤来源标志物，从而保证检测结果的准确性。另外，由于目前乳腺癌治疗疗效监测评估的液体活检相关生物标志物研究主要集中在乳腺癌新辅助化疗的疗效监测评估，生物标志物的普适性有待进一步验证，即相关标志物能否应用于乳腺癌不同治疗方法的疗效评估。最后，目前尚缺乏液体活检生物标志物疗效监测评估的相关量化评价指标及评价标准，需在大量临床研究数据的基础上构建液体活检生物标志物疗效监测评估的评价体系。

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] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134-1150.

[4] Lüönd F, Tiede S, Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression[J]. Br J Cancer, 2021, 125(2): 164-175.

[5] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[6] Litière S, Collette S, de Vries E G E, *et al*. RECIST: learning from the past to build the future[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(3): 187-192.

[7] Li W, Liu J B, Hou L K, *et al*. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 25.

[8] Cao L H, Duan Q L, Zhu Z X, *et al*. Liquid biopsy technologies: innovations and future directions in breast cancer biomarker detection[J]. Biomed Microdevices, 2025, 27(1): 4.

[9] Rupp B, Ball H, Wuchu F, *et al*. Circulating tumor cells in precision medicine: challenges and opportunities[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(5): 378-391.

[10] Dai C S, Mishra A, Edd J, *et al*. Circulating tumor cells: blood-based detection, molecular biology, and clinical applications[J]. Cancer

Cell,2025,43(8):1399-1422.
[11] Yan W T, Cui X, Chen Q, *et al*. Circulating tumor cell status monitors the treatment responses in breast cancer patients: a meta-analysis [J]. Sci Rep,2017,7:43464.
[12] Bortolini Silveira A, Bidard F C, Tanguy M L, *et al*. Multimodal liquid biopsy for early monitoring and outcome prediction of chemotherapy in metastatic breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2021,7(1):115.
[13] Gerratana L, Davis A A, Zhang Q, *et al*. Longitudinal dynamics of circulating tumor cells and circulating tumor DNA for treatment monitoring in metastatic breast cancer [J]. JCO Precis Oncol, 2021,5:PO.20.00345.
[14] Pan C, Wang X P, Yang C, *et al*. The culture and application of circulating tumor cell-derived organoids [J]. Trends Cell Biol, 2025,35(5):364-380.
[15] Luo H Y, Wei W, Ye Z Y, *et al*. Liquid biopsy of methylation biomarkers in cell-free DNA[J]. Trends Mol Med,2021,27(5): 482-500.
[16] Bartolomucci A, Nobrega M, Ferrier T, *et al*. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology[J]. npj Precis Oncol,2025,9:84.
[17] Moss J, Zick A, Grinshpun A, *et al*. Circulating breast-derived DNA allows universal detection and monitoring of localized breast cancer[J]. Ann Oncol,2020,31(3):395-403.
[18] Elliott M J, 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.
[19] Garcia-Murillas I, Cutts R J, Walsh-Crestani G, *et al*. Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA to detect relapse early and predict outcome in early breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat,2025,209(3):493-502.
[20] Magbanua M J M, 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.
[21] Parsons H A, Blewett T, Chu X, *et al*. Circulating tumor DNA association with residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer in TBCRC 030[J]. Ann Oncol,2023,34(10):899-906.
[22] Magbanua M J M, Swigart L B, Wu H T, *et al*. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival[J]. Ann Oncol,2021,32(2):229-239.
[23] Ma F, Guan Y F, Yi Z B, *et al*. Assessing tumor heterogeneity using ctDNA to predict and monitor therapeutic response in metastatic breast cancer[J]. Int J Cancer,2020,146(5):1359-1368.
[24] Yi Z B, Ma F, Rong G H, *et al*. The molecular tumor burden index as a response evaluation criterion in breast cancer [J]. Signal Transduct Target Ther,2021,6:251.
[25] Beddowes E J, Ortega Duran M, Karapanagiotis S, *et al*. A large-scale retrospective study in metastatic breast cancer patients using circulating tumour DNA and machine learning to predict treatment outcome and progression-free survival [J]. Mol Oncol, 2025, 19 (12):3518-3534.
[26] Zhang Z, Zhang H X, Yu J, *et al*. miRNAs as therapeutic predictors and prognostic biomarkers of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat,2022,194(3):483-505.
[27] Ruiz-Manriquez L M, Villarreal-Garza C, Benavides-Aguilar J A, *et al*. Exploring the potential role of circulating microRNAs as biomarkers for predicting clinical response to neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. Int J Mol Sci,2023,24(12):9984.
[28] Zou R Y, Loke S Y, Tang Y C, *et al*. Development and validation of a circulating microRNA panel for the early detection of breast cancer [J]. Br J Cancer,2022,126(3):472-481.
[29] Gahlawat A W, Fahed L, Witte T, *et al*. Total circulating microRNA level as an independent prognostic marker for risk stratification in breast cancer[J]. Br J Cancer,2022,127(1):156-162.
[30] Fischer C, Deutsch T M, Feisst M, *et al*. Circulating miR-200 family as predictive markers during systemic therapy of metastatic breast cancer[J]. Arch Gynecol Obstet,2022,306(3):875-885.
[31] Li Z J, Xiao H T, Li J J, *et al*. Graphene oxide-based highly sensitive assay of circulating microRNAs for early prediction of the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Anal Chem, 2022,94(46):16254-16264.
[32] Peng J, Lin Y P, Sheng X N, *et al*. Serum miRNA-1 may serve as a promising noninvasive biomarker for predicting treatment response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. BMC Cancer,2024,24(1):789.
[33] Aguiar Freitas A J, Nunes C R, Mano M S, *et al*. Circulating microRNAs as potential biomarkers in triple-negative breast cancer: a translational research study of the NACATRINE trial [J]. Future Oncol,2024,20(1):25-38.
[34] Zhang Z, Zhang H X, Li C, *et al*. Circulating microRNAs as indicators in the prediction of neoadjuvant chemotherapy response in luminal B breast cancer[J]. Thorac Cancer,2021,12(24):3396-3406.
[35] Davey M G, Abbas R, Kerin E P, *et al*. Circulating microRNAs can predict chemotherapy-induced toxicities in patients being treated for primary breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 202 (1):73-81.
[36] Zhou E, Li Y M, Wu F, *et al*. Circulating extracellular vesicles are effective biomarkers for predicting response to cancer therapy[J]. EBioMedicine,2021,67:103365.
[37] Lee Y, Ni J, Beretov J, *et al*. Recent advances of small extracellular vesicle biomarkers in breast cancer diagnosis and prognosis [J]. Mol Cancer,2023,22(1):33.
[38] Xu F, Wang K, Zhu C J, *et al*. Tumor-derived extracellular vesicles as a biomarker for breast cancer diagnosis and metastasis monitoring [J]. iScience,2024,27(4):109506.
[39] Nanou A, Miao J L, Coumans F A W, *et al*. Tumor-derived extracellular vesicles as complementary prognostic factors to circulating tumor

