

# 新辅助治疗后乳腺癌病理完全缓解的评估困境与手术降阶梯策略研究进展

王秋雨\*, 马泳之, 岳林皓, 陈雨佳, 贾中明#

滨州医学院附属医院乳腺外科, 山东 滨州

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月6日

## 摘要

本文旨在综述新辅助治疗后乳腺癌病理完全缓解(pCR)评估所面临的影像学、病理取样与肿瘤生物学异质性挑战, 系统评析放射组学、深度学习、多模态影像、液体活检(ctDNA)与多组学融合在pCR预测及其向腋窝与乳房手术降阶转换中取得的进展与局限。并指出pCR与长期预后在分子亚型间差异显著, 单一指标难以作为普适降阶依据, 因而需依托标准化影像/病理流程、多源数据融合与可解释性模型构建风险分层, 并通过分层化、前瞻性多中心随机试验验证降阶策略的肿瘤学安全性和长期结局, 最终实现以证据为本的个体化手术减侵入化路径。

## 关键词

新辅助治疗, 病理完全缓解, 影像组学, 液体活检, 手术降阶梯, 分子亚型

# New Advances in the Assessment of Pathologic Complete Response and Surgical De-Escalation Strategies after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer

Qiuyu Wang\*, Yongzhi Ma, Linhao Yue, Yujia Chen, Zhongming Jia#

Department of Breast Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 6, 2026

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王秋雨, 马泳之, 岳林皓, 陈雨佳, 贾中明. 新辅助治疗后乳腺癌病理完全缓解的评估困境与手术降阶梯策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1456-1467. DOI: 10.12677/acm.2026.162533

## Abstract

This review aims to summarize the challenges in assessing pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant therapy for breast cancer, including limitations in imaging, pathological sampling, and tumor biological heterogeneity. It systematically reviews the advances and limitations of radiomics, deep learning, multimodal imaging, liquid biopsy (e.g., ctDNA), and multi-omics integration in predicting pCR and its role in guiding de-escalation of axillary and breast surgery. The article highlights that the association between pCR and long-term prognosis varies significantly across molecular subtypes, and a single indicator is insufficient as a universal basis for de-escalation. Therefore, it is necessary to establish risk stratification through standardized imaging/pathology workflows, multi-source data fusion, and interpretable models. Furthermore, stratified, prospective, multicenter randomized trials are needed to validate the oncological safety and long-term outcomes of de-escalation strategies, ultimately paving the way for evidence-based, minimally invasive surgical approaches.

## Keywords

Neoadjuvant Therapy, Pathologic Complete Response, Radiomics, Liquid Biopsy, Surgical De-Escalation, Molecular Subtype

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：新辅助治疗后 pCR 评估与手术降阶梯的背景与挑战

乳腺癌的新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)在过去二十年中已由局部控制手段逐步转变为评估肿瘤生物学与指导系统治疗的重要平台。NAT 最初用于缩小肿瘤体积、增加乳房保留率,但随着分子分型和靶向药物的应用, NAT 的作用扩展为早期评估肿瘤对全身治疗的敏感性以及为术后治疗决策提供证据基础。病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)由此成为衡量 NAT 疗效的核心终点之一,其定义通常为原发肿瘤和区域淋巴结中均未见残余侵袭性癌细胞,但具体的判定标准在研究与临床实践中存在变异,这一概念性的确立既推动了多项临床试验的设计,也引发了关于其作为替代终点和预后指示器适用性的广泛讨论与验证需求。pCR 既体现了治疗有效性,也深受肿瘤分子亚型影响:HER2 阳性及三阴性乳腺癌的 pCR 率普遍高于激素受体阳性亚型,这提示 pCR 在不同生物学背景下的解读应有所区别。

尽管 pCR 与较好的长期结局(如无复发生存和总体生存)呈统计学相关,单纯将 pCR 作为个体化治疗降阶梯的唯一依据仍存在数个方法学与临床实现的障碍。首先, pCR 的评价依赖手术组织学切片,这本身是有创的,且存在取样偏倚与病理学判读一致性的问题;不同中心对病理学处理、切片取样和病理学报告标准的差异,限制了跨研究比较与结果推广性。其次,影像学 and 临床检查在预测 pCR 方面敏感性与特异性均不尽理想,影像学完全响应并不总能排除微小残存病灶,尤其在腋窝淋巴结和肿瘤床的微小残余病变方面更为明显。此外,肿瘤的空间异质性与治疗后残存肿瘤细胞的分布特征使得基于影像或局部组织检查的判断具有固有局限,这些问题共同阻碍了基于 pCR 实现手术降阶梯(例如减少乳房切除或腋窝清扫范围)的安全性评估。

在追求以 pCR 为依据的手术降阶梯策略时,临床需求和潜在益处显而易见:减低外科侵入性、减少并发症、改善生活质量并在合格病例中保持肿瘤学安全性。但这一思路必须在严格的证据支持下推进。

当前研究展现了若干可能的技术与策略以提高 pCR 的无创判定能力,包括高级影像学技术、影像-病理配合的肿瘤床标记、以及循环肿瘤 DNA 和其他液体活检指标的联合评估,这些方向为实施手术降阶梯或选择性避免手术提供了科学依据,但相关生存结局的前瞻性验证仍不足。此外,适用于临床试验和日常实践的风险分层工具仍处于发展阶段,缺乏被广泛接受的标准化流程来决定哪些患者可以安全接受降阶梯的外科管理,亦缺乏针对不同分子亚型量身定制的决策框架。由此可见,实现基于 pCR 的手术降阶梯不仅是技术问题,更涉及试验设计、病理与影像学标准化、以及长期随访数据的积累与验证,这些方面均需在多学科合作和严谨的前瞻性研究中得到系统解决。

