

磁共振联合临床病理因素预测新辅助化疗后乳腺癌腋窝淋巴结转阴率

李正浩^{1,2}, 艾宪程³, 马天怡², 毛艳², 吕萌², 王海波^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

³山东大学第二医院, 山东 济南

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月13日; 发布日期: 2023年2月20日

摘要

目的: 探索磁共振成像(MRI)联合临床病理因素预测乳腺癌新辅助化疗(NAC)后腋窝淋巴结阳性患者降期为临床阴性的可行性。方法: 回顾性收集2019年1月~2021年12月于青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心完成新辅助化疗且新辅助化疗前腋窝淋巴结穿刺病理结果为阳性, 至少具有新辅助化疗前磁共振影像学资料、新辅助化疗完成后的磁共振影像学资料, 并于该中心接受腋窝淋巴结清扫的病人359例。比较术前肿块穿刺标本病理类型、Ki-67、MRI评估NAC前肿块大小、腋窝淋巴结分期、新辅助化疗后MRI评估肿块疗效、腋窝淋巴结疗效对新辅助化疗后腋窝淋巴结降期为临床阴性(ypN₀)的影响。结果: 多因素分析显示, NAC前腋窝淋巴结分期、MRI评估NAC后肿块化疗反应、MRI评估NAC后淋巴结化疗反应、病理类型为影响NAC后ypN₀的独立预测因素, 且HER-2过表达型乳腺癌NAC后ypN₀率最高、三阴性乳腺癌次之, Luminal型乳腺癌最低。结论: 乳腺癌NAC前腋窝淋巴结分期早、NAC后经MRI评估肿块化疗反应达到CR、腋窝淋巴结化疗反应达到CR的病人, 术后达到ypN₀可能性更大, 术前穿刺病理类型为HER-2阳性的病人术后达到ypN₀的可能性最大, TNBC病人其次, Luminal型病人最小。

关键词

乳腺癌, 新辅助化疗, 磁共振成像, 腋窝淋巴结

MRI Combining with Clinicopathological Factors Predict the Negative Rate of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy

Zhenghao Li^{1,2}, Xiancheng Ai³, Tianyi Ma², Yan Mao², Meng Lv², Haibo Wang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 李正浩, 艾宪程, 马天怡, 毛艳, 吕萌, 王海波. 磁共振联合临床病理因素预测新辅助化疗后乳腺癌腋窝淋巴结转阴率[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2325-2332. DOI: 10.12677/acm.2023.132325

¹Qingdao University, Qingdao Shandong²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong³Second Hospital of Shandong University, Jinan ShandongReceived: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 13th, 2023; published: Feb. 20th, 2023

Abstract

Objectives: To investigate the feasibility of combining magnetic resonance imaging (MRI) with clinicopathological factors in predicting the downstaging of axillary lymph node-positive patients to clinically negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NAC). **Methods:** Retrospectively collecting 359 patients who received neoadjuvant chemotherapy at the breast disease treatment center of the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2019 to December 2021, all patients had the pathological results of axillary lymph node before NAC, at least had MRI database before and after NAC, and underwent axillary lymph node dissection in the center following the completion of NAC. The study compared the impact of preoperative biopsy pathological type, Ki-67, MRI-assessed tumor size and axillary lymph node stage prior to NAC, MRI-assessed response of the tumor and axillary lymph nodes after NAC on the axillary lymph node downstaging to clinical negativity (ypN0) after NAC. **Results:** Multivariate analysis demonstrated that axillary lymph node staging before NAC (OR = 1.863, P = 0.021), MRI-assessed tumor (OR = 0.353, P < 0.001) and lymph node chemotherapeutic response (OR = 0.301, P < 0.001) to chemotherapy after NAC, and pathological type were independent predictors of pathologically negative axillary lymph nodes after NAC (ypN0), and the rate in human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) positive breast cancer was the highest (OR = 0.252, P < 0.001), followed by triple-negative breast cancer (TNBC), and Luminal breast cancer was the lowest (OR = 2.783, P = 0.015). **Conclusions:** Patients with early axillary lymph node staging prior to NAC, MRI-assessed tumor and axillary lymph node complete response (CR) after NAC are more likely to achieve ypN0. The patients with HER-2 positive biopsy type had the highest probability of achieving ypN0 thereafter surgery, followed by TNBC patients, and the least in Luminal patients.