cells in metastatic breast cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2023, 7: e2200372.
[40] Ren T J, Zhang Y Z, Zhang Q, *et al*. Accurate cancer diagnosis and treatment monitoring through multiplexed profiling of protein markers on small extracellular vesicles[J]. ACS Nano, 2025, 19(19): 18630-18643.
[41] Tian F, Zhang S H, Liu C, *et al*. Protein analysis of extracellular vesicles to monitor and predict therapeutic response in metastatic breast cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12: 2536.
[42] Vinik Y, Ortega F G, Mills G B, *et al*. Proteomic analysis of circulating extracellular vesicles identifies potential markers of breast cancer progression, recurrence, and response[J]. Sci Adv, 2020, 6(40): eaba5714.
[43] Hyon J Y, Kim M W, Hyun K A, *et al*. Extracellular vesicle proteome analysis improves diagnosis of recurrence in triple-negative breast cancer[J]. J Extracellular Vesicle, 2025, 14(6): e70089.
[44] Li Y K, Zhang S H, Liu C, *et al*. Thermophoretic glycan profiling of extracellular vesicles for triple-negative breast cancer management [J]. Nat Commun, 2024, 15: 2292.
[45] Jia Y N, Li Y Q, Bai X T, *et al*. Raman spectroscopy and exosome-based machine learning predicts the efficacy of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer[J]. Anal Chem, 2025, 97(2): 1374-1385.
[46] Wang S R, Liu D M, Wang R K, *et al*. Efficient metabolic fingerprinting profiling of extracellular vesicles for precise cancer diagnosis and treatment monitoring[J]. Mater Today Bio, 2025, 32: 101857.
[47] Veyssière H, Bidet Y, Penault-Llorca F, *et al*. Circulating proteins as predictive and prognostic biomarkers in breast cancer[J]. Clin Proteom, 2022, 19(1): 25.
[48] Juliachs M, Pujals M, Bellio C, *et al*. Circulating SOD2 is a candidate response biomarker for neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. Cancers, 2022, 14(16): 3858.
[49] Wang Y R, Zhang G Z, Zhang Z Z, *et al*. Plasma DNMT1 activity for assessing tumor burden and predicting neoadjuvant therapy response in breast cancer[J]. Adv Sci, 2025, 12(31): 2501064.
[50] Fang Z H, Ren G H, Ke S Y, *et al*. Serum metabolomic profiling for predicting therapeutic response and toxicity in breast cancer neoadjuvant chemotherapy: a retrospective longitudinal study[J]. Breast Cancer Res, 2025, 27(1): 2.
[51] Yamada M, Jinno H, Naruse S, *et al*. Predictive analysis of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy through plasma metabolomics[J]. Breast Cancer Res Treat, 2024, 207(2): 393-404.

（收稿日期：2025-10-21；在线出版日期：2026-05-09）