## 2. 病理完全缓解(pCR)的临床意义与评估困境

病理完全缓解(pCR)既是新辅助系统性治疗(NAST)疗效的重要短期终点,也与长期预后密切相关,但其临床含义在不同解剖部位的表现并不等同。多中心回顾性数据表明,对于初诊时即存在病理阳性淋巴结(pN+)的患者,术后淋巴结转为阴性 ypN0,即 pCR-LN 对侵袭性无病生存期(iDFS)具有显著独立预后价值,转阴患者的 iDFS 风险显著下降(HR 0.42, 95% CI 0.23~0.75),说明淋巴结反应常常决定随访结局并应成为外科降阶梯决策的重要参考,而仅在乳腺局部达到 Pcr (pCR-B)而伴残余淋巴结病变的患者预后仍然不良,这一事实明确了对乳腺与腋窝分别评估的必要性而非以单一总体 pCR 作为外科决策的充要条件[1]。该研究同样提示,虽然约四成患者能达到乳腺 pCR 且过半数可实现淋巴结转阴,但部分实现乳腺 pCR 的患者仍存在淋巴结侵犯(研究中 9/109 例),强调了局部完整缓解与区域控制之间的潜在不一致性[1]。在量化残余疾病方面,残余癌负荷(RCB)指数为分层评估 pCR 以外的“部分反应”提供了更细致的预测信息,并能够与生存结局直接关联。以早期三阴乳腺癌为例,免疫治疗联合化疗可显著提高总体 pCR 率并在整体随访中改善事件无复发生存(EFS),但 RCB 分层分析显示免疫治疗主要将患者向低 RCB 类别移动,并且在 RCB-2 类别中获益最明显,这提示即便总体 pCR 率上升,仍有相当比例患者处于中等残余负荷区间且这些患者从追加或调整的围手术期治疗中可能获益[2]。基于 KEYNOTE-522 之类试验的免疫治疗进展显著,约 35% 的患者在术时仍残余疾病并伴随较差的 EFS,这进一步凸显对围术期“分子残余疾病”(molecular residual disease)监测以识别高复发风险患者并指导巩固或救治性辅助治疗的迫切需求[3]。

然而,常规影像学 with 临床触诊在判断病灶消失时存在假阴性和假阳性的双向偏差,既可能将残余微小侵袭性病灶漏报,也可能将治疗后瘢痕或炎性改变误判为残余肿瘤。尽管术前 MRI 的一些影像描述符(如非棘突性边界、单灶性改变以及较小的 MRI 尺寸)与 pCR 显著相关,并在多变量模型中具有独立预测价值,且将这些影像学特征与临床-生物学指标(包括 TILs 和 Ki-67 等)整合到机器学习分类器可以小幅提升诊断性能(灵敏度由 0.62 提升至 0.67,特异度由 0.67 提升至 0.69,精确度由 0.67 提升至 0.71),但这些研究多为回顾性、单中心设计,样本量和外部验证限制了模型的可推广性[4]。

## 3. pCR 预测的新技术与多模态整合

本章围绕新辅助治疗后 pCR 预测的新兴技术与多模态整合展开,着重阐明影像与放射组学的时序与多模态表征、深度学习与融合模型在特征提取与泛化上的进展,以及液体活检与多组学标志物如何补足生物学解释力并与影像学协同。章节结构以数据获取与特征稳健性为基础,贯穿模型可解释性与跨中心验证的讨论,旨在把方法学创新与临床转化的关键环节连成一条逻辑主线,帮助读者理解从技术构建到用于外科降阶梯决策时所需的标准化、验证与安全性考量之间的内在关系与主要挑战。

### 3.1. 先进影像学 with 放射组学在 pCR 预测中的应用

先进影像学 with 放射组学在预测新辅助治疗(NAC)后 pCR 方面已呈现出从单模态到多模态、从静态表征到时序动力学分析的明确演进。多模态影像融合的研究表明,将不同成像模态的互补信息整合能显著

提升预测性能：以超声(US)、乳腺 X 线摄影(MM)、CT 与 MRI 四模态融合构建的放射组学模型在内部验证中达到 AUC 0.904，并在纳入独立临床风险因素后将 AUC 提升至 0.943，表明融合影像特征与临床变量可显著提高判别力并具备临床可视化工具价值[5]。18F-FDG PET/MRI 的多参数放射组学研究显示，将 PET 代谢信息与 MRI 结构/功能序列联合，可在某些亚组(例如 HR+/HER2-)实现非常高的 AUC (达到 0.94)，但整体队列的增益并不总是一致，提示不同分子亚型对影像模态的敏感性存在差异[6]。对时序变化的利用为早期识别应答提供了另一条可行路径，其中基于动态增强 MRI (DCE-MRI)的 Delta-Radiomics 方法尤为典型。研究表明，仅在第一疗程后提取的 DCE-MRI 早期相位的 delta 特征即可实现较高的早期预测性能(训练/验证 AUC 分别为 0.917/0.842)，且将纵向序列融合与临床病理信息联合的模型在训练/验证集中可进一步达到 AUC 0.934/0.864 [7]。基于超声的深度学习放射组学构建的列线图在内外验证集对肿瘤 pCR 和淋巴结转移状态的预测均达到近 0.9 的 AUC，提示深度特征能从常规二维影像中挖掘高价值信息[8]。进一步将病理切片影像与超声或超声多时相影像进行跨模态融合，可实现早期预测的自动化流程并提升决策相关性[9][10]。生成式模型的尝试则提供了新的思路：通过从术前 MRI 生成模拟的术后影像以反映肿瘤缩小趋势，生成模型能够在图像层面直观呈现可能的治疗后外观并被证明在反映 pCR 相关变化方面优于其他生成策略[11]。此外，结合病理组学与放射组学的“放射-病理联合”模型在多中心队列中显示出比单一尺度签名更优的预测性能(验证集 AUC 约 0.927)，说明横跨尺度的数据融合具有提高泛化能力的潜力[12]。研究提出的 MRI-基异质性指数将传统放射组学与生态学多样性指标相结合，能够独立于分子亚型提供 pCR 预测信息并与常规影像特征互补[13]。基于 DWI 的生理分解方法(PD-DWI)通过将 DWI 信号分解为不同生理线索并输入基于 XGBoost 的模型，显著提高了对 pCR 的预测能力并提出在减少扫描序列与避免对比剂注射方面的实用替代方案[14]。这些技术路径共同指向一个趋势，即通过更精准的功能性量化减少对单一对比增强序列的依赖，从而提升可重复性与患者耐受性。

尽管上述进展令人鼓舞，但若干关键限制尚需正视并作为未来研究重点。首先，分割与 VOI 定义的不确定性对放射组学特征的鲁棒性影响显著：对专家手工 VOI 进行形态学扰动后，所选择的稳定特征可能变化甚大，不同的掩模操作(膨胀、侵蚀、平滑、椭圆拟合)会改变最终模型的性能，这揭示了标准化分割流程与特征稳健性评估的重要性[15]。其次，多数研究依赖单中心或回顾性队列、样本量有限且成像协议多样，导致跨中心泛化性不足，亚组表现不均亦反映出模型对生物学异质性的敏感性[5][6]。再者，深度学习模型虽能提高性能，但其“黑箱”特质、对大规模标注数据的需求以及解释性不足，阻碍了临床接受度；生成模型与时序表征虽具创新性，但尚需在前瞻性试验中验证其对治疗决策(如手术降阶)带来的实际获益[11][16]。

