

结合超声特征的腋窝淋巴结阳性乳腺癌新辅助化疗后腋窝病理完全缓解的预测模型

王 贝, 钱 瑶, 徐 琪, 刘 锋

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: [目的] 分析经空芯针穿刺活检证实腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)后腋窝病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率及其影响因素,并整合超声影像特征与已知的临床病理特征建立预测模型,为新辅助化疗后乳腺癌患者腋窝处理的降级提供信息。[方法] 回顾性分析哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月入院接受 NAC 的 481 例乳腺癌患者的临床病理资料及超声影像特征,使用 Logistic 回归模型对临床病理特征及超声特征与 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的关系进行单因素及多因素分析,采用多因素分析中具有独立预测作用的指标构建新辅助化疗后腋窝 pCR 的预测列线图,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及 Bootstrapping 法对此模型进行验证与校准。[结果] 在 481 例患者中有 147 例(30.6%)实现了腋窝 pCR。单因素分析显示分子分型、乳腺原发灶临床疗效、淋巴结髓质分界是否清晰、彩色多普勒血流图是否存在血流信号、淋巴结长径、淋巴结短径与腋窝 pCR 相关。多因素分析显示分子分型、乳腺原发灶临床疗效、CDFI 血流信号、淋巴结短径是腋窝 pCR 的独立预测因素。与单独使用临床病理特征的预测模型相比,该模型具有良好的识别性能(ROC 曲线下面积, 0.784 vs 0.694, $P < 0.001$)。[结论] 结合超声特征的腋窝淋巴结阳性乳腺癌新辅助化疗后腋窝 pCR 的预测模型提高了仅应用临床病理特征的模型的预测能力,为 NAC 后选择合适的患者进行侵入性较小的腋窝手术方式提供了参考依据。

关键词: 乳腺癌;新辅助化疗;腋窝淋巴结;预测模型

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)07-0536-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B005

Predictive Model of Axillary Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Axillary Lymph Node-positive Breast Cancer Combined with Ultrasound Features

WANG Bei, QIAN Yao, XU Qi, LIU Feng

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China)

Abstract: [Objective] To determine the complete axillary pathological complete response(pCR) rate and its influencing factors of breast cancer patients with axillary lymph node positive confirmed by hollow needle biopsy after neoadjuvant chemotherapy(NAC), and to establish a prediction model by integrating ultrasound imaging features with known clinicopathological features, so as to provide information for the degradation of axillary treatment of breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. [Methods] The clinicopathological data and ultrasound imaging features of 481 breast cancer patients admitted to the Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University from January 2017 to December 2018 were analyzed retrospectively. A binary Logistic regression model was used to analyze the relationship between clinicopathological characteristics and ultrasound characteristics and the pCR of axillary lymph nodes after NAC for univariate and multivariate analysis. The indicators with independent predictive effect in multivariate analysis were used to construct the predictive nomogram of axillary pCR after neoadjuvant chemotherapy, and the receiver operating characteristic(ROC) curve and bootstrapping method were used to verify and calibrate the model. [Results] Among 481 patients, 147 (30.6%) achieved axillary pCR. Univariate analysis showed that molecular typing, clinical efficacy of primary breast lesions, whether the boundary between skin and medulla of lymph nodes was clear($P < 0.001$), whether there was blood flow signal in color Doppler flow imaging(CDFI), long diameter and short diameter of lymph nodes were related to axillary pCR. Multivariate analysis showed that molecular typing, clinical efficacy of primary breast lesions, CDFI blood flow signal and short diameter of lymph node were independent predictors of axillary pCR. Compared with the prediction model using clinicopathological features alone, this model has better recognition performance (area under ROC curve, 0.784 vs 0.694, $P < 0.001$). [Conclusion] The prediction model of axillary pCR for axillary lymph node positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy combined with ultrasound features significantly improves the prediction ability of the model only using clinical and pathological features, and provides reference for selecting suitable patients for less invasive axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy.