Keywords

Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Magnetic Resonance Imaging, Axillary Lymph Node

Copyright © 2023 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

新辅助化疗目前已经成为乳腺癌局部晚期患者的标准治疗[1], 美国国立综合癌症网络指南 2018.V3 认为, 新辅助化疗可以使不可手术的乳腺癌变为可手术切除, 可以使有保乳意愿但无法保乳的乳腺癌变为可保乳, 将不可保腋窝的乳腺癌降期至可保腋窝, 并且能够获得药物敏感的相关信息, 进而对进一步治疗提供指导[2]。

乳腺癌患者行腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)后常见的术后并发症之一为上肢淋巴水肿, 常导致患肢肿胀、疼痛, 严重影响患者术后生活质量与心理健康[3], 随着乳腺癌治疗理念的转变, 外科医生对腋窝淋巴结的处理策略也在不断变化, 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy,

SLNB)的普遍应用有效降低了腋窝淋巴结清扫造成的术后上肢水肿等并发症的发生率,有研究表示,患者行 SLNB 术后 18 个月内出现上肢淋巴水肿的比例可以降至 7.0% [4]。

然而,对于腋窝淋巴结穿刺为阳性的病人,接受 NAC 后行 SLNB 的安全性一直存在较大争议,SENTINA 试验[5]与 ACOSOG Z1071 试验[6]中临床淋巴结阳性乳腺癌经 NAC 后接受 SLNB 时,SLN 的检出率为 80.1%和 92.9%,假阴性率分别为 14.2%和 12.6%,尽管上述两项试验的 SLN 假阴性率均超过了 10%,已经超过可接受范围[7] [8],但仍然显示出了腋窝淋巴结阳性乳腺癌 NAC 后行 SLNB 的临床应用潜能。本研究旨在分析术前肿块穿刺标本病理类型、Ki-67 等临床病理因素及 MRI 评估术前肿块大小、腋窝淋巴结分期、新辅助化疗后 MRI 评估肿块疗效、腋窝淋巴结疗效等影像学因素对 NAC 后腋窝降期为临床阴性的影响,预测何种类型的 NAC 前腋窝淋巴结阳性乳腺癌病人降期为腋窝临床阴性的可能性大,为新辅助化疗后的腋窝降阶梯治疗提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集 2019 年 1 月~2021 年 12 月青岛大学附属医院乳腺病诊疗中心的 $T_{1-3}N_{1-3}M_0$ 乳腺癌病人 359 例。所有病人均经乳房肿瘤空心针穿刺活检确诊为乳腺癌,并经全身检查排除远处转移。所有病人术前体检和(或)影像学检查(MRI)提示腋窝淋巴结异常,并行超声引导下腋窝淋巴结空心针穿刺活检,病理证实为转移。入组病人手术前接受 4~8 周期 NAC,且每 2 周期进行疗效评估,依据 RE-CIST 实体瘤评定标准 1.1 进行乳房肿块及腋窝淋巴结疗效评估。入组病人至少具有 NAC 前 MRI 影像学检查资料及 NAC 后 MRI 影像学检查资料。NAC 的方案主要为 TA、TAC、AC-T(HP)、TCbHP 等。