### 3.2. 深度学习与多模态融合模型在 pCR 预测中的突破

近年来，基于深度学习和多模态融合的影像学方法已显著推动新辅助治疗后 pCR 预测的准确性。以一项以纵向多参数 MRI 为主线的研究为代表，该研究在 1262 例来自四个中心的病例中，系统性地整合了术前与术后多模态 MRI 序列、手工提取的 14,676 个影像组学特征与 4096 个深度学习特征，并构造了基于差值(delta)特征的时序信息表示，从而通过多阶段特征筛选(包括 ICC、U 检验、Boruta 与 LASSO)为每一分子亚型选择最显著的特征，再以多分类器并行训练并通过 stacking 集成预、后与 delta 模型，最终在原发队列中达到亚型特异性的极高 AUC (HR+/HER2-0.959、HER2+0.974、TNBC0.958)，且在三组外部验证队列中维持了 0.837~0.929 的 AUC 范围，体现了纵向多参数信息、深度特征与手工特征协同以及集成学习策略在跨中心泛化上的潜力[17]。该研究的要点在于把时间维度作为重要的信息来源：delta 特征能够直接反映肿瘤对治疗的动态应答，进而提高对 pCR 的区分能力，这一点在肿瘤异质性显著的亚型(如 HER2+与 TNBC)中尤为重要[17]。与上述大规模多中心工作形成互补的是，将影像学与分子组学结合

的纵向“空间栖息地”方法,进一步为影像学模型提供了生物学解释力。该研究通过融合纵向 MRI 局部亚区的放射组学、转录组乃至单细胞 RNA 测序数据,不仅在外部验证中获得了良好 AUC (0.863),在免疫治疗与多组学队列中亦分别达到了 0.813 与 0.888,还揭示了高模型评分与免疫活性(如 B 细胞浸润)相关联,说明影像学签名可以映射到免疫微环境的动态改变,从而增强模型的生物学可信度和可解释性[18]。这一方向提示,单纯追求更高的统计性能之外,将影像特征与生物学证据对齐,有助于减少“黑箱”模型在临床决策(如手术降阶梯)中的顾虑。

以 DCE-MRI 为基础的深度学习-影像组学混合模型在小型队列中通过整合术前与早期治疗期影像以及临床变量实现了 AUC 可达 0.925 的表现,强调了早期影像学变化与临床信息的联合价值[19]。另一项研究通过在 DCE 与 ADC 图像上以自注意力编码器并由放射组学引导肿瘤相关区域的特征提取,展示了多模态融合与注意力机制能够更精准地聚焦于病灶表征,从而优于若干基线方法[20]。在病理图像领域,通过引入病理与 AI 专家的工作范式改善了外部验证性能,提示在影像模型中注入领域知识或认知先验亦可成为提升跨中心通用性的有效途径[21]。基于影像的“放弃手术”或“缩小切除范围”的临床决策对假阴性后果极为敏感,所以模型在高灵敏度与高负预测值下的稳健性验证才是实现手术降阶梯策略的前提[22]。这些研究共同表明,多模态数据融合、深度特征与手工特征互补、以及专家驱动的集成策略,构成当前提高 pCR 预测性能的核心技术路径。

### 3.3. 液体活检、多组学与生物标志物在 pCR 预测及预后评估中的潜力

循环肿瘤 DNA (ctDNA)动态监测已成为预测新辅助化疗(NAC)疗效及长期结局最有前景的非侵入性手段之一。多项多组学研究表明,治疗过程中及术后 ctDNA 由可检转为不可检与 pCR 及更佳生存显著相关,且在一些队列中其预后信息能超越单纯的 pCR 状态:在一项对 73 例 II/III 期乳腺癌的综合基因组与 ctDNA 随访研究中,治疗期和术后不可检的 ctDNA 预测治疗有效性并与生存改善相关联,这提示早期 ctDNA 清除可作为疗效早期标志物用于患者分层与手术决策支持[23]。在更大规模和不同技术平台的研究中,基于低通全基因组测序(LP-WGS)的 ctDNA 拷贝数变异(CNA)负荷被证明为独立的预后因子:高基线 CNA 负荷与转移/总生存不良相关,并在 PEARLY 试验的 TNBC 亚组中验证了其对无病生存的独立预测价值,且在与 pCR 联合分层时能够区分出在 24 个月内结局显著不同的患者亚群(例如 pCR 阳性且低 I-score 的病例与非 pCR 且高 I-score 的病例无病生存率分别约为 96.9%和 55.9%) [24]。ctDNA 的位点水平 CNA 谱不仅具备分子分型价值,还能揭示潜在可靶向的扩增事件并提示耐药机制(例如 BCL6 扩增与 CDK4/6 抑制剂耐药相关),并可用于估计基于 ctDNA 的同源重组缺陷(shallowHRD),与铂类药物反应相关联,表明 CNA 分析在个体化(新)辅助策略的升级或降阶选择中具有实用潜力[24]。

将 ctDNA (含 SNV 与 CNV 信息)与肿瘤组织基因组、转录组、免疫微环境特征及影像组学联合建模,能显著提升 pCR 预测的准确性并为个性化手术路径提供分子学依据。通过在术前肿瘤组织中筛选重点突变与拷贝变异,并将特异性基因面板用于 ctDNA 监测,研究已构建出在训练/验证集上具有较高 AUC 的预测模型;将基线 ctDNA 水平加入基于五个 SNV 与四个 CNV 以及三个临床变量的模型后, pCR 预测 AUC 由亚模型显著提高至接近 0.96,且该组合模型同时对疾病无复发生存具有预测价值,证明了肿瘤组织基因型与血液 ctDNA 动态互补的价值[25]。免疫相关生物标志物与影像学特征则为选择免疫治疗加用或去加提供特异性判断依据:肿瘤细胞特异性 MHC-II 表达在多项队列中能够特异性预测加入抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗时的获益,而对仅接受化疗的患者则并不具备此预测能力,提示不同生物标志物对治疗类型的指示价值不同[26]。单细胞及空间组学研究进一步揭示了肿瘤微环境(TME)的显著异质性,并已基于恶性细胞表达谱构建出与预后和免疫治疗反应相关的指数模型,这类 TME 信息有助于解释同样的基因组事件为何在不同患者中导致不同治疗反应,从而强化分子层面解释性[27]。相比之下,传统影像学指标如

基线 FDG-PET/CT 测定的腋窝病灶范围在预测腋窝 pCR 方面显示出局限性,而分子亚型仍是更强的预测因子,这反映出影像与分子信息各有优势且需互补使用[28]。