Subject words: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; axillary lymph nodes; prediction model

通信作者: 刘锋,主任医师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科,黑龙江省哈尔滨市

南岗区哈平路 150 号(150086);E-mail:liufeng2014121@163.com

收稿日期: 2020-12-20; **修回日期:** 2021-02-24

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)越来越多地应用于乳腺癌的治疗,并被认为是腋窝淋巴结阳性患者的标准治疗方式,尤其适用于乳腺原发肿瘤及腋窝转移淋巴结的降期^[1]。在经组织学检查证实腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者中,有22%~41%患者在NAC后发生了转移性腋窝淋巴结的阴性转化^[2-3]。随着靶向治疗的发展,腋窝淋巴结的病理完全缓解(pathological complete response,pCR)率得到了进一步提高^[4]。腋窝pCR与良好的预后相关,同时实现了腋窝pCR的患者可以避免腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection,ALND),减少术后并发症,如淋巴水肿、手臂疼痛和上肢活动受限等。因此,对于接受新辅助化疗的乳腺癌患者,越来越多地考虑采用侵入性较小的腋窝手术方式。然而,由于NAC后前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy,SLNB)的假阴性率较高以及缺乏准确的腋窝淋巴结pCR预测工具,在活检证实的淋巴结转移患者中,SLNB在减少腋窝淋巴结清扫方面的作用仍有争议。

腋窝超声用于NAC后的腋窝淋巴结评估被认为可以降低SLNB的假阴性率。然而,据报道超声预测NAC后腋窝pCR的灵敏度中等,许多临床病理因素与腋窝淋巴结对NAC的反应同时相关。既往的研究已经发展了几种利用临床病理特征预测腋窝pCR的模型^[5-6]。但这些研究均未将超声的影像特征纳入模型中。因此,本研究的目的是评估临床病理特征和超声影像特征作为NAC后腋窝pCR的独立预测因素,并将超声的影像学特征与临床病理特征相结合建立预测模型,为新辅助化疗后选择合适的患者实施侵入性较小的腋窝手术方式提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性地分析了2017年1月至2018年12月期间在哈尔滨医科大学附属肿瘤医院行NAC的女性乳腺癌患者481例,在NAC前均经穿刺病理证实腋窝淋巴结转移,并在NAC后进行腋窝超声检查。入组标准:①经空芯针穿刺活检证实为浸润性乳腺癌;②腋窝淋巴结组织学活检证实转移;③年龄>18岁;④术前检查未发现远处脏器转移;⑤经过2个以上周期的NAC;⑥至少有一个可评估的病灶,既往

未接受化疗;⑦NAC后均接受原发灶手术及ALND。排除标准:①双侧乳腺癌;②术前未进行腋窝超声检查;③乳房或腋窝手术史;④发生远处脏器的转移。接受NAC治疗的患者每次治疗前均签署哈尔滨医科大学附属肿瘤医院《病史数据/生物标本二次利用知情同意书》,临床资料的收集过程中不涉及受试者的个人信息。本研究中一切有关人类参与者的程序符合《赫尔辛基宣言》及哈尔滨医科大学附属肿瘤医院研究委员会的标准。

1.2 治疗方法及观察指标

入组的NAC患者术前均完成了以蒽环类或紫杉类药物为基础的标准NAC方案,部分Her-2阳性患者使用了联合曲妥珠单抗的治疗方案。其中AC-T方案292例,AT方案121例,蒽环类或紫杉类药物联合曲妥珠单抗方案28例,其他如周疗或含铂类的方案40例。治疗剂量依据中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology,CSCO)乳腺癌诊疗指南规定的剂量实施。

每次NAC治疗前均对乳腺肿块及腋窝淋巴结进行临床查体及影像学检查,乳腺原发灶临床疗效根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1版)进行评估,最终病理淋巴结分期由腋窝淋巴结清扫标本的组织病理学结果决定,并根据是否存在淋巴结转移分为腋窝pCR组和未达pCR组。

收集的临床数据包括年龄、绝经状态、体质指数(body mass index,BMI)、恶性肿瘤家族史、临床T分期、N分期、临床分期、化疗方案、乳腺原发灶临床疗效。组织病理学信息来自空芯针穿刺活检后的免疫组织化学染色,包括雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、Her-2状态及Ki67增殖指数,并根据中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019版)分为Luminal A、Luminal B、Her-2阳性及三阴性。Her-2状态不明确者均进行了荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)检测证实为阳性。收集的超声影像特征包括:淋巴结皮髓质分界是否清晰、CDFI是否存在血流信号、淋巴结长径、淋巴结短径和淋巴结长短径比例。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0及R软件(4.0.3版本)进行统计分析及绘图。BMI、淋巴结长径、淋巴结短径、淋巴结长短径比例作为连续变量,以均值±标准差表示。采