入组病人年龄为 26~71 岁,平均 50.3 岁,其中绝经前 188 例(52.4%),绝经后 171 例(47.6%)。体质指数 BMI < 25 kg/m² 病人 169 例(47.1%), ≥25 kg/m² 病人 190 例(52.9%)。无乳腺癌家族史 347 例(96.7%),有乳腺癌家族史 12 例(3.3%),肿瘤分期 T1 病人 30 例(8.3%),肿瘤分期 T2 病人 174 例(48.5%),肿瘤分期 T3 病人 155 例(43.2%),淋巴结分期 N1 病人 254 例(70.8%),淋巴结分期 N2 病人 91 例(25.3%),淋巴结分期 N3 病人 14 例(3.9%)。穿刺病理组织学 I 级 12 例(3.3%),组织学 II 级 291 例(81.1%),组织学 III 级 56 例(15.6%)。Luminal 型病人 159 例(44.3%),TNBC 病人 48 例(13.4%),人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性病人 152 例(42.3%)。NAC 后所有病人均行 ALND,最终结果以石蜡切片病理检查结果为准。

2.2. 病理检查

切除的乳癌组织及淋巴结均常规石蜡包埋,连续切片,行苏木精-伊红染色和免疫组织化学染色。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,单因素分析中,率的比较采用卡方检验,多因素分析采用 Logistics 回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 腋窝淋巴结阴性分布情况

本组病人 ypN₀ 率为 41.2% (148/359),其中年龄 < 50 岁的病人 ypN₀ 率为 41.5% (76/183),年龄 ≥ 50 岁的病人为 40.9% (72/104)。BMI < 25 kg/m² 的病人 ypN₀ 率为 43.2% (73/169),BMI ≥ 25 kg/m² 的病人为 39.5% (75/190)。无乳腺癌家族史的病人 ypN₀ 率为 41.8% (145/347),有乳腺癌家族史的病人为 25% (3/9)。肿瘤临床分期 T1 的病人 ypN₀ 率为 56.7% (17/30),肿瘤临床分期 T2 的病人为 39.1% (68/174),肿瘤临床

分期为 T3 的病人为 40.6% (63/155)。腋窝临床分期为 N1 的病人 ypN₀ 率为 41.7% (106/254)，腋窝临床分期为 N2 的病人为 39.6% (36/91)，腋窝临床分期为 N3 的病人为 42.9% (6/14)。MRI 评估新辅助化疗后肿块化疗反应为 CR 的病人 ypN₀ 率为 75.0% (39/52)，MRI 评估新辅助化疗后肿块化疗反应为 PR 的病人为 47.0% (95/202)，MRI 评估新辅助化疗后肿块化疗反应为 SD 的病人为 13.6% (14/103)，MRI 评估新辅助化疗后肿块化疗反应为 PD 的病人为 0 (0/2)。MRI 评估新辅助化疗后腋窝化疗反应为 CR 的病人 ypN₀ 率为 63.5% (73/115) MRI 评估新辅助化疗后腋窝化疗反应为 non-CR 的病人为 30.7% (75/244)。穿刺病理 Ki-67 低表达的病人 ypN₀ 率为 28.7% (27/94)，术前穿刺病理 Ki-67 高表达的病人为 45.7% (121/265)。穿刺病理类型为 Luminal 型的病人 ypN₀ 率为 14.5% (23/159)，穿刺病理类型为 TNBC 的病人为 37.5% (18/48)，穿刺为 Her-2 阳性的病人为 70.4% (107/152)。

3.2. 影响新辅助化疗后腋窝淋巴结降期为阴性的单因素分析

单因素分析显示，年龄、BMI、有无乳腺癌家族史、肿瘤临床分期、腋窝淋巴结临床分期均不影响 NAC 后腋窝淋巴结能否降期为阴性；MRI 评估 NAC 后肿块化疗反应为 CR、MRI 评估 NAC 后腋窝化疗反应为 CR、穿刺病理 Ki-67 高表达、穿刺病理为 Her-2 阳性的病人，其 ypN₀ 率明显高于 MRI 评估 NAC 后肿块化疗反应为 non-CR、MRI 评估 NAC 后腋窝化疗反应为 non-CR、穿刺病理 Ki-67 低表达、穿刺病理为 Luminal 型或 TNBC 的病人，差异均具有统计学意义(卡方 = 8.215~100.641，p < 0.05)，见表 1。