尽管多模态 AI 模型将临床资料、影像和分子组学整合以预测 pCR 在回顾性队列中显示出令人鼓舞的性能并有助于识别潜在需方案调整的高风险患者,外部验证结果和不同亚型间的表现差异提示仍需审慎解释并在前瞻性试验中验证[29]。围绕 TNBC 的新辅助免疫-化疗试验的生物标志物分析亦强调了在实际临床路径中引入 ctDNA 和免疫相关标志物的可行性:在 IMpassion031 的探索性分析中,术中及术后 ctDNA 状态补充了 pCR 的信息,术中仍阳性的非 pCR 患者预后最差,支持将 ctDNA 结果作为术后强化或密切监测的触发因素[30]。

## 4. 新辅助治疗后乳腺癌手术降阶梯策略研究进展

本章围绕新辅助治疗后手术降阶梯的总体逻辑展开,聚焦如何在确保肿瘤学安全性的前提下实现腋窝与乳房局部处理的合理收缩。文章由证据基础与患者选择出发,阐明将影像学及病理学评价纳入风险分层的必要性,继而探讨不同降阶梯路径在技术实施、并发症权衡与长期结局评估上的异同。通过对证据强度与适应证敏感性的批判性分析,旨在为后续具体问题的深入讨论提供逻辑框架,并指出实现安全可行降阶梯策略所需的标准化评价与前瞻性验证路径。

### 4.1. 腋窝淋巴结手术降阶梯的适应症与安全性评估

随着 NAT 使乳腺肿瘤及腋窝病灶显著降期,针对不同分子亚型和临床分期的腋窝手术降阶梯策略已成为重点研究方向。研究表明,整体 pCR 率和腋窝 Pcr (APCR)率在不同亚型间差异显著:在一项纳入 224 例术后随访的数据中,整体 pCR 为 31.7%, APCR 为 55.3%, 乳腺 pCR 为 35.3%;按亚型分,HER2 阳性组 pCR 高达 65.1%,三阴性为 24.4%,激素受体阳性仅 10.0%,且在起始为 cN0 的患者中 APCR 可达 91.3%,而 cN1 转为 ypN0 的比例为 63.2%,cN2 仅有 17.9%实现下调至 cN0 [31]。HER2 阳性和三阴性患者、尤其是初诊或术后转为 ycN0 且在乳腺达到 pCR 者,是腋窝保守或手术降阶梯的主要候选人群;对初始 cN0 且在影像学或病理上达到乳腺 pCR/放射学完全缓解(rCR)的 TNBC 或 HER2+患者,哨兵淋巴结转移的汇总阳性率极低(pooled ypN+ = 2.16%, 95% CI 1.70~2.63),为谨慎考虑省略哨检提供了量化依据[32]。一项包含最初为 cN+患者的回顾性分析表明,乳腺 pCR 是实现腋窝 pCR 的独立预测因子(OR 7.4),且在已实现乳腺 pCR 的患者中,侵袭性亚型(HER2+与 TN)与较低临床肿瘤分期显著提高腋窝清洁率(亚型影响 OR 11.24;临床肿瘤分期影响 OR 0.10),因此在这些背景下可考虑减少或避免全面腋窝清扫[33]。针对原始 cN+且经 NAT 转为 ycN0 的患者,有研究比较在术后实施 ALND 与仅行 SLNB 的长期结局,结果显示在经严格选择并实现临床转阴的患者中,SLNB 组不仅局部复发率低(腋窝复发 0.6%~2.1%),而且在无复发生存(RFS)、远处无病生存(DDFS)及总生存(OS)方面并不劣于 ALND 组,且 SLNB 组里 pCR 比例更高,提示在符合条件的 cN+→ycN0 患者中,选择性采用 SLNB 可能既安全又可降低并发症代价,但这些发现受限于回顾性设计与选择偏倚需谨慎解读[32][34][35]。若初始为 cN2 者,腋窝降阶梯的可行性明显受限,数据库研究显示仅约 18.2%可达 ypN0,而大部分患者仍有残余中晚期淋巴结病变(近半数仍为 ypN2 或更高等级),表明对 cN2 病例应保持保守态度并需更加精细的选择标准[36]。尽管在 TNBC 中整体对 NAT 反应较好并产生大量可供降阶梯的病例(全国数据中约 31.7%实现腋窝 pCR),现实临床中许多实现 ypN0 的患者仍接受 ALND,提示降阶梯策略在实践中被低估或未被充分采用[37]。对分子较温和的 Luminal B 亚型,NAT 在年轻且 Ki67 高的患者中仍可提高保乳率和将部分患者转为 SLNB 适应证,但总体 pCR 率较低,这类患者的降阶梯获益与风险需要以个体化生物标志物(如 Ki67)与影像学评估相结合进行权衡[38]。

关于安全性评估，回顾性与基于大型数据库的研究一致呈现两个核心信息：在经严密选择且达到乳腺 pCR 或临床转阴的 HER2+ 与 TNBC 患者中，局部控制良好且远期生存无明显劣化，支持在这部分人群中进行腋窝手术降阶；与此同时，实践中的异质性、对 cN2 患者不足的纳入、影像与病理学评价标准不一致以及回顾性分析固有的选择偏倚，显著限制了这些结论的普适性[34]-[36]。

#### 4.2. 乳房局部手术降阶梯的实践与挑战

在 NAT 使得原本被归类为需行根治性切除的 cT3-4 乳腺癌患者转为可行保乳手术的背景下，既往对局部手术降阶梯可行性与安全性的系统证据仍相对有限。一项针对 114 例接受 NAT 的 cT3-4 期乳腺癌患者的单中心回顾性队列研究表明，其中 37 例(32.5%)最终成功实施了保乳手术(BCS)。该研究识别出无血管侵犯、术前肿瘤明显缩小及达到 pCR 是成功实施 BCS 的关键预测因子。在生存结局方面，BCS 组与接受乳房切除术的患者在无远处复发生存、无病生存、总生存及乳腺癌特异性生存上均未观察到统计学显著差异。这提示对于经 NAT 有效治疗的局部晚期乳腺癌，BCS 可提供不劣于根治性切除的肿瘤学结局，从而为经过选择的患者群体实施手术降阶梯提供了直接依据。然而，本研究的回顾性性质、单中心来源以及有限的样本量(尤其是 BCS 组病例数较少)削弱了其统计效能与结论的外部有效性，且存在选择偏倚、评估异质性等潜在局限。此外，研究缺乏针对不同分子亚型(如 HR+/HER2-、HER2+、三阴性)的充分亚组分析，因此在将该策略推广至具有不同生物学特性与复发风险的患者时需格外谨慎。临床转化时，建议基于上述预测因子，通过多学科团队讨论对患者进行精细化选择，并综合考虑肿瘤生物学亚型、患者个体价值观及美容需求，以制定个体化的手术方案。未来需要在前瞻性研究设计中，结合更精准的评估手段，进一步验证并优化这一局部治疗降阶梯策略[39]。