用 Logistic 回归模型对临床病理特征及超声特征与 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的关系进行单因素分析, 将单因素分析中具有统计学意义的指标纳入 Logistic 回归模型中进行多因素分析。所有分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

采用多因素回归分析中腋窝 pCR 的独立预测指标构建腋窝 pCR 预测的列线图, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 通过计算 ROC 曲线下面积评估该预测模型的准确性, 采用 Bootstrapping 法检验模型的校准度, 并绘制校准曲线。

2 结果

2.1 腋窝病理完全缓解率及相关因素

481 例患者中有 147 例实现了腋窝 pCR, NAC 后腋窝 pCR 率为 30.6%。单因素分析显示: 分子分型、乳腺原发灶临床疗效、淋巴结皮质分界是否清晰、CDFI 血流信号、淋巴结长径、淋巴结短径与 NAC 后腋窝 pCR 显著性相关(Table 1, 2)。多因素分析显示: 分子分型、乳腺原发灶临床疗效、CDFI 血流信号、淋巴结短径是腋窝 pCR 的独立预测因素。与 Luminal A、Luminal B 型乳腺癌相比, Her-2 阳性及三阴性乳腺癌在 NAC 后更易达到腋窝 pCR; 乳腺原发灶实现临床完全缓解者更易达到腋窝 pCR ($P = 0.048$); NAC 后淋巴结短径长度越短越容易达到腋窝 pCR; 淋巴结 CDFI 无血流信号者更易达到腋窝 pCR (Table 3)。

2.2 新辅助化疗后腋窝病理完全缓解列线图的建立

在多因素分析结果的基础上, 通过整合超声影像学特征(CDFI 血流信号、淋巴结短径)和术前已知的临床病理特征(分子分型、乳腺原发灶临床疗效), 建立列线图来计算 NAC 后腋窝 pCR 的概率(Figure 1)。分别计算列线图中分子分型、乳腺原发灶临床疗效、CDFI 血流信号、淋巴结短径分组变量这 4 个变量所对应的第一行的分值, 将其相加得到对应于第 6 行的总分, 利用底部的量表即可得到个体患者 NAC 后腋窝 pCR 的概率。

Table 1 Clinicopathologic characteristics of breast cancer patients with or without axillary pCR[n(%)]

Characteristic	Patients with axillary pCR (n=147)	Patients without axillary pCR (n=334)	χ^2	P
BMI(kg/m ²)	24.27±3.35	24.85±3.67	t=2.587	0.108
Age(years old)			1.436	0.488
≤40	18(12.2)	55(16.5)		
40~60	110(74.8)	236(70.7)		
≥60	19(12.9)	43(12.9)		
Menopausal status			1.942	0.163
Pre-menopausal	59(40.1)	157(47.0)		
Post-menopausal	88(59.9)	177(53.0)		
Family history			0.220	0.639
Yes	18(12.2)	36(10.8)		
No	129(87.8)	298(89.2)		
T stage			4.602	0.203
T ₁	32(21.8)	51(15.3)		
T ₂	99(67.3)	228(68.3)		
T ₃	11(7.5)	38(11.4)		
T ₄	5(3.4)	17(5.1)		
N stage			3.141	0.208
N ₁	103(70.1)	203(62.0)		
N ₂	11(7.5)	37(11.1)		
N ₃	33(22.4)	90(26.9)		
Clinic stage			5.778	0.216
II A	21(14.3)	30(9.0)		
II B	73(49.7)	150(44.9)		
III A	17(11.6)	53(15.9)		
III B	3(2.0)	11(3.3)		
III C	33(22.4)	90(26.9)		
NAC regimen			6.891	0.075
AC-T	92(62.6)	200(59.9)		
AT	30(20.4)	91(27.2)		
Herceptin	14(9.5)	14(4.2)		
Others	11(7.5)	29(8.7)		
Molecular subtyping			25.905	<0.001
Luminal A	11(7.5)	51(15.3)		
Luminal B	54(36.7)	179(53.6)		
Her-2 enriched	45(30.6)	56(16.8)		
Triple negative	37(25.2)	48(14.4)		
Clinical primary tumor response			19.314	<0.001
CR	9(6.1)	5(1.5)		
PR	130(88.4)	258(77.2)		
SD	8(5.4)	66(19.8)		
PD	0(0.0)	5(1.5)		