Table 1. The correlation between ypN0 after NAC and clinicopathological characteristics of the breast cancer patients
表 1. NAC 后 ypN0 与乳腺癌患者临床或病理特征的相关性

临床或病理特征	ypN0	non-ypN0	χ^2	p
Ki-67			8.215	0.005
Ki-67 < 30%	27 (28.7%)	67 (71.3%)		
Ki-67 ≥ 30%	121 (45.7%)	144 (54.3%)		
肿瘤临床分期			3.304	0.192
cT1	17 (56.7%)	13 (43.3%)		
cT2	68 (39.1%)	106 (60.9%)		
cT3	63 (40.6%)	92 (59.4%)		
腋窝淋巴结临床分期			0.146	0.929
cN1	106 (41.7%)	148 (58.3%)		
cN2	36 (39.6%)	55 (60.4%)		
cN3	6 (42.9%)	8 (57.1%)		
组织学分级			0.76	0.684
I	4 (33.3%)	8 (66.7%)		
II	123 (42.3%)	168 (57.7%)		
III	21 (37.5%)	35 (62.5%)		
MRI 评估肿瘤化疗反应			61.152	<0.001
CR	39 (75.0%)	13 (25.0%)		
PR	95 (47.0%)	107 (53.0%)		
SD	14 (13.6%)	89 (86.4%)		

Continued

PD	0	2 (100%)		
MRI 评估腋窝淋巴结化疗反应			34.579	<0.001
CR	73 (63.5%)	42 (36.5%)		
non-CR	75 (30.6%)	169 (69.3%)		
肿瘤分子亚型			100.641	<0.001
Luminal	23 (14.5%)	136 (85.6%)		
Her-2	107 (70.4%)	45 (29.6%)		
TNBC	18 (37.5%)	30 (62.5%)		

3.3. 影响新辅助化疗后腋窝淋巴结降期为阴性的多因素分析

多因素分析显示，MRI 评估 NAC 后肿块化疗反应程度可显著影响 NAC 后腋窝淋巴结是否降期为阴性， $p < 0.05$ ，影响系数 $B = 1.063 > 0$ ，意味着 MRI 评估 NAC 后肿块化疗反应程度越好，NAC 后达到 ypN₀ 的可能性越大，OR = 2.894；MRI 评估 NAC 后腋窝化疗反应程度可显著影响 NAC 后腋窝淋巴结是否降期为阴性， $p < 0.05$ ，影响系数 $B = 1.043 > 0$ ，意味着 MRI 评估 NAC 后腋窝化疗反应程度为 CR 时，NAC 后达到 ypN₀ 的可能性越大，OR = 2.839；穿刺病理类型可显著影响 NAC 后腋窝淋巴结是否降期为阴性，且病理类型为 Her-2 阳性时，其 NAC 后 ypN₀ 率比 TNBC 乳腺癌大(OR = 0.254)，而 Luminal 型乳腺癌 NAC 后 ypN₀ 率比 TNBC 乳腺癌小(OR = 2.623)，见表 2。

Table 2. Multivariate logistic analysis of ypN0 related factors after NAC
表 2. NAC 后 ypN₀ 相关因素的多因素 Logistic 分析

临床或病理特征	OR	95% CI	p
肿瘤分子亚型			<0.001
Luminal	2.783	1.218~6.355	0.015
Her-2	0.252	0.117~0.544	<0.001
TNBC	1	1	
MRI 评估肿瘤化疗反应	0.353	0.220~0.565	<0.001
MRI 评估腋窝淋巴结化疗反应	0.301	0.165~0.549	<0.001
肿瘤临床分期	1.235	0.802~1.902	0.339
腋窝淋巴结临床分期	1.863	1.099~3.158	0.021
Ki-67	0.827	0.425~1.607	0.574