#### 4.3. 肿瘤定位与标记技术在手术降阶梯中的关键作用

对于新辅助治疗后临床转阴(cN+→ycN0)的患者，准确识别并定位原发肿瘤床及可能残留的淋巴结是实施手术降阶梯(如靶向腋窝清扫或保乳手术)的核心前提[35]。肿瘤定位标记技术(Tumor localization and marking techniques)在此过程中起到至关重要的作用。目前常用的标记方式包括：放射性种子定位(RSL)、磁性种子定位(MSL)、超声引导下夹子/线圈标记以及术中超声实时定位。放射性种子定位技术虽定位准确，但存在辐射防护与物流管理问题；磁性种子则避免了辐射风险，操作简便，但其在强磁场环境下的稳定性及与 MRI 的兼容性仍需进一步验证。超声引导标记依赖操作者经验，在治疗后纤维化明显的病灶中可能面临可视化困难[32] [35] [39]。近年来，多模态融合定位(如 CT/MRI-超声融合导航)与生物可降解标记物的研发为提升定位精度与安全性提供了新方向。未来需推动标记技术的标准化、多中心验证及与影像-病理评估流程的整合，以支持在精准解剖引导下的降阶梯手术实施。

#### 4.4. 手术降阶梯后的残留病灶风险与辅助治疗强化策略

尽管手术降阶梯在经选择患者中显示出良好的肿瘤学安全性，但残留微小病灶(尤其是影像学及病理学难以检测的亚临床残留)仍是局部复发和远处转移的潜在风险来源。对于接受降阶梯手术(如省略腋窝清扫或缩小乳房切除范围)的患者，尤其是那些未达到 pCR 但临床评估为“良好反应”者，需系统评估残余肿瘤负荷(如 RCB 分级)与分子残留病灶(如 ctDNA 状态)。为进一步降低复发风险，术后辅助治疗的个体化强化显得尤为重要[40]。对于高危残留患者(如 RCB-II/III、ctDNA 阳性、非 pCR 且为三阴性或 HER2+ 亚型)，可考虑强化辅助化疗(如卡培他滨延长疗程)、追加放疗(包括瘤床加量、区域淋巴结照射)或靶向/免疫治疗的延续与巩固[31]。此外，基于 ctDNA 的动态监测可用于指导辅助治疗的持续时间与强度，实现“反应引导的辅助治疗”[23] [25]。未来需在前瞻性试验中明确哪些患者真正需要辅助强化，以及如何平衡治疗获益与毒性负担，从而在降阶梯手术与系统治疗之间实现最优整合。

## 5. 新型新辅助治疗方案对 pCR 率及手术降阶梯的促进作用

近年来多项临床研究表明,创新性的新辅助方案显著提高了某些乳腺癌分子亚型的 pCR 率,从而为手术降阶梯(包括减少腋窝清扫和实现乳房保留)提供了可操作的肿瘤学依据,但这些证据在可推广性、长期获益与毒性管理方面仍存在重要不确定性。以三阴性乳腺癌(TNBC)为例,随机化研究与多项单臂或真实世界研究均显示将免疫检查点抑制剂加入化疗可显著提高 pCR 或改善事件生存率:真实世界的 KEYNOTE-522 方案队列中 pCR 率为 59.3%,显著高于对照队列的 33.1%,并且伴随腋窝清扫(ALND)发生率降低,但并未观察到短期生存差异的显著改善,且免疫相关不良事件不可忽视[40]。另一项大型单中心真实世界回顾也报告了加入 pembrolizumab 后 pCR 从 49.1%提高至 57.7%,并提示该策略在将原计划行根治性手术改为保乳或避免 ALND 方面具有潜力,但持续的免疫相关副作用要求围手术期更周密的管理[41]。多项早期和II期研究对不同免疫联合策略报道了较高的 pCR:例如 toripalimab 序贯加入并联合用不同化疗的方案获得了总 tpCR 55.7% (bpCR 58.6%) [42], tislelizumab 联合 nab-paclitaxel 及葱环/环磷酰胺方案在一项单臂研究中 pCR 达 68.2% [43]。然而,免疫治疗的获益并不总与 pCR 增长的幅度严格对应:GeparNuevo 试验中 durvalumab 虽仅产生温和的 pCR 上升,但在随访中显著改善了无事件生存和总生存,这提示免疫调节可能通过超越单纯肿瘤学病理学终点的机制改善长期结局,亦强调仅以 pCR 评估免疫新药价值的局限性[44]。

抗体偶联药物(ADC)在局限性 TNBC 的新辅助应用提供了另一条可实现手术降阶梯的途径。单药使用 sacituzumab govitecan (SG)的先导性反应指导新辅助试验显示,四个周期 SG 后总体 pCR 率为 30%,放射学应答率亦达到约 64%,并在为无 pCR 者后续追加新辅助或改为传统方案时实现进一步转化为 pCR;值得注意的是在携带 gBRCA 突变的少数受试者中,SG 单药的 pCR 率高达 86%,提示特定生物学背景下 ADC 单药策略可能具备显著疗效并可作为响应指导(response-guided)降阶梯方案的核心组件[45] [46]。为克服免疫疗法响应的生物学限制,若干研究探索了联合抗血管生成或肿瘤微环境调控策略以“重新打造”肿瘤免疫生态位,从而提升 pCR 并扩大受益人群。例如,将抗血管生成药物 anlotinib 与 PD-1 抑制剂 sintilimab 及化疗联合的II期试验报道 pCR 高达 69%且 RCB 0~1 比例 86.2%,并在 PD-L1 阴性患者中亦观察到可观的 pCR (75%),提示此类组合可能减弱单一 PD-L1 阳性标志的限制作用[47]。此外,采用趋化因子调节组合(CKM)与 paclitaxel 联合的早期研究虽样本量极小,但呈现了与化疗-pembrolizumab 类似的高 pCR 率及有利的肿瘤内 CTL 富集证据,为非经典免疫增强策略提供了可行性验证[48]。这些研究共同指出,通过精细调控 TME 可以提高 pCR 并潜在放宽对 PD-L1 等单一生物标志物的依赖,但仍需在更大规模和随机设计中确认其风险收益比。