2.3 模型的验证与校准

通过绘制 ROC 曲线, 将整合了超声特征的预测模型分别与单独临床病理特征和超声影像学特征的模型进行比较(Figure 2), 整合后的腋窝 pCR 预测模型 ROC 曲线

Table 2 Imaging characteristics of ultrasound in breast cancer patients with or without axillary pCR

Characteristic	Patients with axillary pCR (n=147)	Patients without axillary pCR (n=334)	χ^2/t	P
Long diameter of LN (mm)	8.38±5.25	12.13±6.63	t=31.933	<0.001
Short diameter of LN (mm)	4.58±2.54	6.81±3.85	t=36.495	<0.001
Long/short diameter ratio	1.70±0.53	1.78±0.48	t=2.880	0.090
Boundary of cortex and medulla			$\chi^2=24.507$	<0.001
Clear	90(61.2%)	122(36.5%)		
Not clear	57(38.8%)	212(63.5%)		
CDFI blood flow signal			$\chi^2=41.818$	<0.001
Yes	45(30.6%)	212(63.5%)		
No	102(69.4%)	122(36.5%)		

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis for predicting axillary pCR

Characteristic	B	SE	Wald	OR(95% CI)	P
Molecular subtyping					
Luminal A	—	—	31.532	1.000	<0.001
Luminal B	0.230	0.396	0.338	1.259(0.579~2.738)	0.561
Her-2 enriched	1.333	0.430	9.609	3.792(1.632~8.807)	0.002
Triple negative	1.633	0.443	13.601	5.119(2.149~12.191)	<0.001
Clinical primary tumor response					
CR	—	—	7.915	1.000	0.048
PR	-0.722	0.660	1.195	0.486(0.133~1.772)	0.274
SD	-1.785	0.766	5.432	0.168(0.037~0.753)	0.020
PD	-20.641	16691.791	0.000	0.000(0.000)	0.999
Long diameter of LN (mm)	0.001	0.043	0.000	1.001(0.920~1.089)	0.986
Short diameter of LN (mm)	-0.190	0.088	4.666	0.827(0.696~0.983)	0.031
Boundary of cortex and medulla					
Clear/ Not clear	-0.215	0.257	0.702	0.806(0.488~1.334)	0.402
CDFI blood flow signal					
No/Yes	0.887	0.257	11.963	0.412(0.249~0.681)	0.001

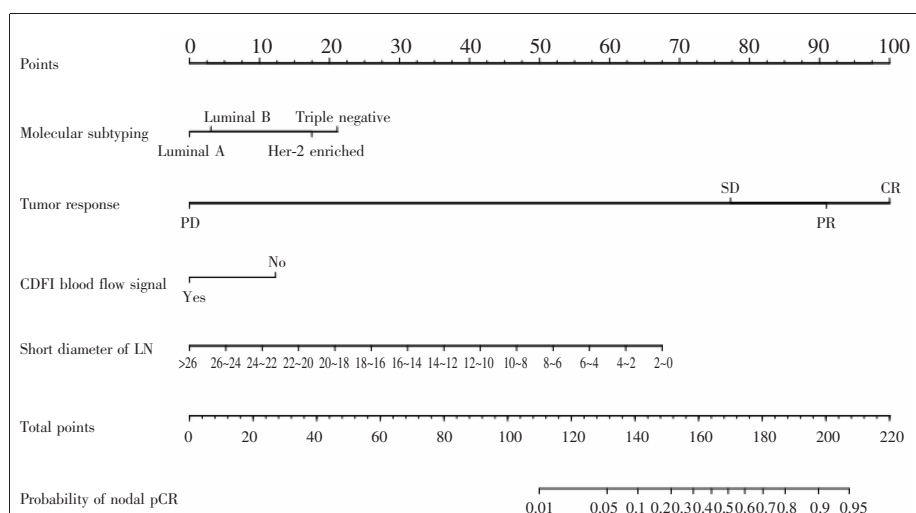


Figure 1 Nomogram for predicting the probability of achieving an axillary pCR after NAC in patients with axillary-positive breast cancer