4. 讨论

既往的研究显示，NAC 能够使 20%~40%病人的腋窝淋巴结降期为临床阴性[9]，且 KANG 等[10]对韩国 1247 例病人进行回顾性研究的结果显示，NAC 后腋窝淋巴结降期为临床阴性的病人行前哨淋巴结活检组与腋窝淋巴结清扫组的 4 年无腋窝淋巴结复发生存率分别为 97.8%与 99.0%，差异无统计学意义。这些研究可能表示，NAC 后的乳腺癌患者，有一部分并未从腋窝淋巴结清扫中获益，反而增加了腋窝淋巴结清扫后的淋巴水肿、肢体麻木等不良反应的风险。

本研究回顾性地分析了 359 例腋窝淋巴结穿刺为阳性的乳腺癌新辅助化疗病人，术后病理结果显示

ypN₀ 率为 41.2%，基本与既往的研究结果相一致，证明有相当一部分病人并未从腋窝淋巴结清扫中获益，存在腋窝降阶梯治疗的可能性。Yu [11] 等进行的一项回顾性多中心研究分析，利用 MRI 预测术前腋窝淋巴结显示出了较高的预测质量，证实了 MRI 对腋窝淋巴结反应具有较高的敏感性与准确性。Samia 等 [12] 的研究分析了 87 例 MRI 影像学资料完整的接受 NAC 治疗的腋窝阳性病人，认为乳房肿块的 MRI 评估 CR 是预测腋窝反应的影响因素，MRI 评估乳房 CR 时，ypN₀ 的比例可达到 64%，但受限于样本量个数，MRI 评估腋窝淋巴结反应的结果并不显著 ($p = 0.087$)。本研究中的 359 例样本中，MRI 评估肿块化疗反应达到 CR 的 52 例样本中有 39 例 (75%) 达到了 ypN₀ ($p < 0.001$)，与 Samia 等的研究结果一致，MRI 评估腋窝化疗反应为 CR 的 115 例病人中有 73 例 (63.5%) 达到了 ypN₀ ($p < 0.001$)，证明了 MRI 评估腋窝 CR 同样也是预测腋窝反应的影响因素。多项研究证明 Her-2 阳性与 TNBC 乳腺癌的患者，NAC 后达到 ypN₀ 率可达 70%~80% [13] [14] [15]，Colleoni M 等 [16] 的研究显示，Luminal 型乳腺癌 NAC 后的 ypN₀ 率仅有 24.7%。本研究 152 例 Her-2 阳性病人有 107 例达到 ypN₀ (70.4%)，48 例 TNBC 患者有 18 例达到 ypN₀ (37.5%)，而 159 例 Luminal 型病人仅有 23 例达到 ypN₀ (14.5%)，结果显示 Her-2 阳性病人 NAC 后腋窝淋巴结化疗反应明显优于三阴性与 Luminal 型病人，这可能与帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗带来的 tpCR 率明显提高有关 [17] [18]。van Zeeland M 等 [19] 的研究认为，NAC 前的淋巴结临床分期是 ypN₀ 的独立预测因素，Eun N. L 等 [20] 的研究认为，NAC 前的肿瘤大小也是 ypN₀ 的独立影响因素，这种观点认为，NAC 前乳房肿瘤越小、淋巴结分期越早，越有可能达到 ypN₀，本研究多因素分析显示，NAC 前的腋窝淋巴结分期是 ypN₀ 的独立预测因素，而 NAC 前的乳房肿瘤分期并非 ypN₀ 的独立影响因素 ($p = 0.339$)，这可能提示，某些腋窝淋巴结分期较早的患者，即使乳房肿块较大，经过 NAC 后，也可达到 ypN₀，进而存在腋窝降阶梯治疗的可能性。