在 HER2 阳性乳腺癌领域,新型靶向与免疫组合为化疗减量或免化疗的新辅助去势级策略提供了实证基础。以双抗(曲妥珠单抗 + 帕妥珠单抗)加 PD-1 抑制剂在 HER2-enriched 亚型中的短程化疗替代方案(KEYRICHD-1)显示中心确证 pCR 率约 46% (局部评估可至 52%),提示通过分子分型选择可在有限周期内获得与含化疗方案可比的 pCR 水平[49]。另外,针对以 TCbHP 为代表的标准方案,真实世界比较显示含铂的 TCbHP 6 个周期在某些高风险亚群体( $\leq 50$  岁、HR 阴性、cT2)中 pCR 优于 THP,但 THP 在总体耐受性方面更佳,且 THP 的疗程长度显著影响 pCR (6 周期优于 4 周期) [50]。在实现 pCR 后的伴随降阶策略方面,短程 THP 后对 pCR 者实施仅抗 HER2 双抗的辅助去化疗方案被证明具有高度可接受性(随访期间未见复发并且患者依从性高),显示临床可操作性[51]。这些结果提示,在 HER2+肿瘤中通过分子分型和 pCR 分层可以实现有条件的化疗去势,但长期随访和随机化对照仍然是评估安全性与等效性的必要环节。

相关研究表明,新辅助策略向手术降阶梯转化并非仅由 pCR 率的绝对提升决定,而是取决于对患者

选择、毒性管理、治疗持续性及术前评估流程的综合把控。多项研究显示 sTILs、PD-L1、DDIR 和 TIM 等可独立预测 pCR 并在纳入临床决策时提升选择性,但这些预测模型的阳性与阴性阈值、跨试验的可重复性及其与长期结局的相关性仍需进一步验证[52]。真实世界数据揭示临床试验外的 pCR 往往略低、免疫相关不良事件发生率与长期持续性问题值得关注,这对围手术期的多学科协作和患者告知提出了更高要求[53]。因此,将新型免疫、ADC 及优化的 HER2 方案转化为可靠的手术降阶梯策略,仍需以多中心随机对照、完善的生物标志物亚组分析及标准化的响应-指导路径为支撑。

## 6. 小结与展望

新辅助治疗(NAT)后依据病理完全缓解(pCR)实施手术降阶梯策略虽已取得进展,但仍面临多重技术与方法学挑战,影响其准确判定与安全推广。首先,pCR 的预测价值存在显著的亚型异质性。其在三阴性及 HER2 阳性乳腺癌中与远期生存相关性较强,但在激素受体阳性(HR+)亚型中较弱,因此不能作为通用决策标准,亟需亚型特异性证据支持。其次,现有无创评估手段存在局限。影像学(如 MRI、PET/CT)受治疗后纤维化干扰,难以可靠鉴别残留病灶;靶向活检则存在抽样误差,假阴性风险较高。单一方法均不足以可靠判定 pCR,需依靠多模态融合评估以提高诊断置信度。新兴技术如液体活检(ctDNA、CTC)和人工智能影像分析虽具潜力,但仍受限于样本量小、标准化不足、模型泛化能力未经验证等问题,尚未达到可独立指导临床决策的成熟度。方法学上,现有证据多来自单臂或非随机研究,易引入偏倚。必须通过前瞻性随机对照试验,以长期局部控制率和生存结局为终点,才能确证降阶梯策略的安全性。伦理方面,在缺乏高置信度替代评估时降低手术强度存在风险,须在严格临床试验框架下推进。未来研究应聚焦于多模态数据(影像、病理、液体活检)的融合与外部验证,利用可解释的机器学习构建高灵敏度、特异度的预测模型。临床试验需采用分层与适应性设计,并纳入多学科团队共同制定一体化评估与管理路径。唯有通过高质量证据、严谨评估流程及明确亚型分层,才能在保障安全的前提下推动手术降阶梯的临床转化。

## 参考文献

- [1] Gerber, B., Schneeweiss, A., Möbus, V., Golatta, M., Tesch, H., Krug, D., *et al.* (2022) Pathological Response in the Breast and Axillary Lymph Nodes after Neoadjuvant Systemic Treatment in Patients with Initially Node-Positive Breast Cancer Correlates with Disease Free Survival: An Exploratory Analysis of the Geparocto Trial. *Cancers*, **14**, Article No. 521. <https://doi.org/10.3390/cancers14030521>
- [2] 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>
- [3] Aldrich, J., Canning, M. and Bhawe, M. (2023) Monitoring of Triple Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical Breast Cancer*, **23**, 832-834. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.08.001>
- [4] Malhaire, C., Selhane, F., Saint-Martin, M., Cockenpot, V., Akl, P., Laas, E., *et al.* (2023) Exploring the Added Value of Pretherapeutic MR Descriptors in Predicting Breast Cancer Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *European Radiology*, **33**, 8142-8154. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09797-5>
- [5] Liang, Y., Xu, H., Lin, J., Tang, W., Liu, X., Gan, K., *et al.* (2025) Multi-Modal Radiomics Model Based on Four Imaging Modalities for Predicting Pathological Complete Response to Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 985. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14407-2>
- [6] Umutlu, L., Kirchner, J., Bruckmann, N., Morawitz, J., Antoch, G., Ting, S., *et al.* (2022) Multiparametric 18F-FDG PET/MRI-Based Radiomics for Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 1727. <https://doi.org/10.3390/cancers14071727>
- [7] Zeng, Q., Ke, M., Zhong, L., Zhou, Y., Zhu, X., He, C., *et al.* (2023) Radiomics Based on Dynamic Contrast-Enhanced MRI to Early Predict Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Therapy. *Academic Radiology*, **30**, 1638-1647. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.11.006>
- [8] Gu, J., Tong, T., Xu, D., Cheng, F., Fang, C., He, C., *et al.* (2022) Deep Learning Radiomics of Ultrasonography for