下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.784 (95% CI: 0.741~0.828), 提高了单独的临床病理特征和超声特征模型的预测能力, ROC 曲线下面积分别为 0.694 (95% CI: 0.741~0.828) 和 0.726 (95% CI: 0.680~0.773), 表明此预测模型对 NAC 后腋窝 pCR 具有良好的识别性能。校准曲线显示了腋窝淋巴结阳性乳腺癌 NAC 后实际的和预测的腋窝 pCR 率。横轴表示由列线图测量的预测概率, 纵轴表示实际概率。校准图表明该预测模型具有较高的精确性 (Figure 3)。

3 讨论

新辅助化疗使用改善了乳房或腋窝 pCR 患者的生存, 并且增加了乳房和腋窝保守手术的可能性^[7]。ALND 是多年来用于腋窝分期和治疗的标准技术, 在临床检查或影像学检查阴性的患者中, 已被 SLNB 所取代, 乳腺癌患者腋窝的处理已经越来越趋向于保守治疗^[8]。目前对于 NAC 前腋窝淋巴结阴性, NAC 后仍为阴性者行 SLNB 已被大多数专家学者所接受, 但对于 NAC 前腋窝淋巴结阳性患者, 仍不清楚如何评估 NAC 后腋窝淋巴结状态。仅仅依赖单纯的临床检查或影像学检查, 如超声或磁共振判断腋窝淋巴结状态的准确性相对较低, 患者有治疗不足或过度治疗的风险^[9]。因此, 确定腋窝残余淋巴结状态对于手术计划的选择至关重要^[10]。

经组织学证实腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者 NAC 后行 SLNB 通常被认为是一种

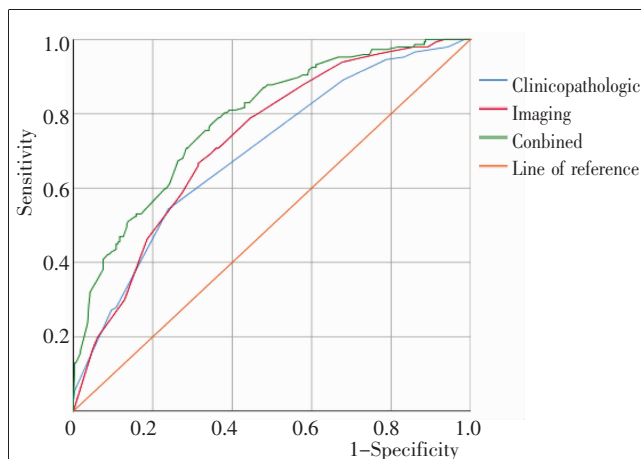


Figure 2 ROC curve for predictive performance of integrated model, clinicopathological model and imaging model

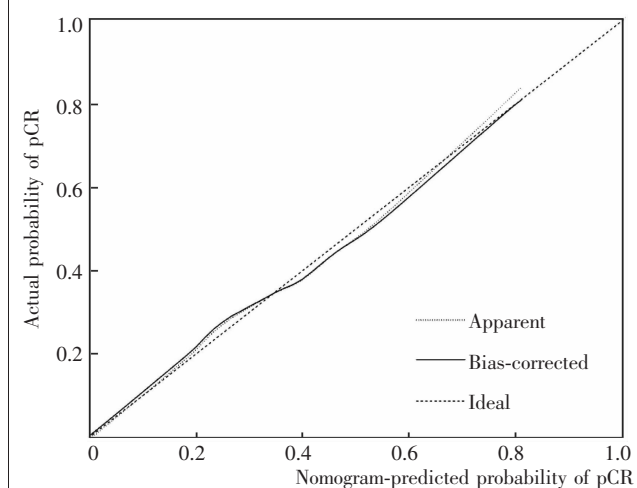


Figure 3 Calibration curve of axillary pCR prediction model for axillary lymph node-positive breast cancer after NAC