本研究结果显示，NAC 前腋窝淋巴结分期、MRI 评估 NAC 后肿块化疗反应、MRI 评估 NAC 后腋窝淋巴结化疗反应、肿块病理分型是 NAC 后 ypN₀ 的独立预测因素，这些预测指标在临床中较易获取，能够为外科医生在 NAC 后的腋窝淋巴结手术决策中提供帮助与指导，一项 Meta 分析纳入了 23 项临床研究中的 1521 例新辅助化疗后行前哨淋巴结活检以及腋窝淋巴结清扫的患者，前哨淋巴结活检评估腋窝状态的准确率为 89%，假阴性率为 13% [21]，而另一项研究显示，在接受新辅助化疗腋窝淋巴结转阴的患者前哨淋巴结活检的假阴性率为 8.4% [22]，已达到可接受水平。因此，经过预测筛选出可能达到 ypN₀ 的病人，对降低腋窝淋巴结穿刺阳性的病人 NAC 后行 SLNB 的假阴性率具有重要作用。

5. 结论

综上所述，NAC 前腋窝淋巴结分期、MRI 评估 NAC 后肿块化疗反应、MRI 评估 NAC 后腋窝淋巴结化疗反应、病理类型为影响 NAC 后 ypN₀ 的独立预测因素，NAC 前较早的腋窝淋巴结分期、NAC 后肿块 MRI 评估 CR、NAC 后腋窝 MRI 评估 CR、均与 NAC 后 ypN₀ 显著相关，且 HER-2 阳性乳腺癌 NAC 后 ypN₀ 率最高、三阴性乳腺癌次之，Luminal 型乳腺癌最低。本研究结果能够预测腋窝淋巴结阳性 NAC 后达到 ypN₀ 的病人，降低这类人群的 SLNB 假阴性率，为外科医生对这类人群 NAC 后的腋窝淋巴结手术方式决策提供帮助与指导。

参考文献

- [1] 牟鹏, 厉红元. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(9): 1011-1016.
- [2] Goetz, M.P., Gradishar, W.J., Anderson, B.O., Abraham, J., Aft, R., Allison, K.H., et al. (2019) NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17, 118-126. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0102>
- [3] 高宇, 郭仁德. 乳腺癌根治术后上肢淋巴结水肿发病机制及治疗研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2020, 28(2):

196-197.