- Comprehensively Predicting Tumor and Axillary Lymph Node Status after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Multicenter Study. *Cancer*, **129**, 356-366. <https://doi.org/10.1002/cncr.34540>
- [9] Guo, J., Chen, B., Cao, H., Dai, Q., Qin, L., Zhang, J., *et al.* (2024) Cross-Modal Deep Learning Model for Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *NPJ Precision Oncology*, **8**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00678-8>
- [10] Liu, Y., Chen, Z., Chen, J., Shi, Z. and Fang, G. (2023) Pathologic Complete Response Prediction in Breast Cancer Lesion Segmentation and Neoadjuvant Therapy. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1188207. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1188207>
- [11] Huang, J., Zhang, J., Ang, L., Li, M., Zhao, M., Wang, Y., *et al.* (2023) Proposing a Novel Molecular Subtyping Scheme for Predicting Distant Recurrence-Free Survival in Breast Cancer Post-Neoadjuvant Chemotherapy with Close Correlation to Metabolism and Senescence. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1265520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265520>
- [12] Zhang, J., Wu, Q., Yin, W., Yang, L., Xiao, B., Wang, J., *et al.* (2023) Development and Validation of a Radiopathomic Model for Predicting Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10817-2>
- [13] Shi, Z., Huang, X., Cheng, Z., Xu, Z., Lin, H., Liu, C., *et al.* (2023) Erratum for: MRI-Based Quantification of Intratumoral Heterogeneity for Predicting Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Radiology*, **308**, e222830. <https://doi.org/10.1148/radiol.239021>
- [14] Gilad, M., Partridge, S.C., Iima, M., MD, R.R. and Freiman, M. (2025) Radiomics-Based Machine Learning Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Using Physiologically Decomposed Diffusion-Weighted MRI. *Radiology: Imaging Cancer*, **7**, e240312. <https://doi.org/10.1148/rycan.240312>
- [15] Hatamikia, S., George, G., Schwarzahns, F., Mahbod, A. and Woitek, R. (2024) Breast MRI Radiomics and Machine Learning-Based Predictions of Response to Neoadjuvant Chemotherapy—How Are They Affected by Variations in Tumor Delineation? *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **23**, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.11.016>
- [16] Ye, Z., Yuan, J., Hong, D., Xu, P. and Liu, W. (2025) Multimodal Diagnostic Models and Subtype Analysis for Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1559200. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1559200>
- [17] Huang, Y., Zhu, T., Zhang, X., Li, W., Zheng, X., Cheng, M., *et al.* (2023) Longitudinal MRI-Based Fusion Novel Model Predicts Pathological Complete Response in Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Multicenter, Retrospective Study. *eClinicalMedicine*, **58**, Article ID: 101899. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101899>
- [18] Huang, Y., Shi, Z., Zhu, T., Zhou, T., Li, Y., Li, W., *et al.* (2025) Longitudinal MRI-Driven Multi-Modality Approach for Predicting Pathological Complete Response and B Cell Infiltration in Breast Cancer. *Advanced Science*, **12**, Article ID: 2413702. <https://doi.org/10.1002/adv.202413702>
- [19] Li, Y., Fan, Y., Xu, D., Li, Y., Zhong, Z., Pan, H., *et al.* (2023) Deep Learning Radiomic Analysis of DCE-MRI Combined with Clinical Characteristics Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1041142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1041142>
- [20] Zhao, J., Li, D., Xiao, X., Accorsi, F., Marshall, H., Cossetto, T., *et al.* (2021) United Adversarial Learning for Liver Tumor Segmentation and Detection of Multi-Modality Non-Contrast MRI. *Medical Image Analysis*, **73**, Article ID: 102154. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102154>
- [21] Matsuda, S., Irino, T., Kitagawa, Y., Okamura, A., Mayanagi, S., Booka, E., *et al.* (2025) Detection of Pathologic Complete Response Using Deep Neural Network-Based Endoscopic Evaluation in Patients with Esophageal Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A Nationwide Multicenter Retrospective Study from 46 Japanese Esophageal Centers. *Esophagus*, **22**, 322-330. <https://doi.org/10.1007/s10388-025-01130-x>
- [22] Ramtohul, T., Lollivier, D., Spriet, J., Jin, M., Djerroudi, L., Gaillard, T., *et al.* (2025) Posttreatment MRI to Predict Pathologic Complete Response of Triple-Negative Breast Cancer to Neoadjuvant Chemoimmunotherapy. *Radiology*, **316**, e243824. <https://doi.org/10.1148/radiol.243824>
- [23] Dong, M., Chen, J., Lu, N., Wang, S., Wei, W., Wang, Z., *et al.* (2025) Unraveling Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy through Integrated Genomic, Transcriptomic, and Circulating Tumor DNA Analysis. *Breast Cancer Research*, **27**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02026-5>
- [24] Kim, M.H., Kim, G.M., Ahn, J.M., Ryu, W., Kim, S., Kim, J.H., *et al.* (2023) Copy Number Aberrations in Circulating Tumor DNA Enables Prognosis Prediction and Molecular Characterization of Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **115**, 1036-1049. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad080>
- [25] Liu, Z., Yu, B., Su, M., Yuan, C., Liu, C., Wang, X., *et al.* (2023) Construction of a Risk Stratification Model Integrating ctDNA to Predict Response and Survival in Neoadjuvant-Treated Breast Cancer. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03163-4>