相对禁忌证,主要原因在于其较高的假阴性率。既往研究表明,即使在患有临床 N1 的乳腺癌患者 NAC 后切除 2 个以上的前哨淋巴结,假阴性率仍大于 10%^[2,11]。而近年来的研究表明,在使用双重染色法并切除 NAC 前病变淋巴结的情况下 SLNB 在肿瘤学上是安全的^[12-13]。但对于初始腋窝淋巴结阳性的患者 NAC 后,仍建议除 SLNB 外使用超声或磁共振检查进行腋窝再分期以最大程度地减少 SLNB 的假阴性率^[14]。在 NAC 后腋窝的影像学检查中,超声仍然是评估腋窝淋巴结最准确的方法^[15]。在 ACOSOG Z1071 试验中,腋窝超声再分期将 SLNB 的假阴性率从 12.6%降至 9.8%^[16]。本研究综合腋窝超声特征及 NAC 前临床病理特征以预测接受 NAC 的腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者发生淋巴结 pCR 的概率,以便安

全地实施 SLNB。

本文结果显示,481 例患者中有 147 例实现了腋窝 pCR, NAC 后腋窝 pCR 率为 30.6%; 单因素分析显示乳腺原发灶临床疗效与腋窝淋巴结 pCR 相关,多因素分析表明乳腺原发灶临床疗效是腋窝淋巴结 pCR 的独立预测因素,临床疗效为完全缓解的患者更易达到腋窝淋巴结 pCR。这与既往关于乳腺 pCR 和腋窝淋巴结 pCR 之间相关性的研究结果类似。Tadros 等^[17]对 Her-2 阳性和三阴性乳腺癌患者的分析表明,在实现乳腺 pCR 的患者中,89.6% 实现了腋窝 pCR; 而未达到乳腺 pCR 的患者中只有 42.5% 实现了腋窝淋巴结 pCR。既往的多项研究也表明,乳腺 pCR 和淋巴结 pCR 之间存在相关性,且腋窝淋巴结的 pCR 率至少比乳腺高 10%^[18-20]。Jung 等^[21]的研究发现,HR 状态阳性和 Her-2 状态阴性可能是 NAC 后腋窝残留转移性淋巴结的预测指标。本研究也得出了同样的结果,分子分型与腋窝淋巴结 pCR 显著性相关,多因素分析显示 Luminal 型患者实现腋窝 pCR 的可能性较 Her-2 阳性及三阴性患者更低。Vila 等^[6]研究发现,ER 状态为阴性的乳腺癌患者 NAC 后腋窝 pCR 的比值比为 3.5。Iwamoto 等^[22]在研究中也证实 ER 阴性的患者 NAC 后更容易实现腋窝 pCR; 而 Guo 等^[23]针对 ER 阳性乳腺癌的研究也发现 Her-2 状态、ER 表达与 NAC 后腋窝 pCR 存在密切关联,进一步印证了乳腺癌的分子指标与 NAC 后腋窝 pCR 的关系。

既往有几项研究评估了超声对 NAC 后腋窝反应的预测作用^[16,24-25]。在大多数研究中,超声预测残余淋巴结转移的灵敏度高于临床检查和磁共振成像,特异性为 37%~92% 不等。本研究将超声成像结果进一步细化至对淋巴结的具体描述,在对超声特征的单因素分析中,淋巴结皮髓质分界是否清晰、CDFI 血流信号、淋巴结长径、淋巴结短径与 NAC 后腋窝 pCR 相关,多因素分析显示 CDFI 血流信号及淋巴结短径是 NAC 后腋窝 pCR 的独立预测因素。Kim 等^[26]在评估最初患有临床淋巴结阳性接受 NAC 的乳腺癌患者的研究中也发现淋巴结皮质厚度、淋巴结短径等与 NAC 后腋窝淋巴结状态显著性相关。对整合和未整合超声成像特征的模型的比较发现,与临床病理模型相比,整合模型具有更好的预测能力(AUC: 0.784 vs 0.694, $P < 0.001$)。腋窝 pCR 在整合模型中的灵敏度高于临床病理模型,表明本研究中