- [4] Fleissig, A., Fallowfield, L.J., Langridge, C.I., Johnson, L., Newcombe, R.G., Dixon, J.M., *et al.* (2006) Post-Operative Arm Morbidity and Quality of Life. Results of the ALMANAC Randomised Trial Comparing Sentinel Node Biopsy with Standard Axillary Treatment in the Management of Patients with Early Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **95**, 279-293. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9025-7>
- [5] Kuehn, T., Bauerfeind, I., Fehm, T., Fleige, B., Hausschild, M., Helms, G., *et al.* (2013) Sentinel-Lymph-Node Biopsy in Patients with Breast Cancer before and after Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): A Prospective, Multicentre Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **14**, 609-618. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
- [6] Boughey, J.C., Suman, V.J., Mittendorf, E.A., Ahrendt, G.M., Wilke, L.G., Taback, B., *et al.* (2013) Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*, **310**, 1455-1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
- [7] Krag, D.N., Anderson, S.J., Julian, T.B., Brown, A.M., Harlow, S.P., Costantino, J.P., *et al.* (2010) Sentinel-Lymph-Node Resection Compared with Conventional Axillary-Lymph-Node Dissection in Clinically Node-Negative Patients with Breast Cancer: Overall Survival Findings from the NSABP B-32 Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **11**, 927-933. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
- [8] Mansel, R.E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R.G., Dixon, J.M., *et al.* (2006) Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **98**, 599-609. <https://doi.org/10.1093/jnci/dij158>
- [9] Kuerer, H.M., Sahin, A.A., Hunt, K.K., Newman, L.A., Breslin, T.M., Ames, F.C., *et al.* (1999) Incidence and Impact of Documented Eradication of Breast Cancer Axillary Lymph Node Metastases before Surgery in Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgery*, **230**, 72-78. <https://doi.org/10.1097/00000658-199907000-00011>
- [10] Kang, Y.-J., Han, W., Park, S., You, J.Y., Yi, H.W., Park, S., *et al.* (2017) Outcome Following Sentinel Lymph Node Biopsy-Guided Decisions in Breast Cancer Patients with Conversion from Positive to Negative Axillary Lymph Nodes after Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **166**, 473-480. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4423-1>
- [11] Yu, Y., He, Z., Ouyang, J., Tan, Y., Chen, Y., Gu, Y., *et al.* (2021) Magnetic Resonance Imaging Radiomics Predicts Preoperative Axillary Lymph Node Metastasis to Support Surgical Decisions and Is Associated with Tumor Microenvironment in Invasive Breast Cancer: A Machine Learning, Multicenter Study. *EBioMedicine*, **69**, Article ID: 103460. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103460>
- [12] Al-Hattali, S., Vinnicombe, S.J., Gowdh, N.M., Evans, A., Armstrong, S., Adamson, D., *et al.* (2019) Breast MRI and Tumour Biology Predict Axillary Lymph Node Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0279-4>
- [13] Boughey, J.C., McCall, L.M., Ballman, K.V., Mittendorf, E.A., Ahrendt, G.M., Wilke, L.G., *et al.* (2014) Tumor Biology Correlates with Rates of Breast-Conserving Surgery and Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Annals of Surgery*, **260**, 608-616. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000924>
- [14] Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Roman, L., Tseng, L.M., Liu, M.C., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 25-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
- [15] Mamtani, A., Barrio, A.V., King, T.A., Van Zee, K.J., Plitas, G., Pilewskie, M., *et al.* (2016) How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 3467-3474. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5246-8>
- [16] Colleoni, M., Bagnardi, V., Rotmensz, N., Gelber, R.D., Viale, G., Pruneri, G., *et al.* (2009) Increasing Steroid Hormone Receptors Expression Defines Breast Cancer Subtypes Non Responsive to Preoperative Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **116**, 359-369. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0223-y>
- [17] González-Santiago, S., Saura, C., Ciruelos, E., Alonso, J.L., de la Morena, P., Santisteban Eslava, M., *et al.* (2020) Real-World Effectiveness of Dual HER2 Blockade with Pertuzumab and Trastuzumab for Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer (The NEOPETRA Study). *Breast Cancer Research and Treatment*, **184**, 469-479. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05866-1>
- [18] Singh, J.C., Mamtani, A., Barrio, A., Morrow, M., Sugarman, S., Jones, L.W., *et al.* (2017) Pathologic Complete Response with Neoadjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with Trastuzumab and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive Early Stage Breast Cancer: A Single Center Experience. *The Oncologist*, **22**, 139-143. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0268>
- [19] van Zeeland, M., Westhoff, P., Wauters, C., Bult, P., Werner, A., Laurens, N., *et al.* (2020) Omission of Axillary Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemotherapy for Clinically Node-Positive Breast Cancer: How Can We

-
- Select Patients? *The Breast Journal*, **26**, 1869-1870. <https://doi.org/10.1111/tbj.13930>
- [20] Eun, N.L., Son, E.J., Gweon, H.M., Kim, J.-A. and Youk, J.H. (2020) Prediction of Axillary Response by Monitoring with Ultrasound and MRI during and after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *European Radiology*, **30**, 1460-1469. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06539-4>
- [21] Shirzadi, A., Mahmoodzadeh, H. and Qorbani, M. (2019) Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Two Subgroups: Initially Node Negative and Node Positive Converted to Node Negative—A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Research in Medical Sciences*, **24**, Article No. 18. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_127_18
- [22] Morency, D., Dumitra, S., Parvez, E., Martel, K., Basik, M., Robidoux, A., *et al.* (2019) Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 4337-4345. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07809-7>