- [26] Gonzalez-Ericsson, P.I., Wulfkhule, J.D., Gallagher, R.I., Sun, X., Axelrod, M.L., Sheng, Q., *et al.* (2021) Tumor-Specific Major Histocompatibility-II Expression Predicts Benefit to Anti-PD-1/11 Therapy in Patients with Her2-Negative Primary Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **27**, 5299-5306. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0607>
- [27] Tang, Y., Xu, A., Xu, Z., Xie, J., Huang, W., Zhang, L., *et al.* (2025) Multi-Omics Analyses of the Heterogenous Immune Microenvironment in Triple-Negative Breast Cancer Implicate UQCRFS1 Potentiates Tumor Progression. *Experimental Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s40164-025-00672-1>
- [28] van Amstel, F.J.G., de Mooij, C.M., Simons, J.M., Mitea, C., van Diest, P.J., Nelemans, P.J., *et al.* (2024) Disease Extent According to Baseline [18f]fluorodeoxyglucose PET/CT and Molecular Subtype: Prediction of Axillary Treatment Response after Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *British Journal of Surgery*, **111**, znae203. <https://doi.org/10.1093/bjs/znae203>
- [29] Han, L., Zhang, T., D'Angelo, A., van der Voort, A., Pinker-Domenig, K., Kok, M., *et al.* (2025) Exploring Personalized Neoadjuvant Therapy Selection Strategies in Breast Cancer: An Explainable Multi-Modal Response Model. *eClinicalMedicine*, **86**, Article ID: 103356. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103356>
- [30] 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>
- [31] Capasso, K., Mitri, S., Roldan-Vasquez, E., Flores, R., Bhasin, S., Borgonovo, G., *et al.* (2024) Axillary De-Escalation after Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Lymph Node Involvement in Breast Cancer. *The American Journal of Surgery*, **236**, Article ID: 115893. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.115893>
- [32] Alamoodi, M., Wazir, U., Mokbel, K., Patani, N., Varghese, J. and Mokbel, K. (2023) Omitting Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Systemic Therapy for Clinically Node Negative HER2 Positive and Triple Negative Breast Cancer: A Pooled Analysis. *Cancers*, **15**, Article No. 3325. <https://doi.org/10.3390/cancers15133325>
- [33] Grašič Kuhar, C., Geiger, J., Schwab, F.D., Heinzlmann-Schwartz, V., Vetter, M., Weber, W.P., *et al.* (2024) Prognostic Importance of Axillary Lymph Node Response to Neoadjuvant Systemic Therapy on Axillary Surgery in Breast Cancer—A Single Center Experience. *Cancers*, **16**, Article No. 1306. <https://doi.org/10.3390/cancers16071306>
- [34] Tinetti, C., Barbieri, E., Sagona, A., Di Maria Grimaldi, S. and Gentile, D. (2024) De-Escalation of Axillary Surgery in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Therapy: Comparative Long-Term Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy versus Axillary Lymph Node Dissection. *Cancers*, **16**, Article No. 3168. <https://doi.org/10.3390/cancers16183168>
- [35] Banys-Paluchowski, M., Gasparri, M., de Boniface, J., Gentilini, O., Stickeler, E., Hartmann, S., *et al.* (2021) Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers*, **13**, Article No. 1565. <https://doi.org/10.3390/cancers13071565>
- [36] Shin, E., Yoo, T., Kim, J., Chung, I.Y., Ko, B.S., Kim, H.J., *et al.* (2025) Evaluating the Survival Outcomes in Clinical Node Stage 2 and 3 Breast Cancer Patients with Negative Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy: Sentinel Lymph Node Biopsy Alone vs. Axillary Lymph Node Dissection. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1563586. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1563586>
- [37] Bhardwaj, P.V., Wang, Y., Brunk, E., Spanheimer, P.M. and Abdou, Y.G. (2023) Advances in the Management of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 12478. <https://doi.org/10.3390/ijms241512478>
- [38] Aktas, A., Gunay-Gurleyik, M., Aker, F., Kaan-Akgok, Y. and Atag, E. (2023) La quimioterapia neoadyuvante proporciona algún beneficio para la desescalada quirúrgica en el cáncer de mama HER2 (Ó?) luminal B? *Cirugía y Cirujanos*, **91**, Article No. 9382. <https://doi.org/10.24875/ciru.22000277>
- [39] Tinetti, C., Barbieri, E., Sagona, A., Bottini, A., Canavese, G. and Gentile, D. (2024) De-Escalation Surgery in cT3-4 Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Therapy: Predictors of Breast Conservation and Comparison of Long-Term Oncological Outcomes with Mastectomy. *Cancers*, **16**, Article No. 1169. <https://doi.org/10.3390/cancers16061169>
- [40] Connors, C., Valente, S.A., ElSherif, A., Escobar, P., Chichura, A., Kopicky, L., *et al.* (2024) Real-World Outcomes with the KEYNOTE-522 Regimen in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **32**, 912-921. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-16390-7>
- [41] Park, W.K., Nam, S.J., Kim, S.W., Yu, J., Lee, S.K., Ryu, J.M., *et al.* (2025) Real-World Evidence of the Efficacy of Neoadjuvant Pembrolizumab in Triple-Negative Breast Cancer: A Surgeon's Point of View. *European Journal of Surgical Oncology*, **51**, Article ID: 110011. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2025.110011>
- [42] He, M., Hao, S., Ma, L., Xiu, B., Yang, B., Wang, Z., *et al.* (2024) Neoadjuvant Anthracycline Followed by Toripalimab Combined with Nab-Paclitaxel in Patients with Early Triple-Negative Breast Cancer (NeoTENNIS): A Single-Arm, Phase II Study. *eClinicalMedicine*, **74**, Article ID: 102700. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102700>
- [43] Zhang, Q., Wang, M., Li, Y., Zhang, H., Wang, Y., Chen, X., *et al.* (2025) Efficacy, Safety and Exploratory Analysis of

- Neoadjuvant Tislelizumab (a PD-1 Inhibitor) Plus Nab-Paclitaxel Followed by Epirubicin/Cyclophosphamide for Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 2 TREND Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02254-3>
- [44] Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J., Braun, M., Rey, J., Blohmer, 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>
- [45] 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>
- [46] Ocean, A.J., Starodub, A.N., Bardia, A., Vahdat, L.T., Isakoff, S.J., Guarino, M., *et al.* (2017) Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Diverse Epithelial Cancers: Safety and Pharmacokinetics. *Cancer*, **123**, 3843-3854. <https://doi.org/10.1002/cncr.30789>
- [47] Zhang, L., Yang, L., Ge, Y., Zhu, Z., Chen, B., Yang, C., *et al.* (2025) Neoadjuvant Anlotinib/Sintilimab plus Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer (NeoSACT): Phase 2 Trial. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102193. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102193>
- [48] Gandhi, S., Slomba, R.T., Janes, C., Fitzpatrick, V., Miller, J., Attwood, K., *et al.* (2024) Systemic Chemokine-Modulatory Regimen Combined with Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e010058. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010058>
- [49] Prat, A., Pascual, T., De Angelis, C., Gutierrez, C., Llombart-Cussac, A., Wang, T., *et al.* (2019) Her2-Enriched Subtype and ERBB2 Expression in Her2-Positive Breast Cancer Treated with Dual HER2 Blockade. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **112**, 46-54. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz042>
- [50] Wu, S., Bian, L., Wang, H., Zhang, S., Wang, T., Yu, Z., *et al.* (2024) De-Escalation of Neoadjuvant Taxane and Carboplatin Therapy in Her2-Positive Breast Cancer with Dual HER2 Blockade: A Multicenter Real-World Experience in China. *World Journal of Surgical Oncology*, **22**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03468-5>
- [51] Waks, A.G., Desai, N.V., Li, T., Poorvu, P.D., Partridge, A.H., Sinclair, N., *et al.* (2022) A Prospective Trial of Treatment De-Escalation Following Neoadjuvant Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab in Her2-Positive Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer*, **8**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00429-7>
- [52] Sharma, P., Stecklein, S.R., Yoder, R., Staley, J.M., Schwensen, K., O'Dea, A., *et al.* (2024) Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: NeoPACT Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **10**, Article No. 227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5033>
- [53] Deng, H., Wang, L., Wang, N., Zhang, K., Zhao, Y., Qiu, P., *et al.* (2023) Neoadjuvant Checkpoint Blockade in Combination with Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Exploratory Analysis of Real-World, Multi-center Data. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10515-z>