的整合模型可用于对患者分层以预测 pCR。

但是,本研究是一个单中心回顾性分析,研究患者数量有限,可能存在一定的选择偏倚;由于本研究中患者在 NAC 前后接受磁共振检查的比例较低,故只分析了超声特征对 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 的关系,应尽可能联合多种影像学方法综合分析。此外,我们的模型没有经过不同队列的外部验证。因此,未来的研究有必要在更大的多机构患者队列中进行验证。

总之,结合超声特征的腋窝淋巴结阳性乳腺癌 NAC 后腋窝 pCR 的预测模型具有良好的识别能力,提高了仅应用临床病理特征的模型的预测能力,开发的列线图可能有助于临床医生更恰当地评估 NAC 后 SLNB 的风险和益处。

参考文献:

- [1] Wang H, Mao X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:2423-2433.
- [2] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer; the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(14):1455-1461.
- [3] Park S, Park JM, Cho JH, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with cytologically proven node-positive breast cancer at diagnosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):2858-2865.
- [4] Pathak M, Dwivedi SN, Deo SVS, et al. Effectiveness of added targeted therapies to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(6):e690-e700.
- [5] Kim HS, Shin MS, Kim CJ, et al. Improved model for predicting axillary response to neoadjuvant chemotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(4):378-385.
- [6] Vila J, Mittendorf EA, Farante G, et al. Nomograms for predicting axillary response to neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive patients with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(11):3501-3509.
- [7] Man VC, Cheung PS. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer[J]. *Hong Kong Med J*, 2017, 23(3):251-257.
- [8] de Bellefon M, Lemanski C, Ducteil A, et al. Management of the axilla in the era of breast cancer heterogeneity[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:84.
- [9] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer; the SNFNAC study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3):258-264.
- [10] Barys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(2):341-353.
- [11] van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, et al. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node-positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10):1278-1287.
- [12] Wazir U, Mokbel K. De-escalation of axillary surgery in the neoadjuvant chemotherapy (NACT) setting for breast cancer: is it oncologically safe?[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(10):5351-5354.
- [13] Kang YJ, Han W, Park S, et al. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 166(2):473-480.
- [14] Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art[J]. *Radiology*, 2020, 295(3):500-515.
- [15] Eun NL, Son EJ, Gweon HM, et al. Prediction of axillary response by monitoring with ultrasound and MRI during and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(3):1460-1469.
- [16] Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30):3386-3393.
- [17] Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(7):665-670.
- [18] Youssef MMG, Metwally AA, Manie TM. The implications of a pathological complete response of the primary tumour after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on axillary surgery[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2021, 33(1):5.
- [19] Schmidt H, Zhaveri S, Valente C, et al. Response in breast vs axilla after neoadjuvant treatment and implications for nonoperative management of invasive breast cancer [J]. *Breast J*, 2021, 27(2):120-125.
- [20] Zhu J, Li J, Fan Z, et al. Association of higher axillary pathologic complete response rate with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(16):992.
- [21] Jung N, Kim HJ, Jung JH, et al. Restaging the axilla after neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer: predictive factors for residual metastatic lymph node disease with negative imaging findings[J]. *Breast J*, 2019, 25(2):196-201.
- [22] Iwamoto N, Aruga T, Horiguchi S, et al. Predictive factors of an axillary pathological complete response of node-positive breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Surg Today*, 2020, 50(2):178-184.
- [23] Guo R, Su Y, Si J, et al. A nomogram for predicting axillary pathologic complete response in hormone receptor-positive breast cancer with cytologically proven axillary lymph node metastases[J]. *Cancer*, 2020, 126 (Suppl 16): 3819-3829.
- [24] Di Micco R, Zuber V, Fiocco E, et al. Sentinel node biopsy after primary systemic therapy in node positive breast cancer patients: time trend, imaging staging power and nodal downstaging according to molecular subtype[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(6):969-975.
- [25] Schwenner L, Helms G, Nekljudova V, et al. Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy—results from the multi-center SENTINA trial[J]. *Breast*, 2017, 31:202-207.
- [26] Kim WH, Kim HJ, Park HY, et al. Axillary pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: a predictive model integrating the imaging characteristics of ultrasound restaging with known clinicopathologic characteristics[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(3):702-709.