

Ist eine Operation der Brust bei Komplettremission nach neo-adjuvanter Chemotherapie des Mammakarzinoms notwendig?

Is Breast Surgery Necessary for Breast Carcinoma in Complete Remission Following Neoadjuvant Chemotherapy?



Autoren

Hannah Richter¹, André Hennigs¹, Benedikt Schaeffgen¹, Markus Hahn², Jens Uwe Blohmer³, Sherko Kümmel⁴, Thorsten Kühn⁵, Marc Thill⁶, Kay Friedrichs⁷, Christof Sohn¹, Michael Golatta¹, Jörg Heil¹

Institute

- 1 Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Heidelberg
- 2 Department für Frauengesundheit, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
- 3 Brustzentrum der Klinik für Gynäkologie, Campus Charité Mitte, Berlin
- 4 Brustzentrum der Kliniken Essen-Mitte, Evang. Huysens-Stiftung/Knappschaft GmbH, Essen
- 5 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen GmbH, Esslingen
- 6 Brustzentrum, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main
- 7 Mammazentrum am Krankenhaus Jerusalem Hamburg, Hamburg

Schlüsselwörter

neoadjuvante Chemotherapie, minimalinvasive Biopsie, Brustkrebs, Diagnose, Operation/Chirurgie

Key words

neoadjuvant chemotherapy, minimally invasive biopsies, breast cancer, diagnosis, surgery

eingereicht 22.9.2017

revidiert 2.12.2017

akzeptiert 3.12.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-124082>
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 48–53 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Joerg Heil
Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg
joerg.heil@med.uni-heidelberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Komplettremission (pCR) bei Brustkrebs nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) nimmt zu; vor allem in den Subgruppen der tripel-negativen und HER-2-positiven Tumoren. Daher stellt sich die Frage, ob bei einer Komplettremission nach NACT eine operative Therapie der Brust notwendig ist, und ob es einen Vorteil für das onkologische Behandlungsergebnis hat, wenn kein Tumor mehr nachgewiesen werden kann. Ein Verzicht auf die Operation und gegebenenfalls auch auf die Radiotherapie ist jedoch nur auf der Basis einer verlässlichen pCR-Diagnose ohne Operation denkbar. Bildgebende Verfahren erreichen derzeit nicht die nötige Sensitivität und Spezifität, um die Diagnose einer pathologischen Komplettremission sicher zu stellen. Daher sind weitere Studien nötig, um herauszufinden, welche Methode die bestmögliche Evaluation des Tumoransprechens auf NACT erlaubt. Erste vielversprechende Ergebnisse zeigen sich in Studien zu bildgebungsgesteuerten, minimalinvasiven Biopsien nach NACT. Diese evaluieren die Möglichkeit einer pCR-Diagnose vor der Operation und könnten die Grundlage für weitere Studien zu einem möglichen Verzicht auf eine Operation in diesem ausgewählten Kollektiv sein.

ABSTRACT

The likelihood of pathological complete remission (pCR) of breast cancer following neoadjuvant chemotherapy (NACT) is increasing; most of all in the triple negative and HER2 positive tumour subgroups. The question thus arises whether or not breast surgery is necessary when there is complete remission after NACT, and whether it provides any improvement of the oncological treatment result when tumour is no longer detectable. Avoiding surgery and possibly even radiotherapy would only be conceivable on the basis of a reliable diagnosis of pCR without operating. Current imaging does not achieve the necessary sensitivity and specificity to assure the diagnosis of pathological complete remission. Further studies are therefore required to determine which methods are best able to evaluate tumour response to NACT. Studies on image-

guided, minimally invasive biopsies after NACT have delivered first promising results towards diagnosing pCR before surgery and could provide the basis for further studies on the possibility of avoiding surgery in this specific patient collective.

Hintergrund und Einleitung

Neoadjuvante Chemotherapieregime (NACT) wurden in der Behandlung der Mammakarzinomerkrankung über die letzten Jahre immer effektiver. In der Folge kam es zu einem deutlichen Anstieg der pathologischen Komplettremissions-(pCR-)Raten, vor allem in den Subgruppen der tripel-negativen und der HER-2-positiven Tumoren. In diesen Gruppen werden pCR-Raten von bis zu 60% erreicht. Zudem hat sich das Wissen um den Zusammenhang von Tumorbiologie, dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) und einer folglich günstigen Prognose deutlich vertieft. In der täglichen klinischen Routine stellen sich daher sowohl Ärzte als auch Patientinnen inzwischen die Frage, ob bei Nachweis einer Komplettremission eine Operation in Form einer Brust- und Lymphknoten-(Teil-)Resektion sowie eine lokoregionäre Radiotherapie noch notwendig sind.

Ziele der Operation nach NACT können einerseits therapeutischer und andererseits diagnostischer Art sein: therapeutisch das Entfernen des möglichen Residualtumors aus der Brust mit dem Ziel einer vollständigen lokoregionären Tumorsektion und diagnostisch die Informationen zum Tumorausprechen auf die NACT. Letzteres lässt sich aufgrund der bekannten Schwächen der bildgebenden Diagnostik erst durch die histopathologische Untersuchung des Operationsresektats sicher diagnostizieren. Aufgrund der steigenden pCR-Raten stellen sich daher folgende zentrale Fragen:

1. Kann die Komplettremission durch diagnostische Verfahren mit hoher Sicherheit nachgewiesen/vorausgesagt werden? Dies wäre Voraussetzung, um die Frage zu untersuchen, ob
2. bei einer pCR auf eine Operation verzichtet werden kann oder ob diese weiterhin auch therapeutisch notwendig ist?

Heute gibt es gute Gründe, die einem möglichen Verzicht auf die Operation im Wege stehen. So lässt sich zunächst die Tumorremission mithilfe von bildgebenden Verfahren nicht sicher genug bestimmen, weswegen die Operation aus diagnostischen Gründen unverzichtbar ist. Neue Studienkonzepte setzen an diesem Problem an und versuchen, die Tumorremission mithilfe einer perkutanen, minimalinvasiven Biopsie sicher zu diagnostizieren.

Dieser Artikel soll den derzeitigen Stand der Bildgebung zur Beurteilung des Ansprechens von Brustläsionen (Cave: in diesem Artikel keine Beschäftigung mit dem Nodalstatus) unter NACT darstellen. Außerdem werden aktuelle und geplante Studien zur Diagnosestellung einer pCR in der Brust (ypT0) mithilfe perkutaner, minimalinvasiver Biopsietechniken präsentiert. Historische Studienergebnisse werden diskutiert, in denen nach NACT die lokoregionäre Therapie modifiziert wurde.

Historische Studien zur Adaptation des lokoregionären therapeutischen Managements

Frühere Studien zur Adaptation der lokoregionären Therapie stammen aus Zeiten, in denen weder eine qualitativ hochwertige Bildgebung der Brust verfügbar war, noch unser Verständnis von intrinsischen Tumorsubtypen und deren jeweiligem Ansprechen auf NACT ausgereift war. Daher erscheinen sie uns aus heutiger Sicht zum Scheitern verurteilt gewesen zu sein. Die klinische Einschätzung des Tumorausprechens war in den beschriebenen Studien sehr uneinheitlich und ungenau, eine pathologische Komplettremission ließ sich nicht vorhersagen. In ▶ **Tab. 1** werden die Ergebnisse früherer Studien dargestellt, wobei diese sehr inhomogen sind und verschiedene lokoregionäre Therapiekonzepte teilweise abhängig, teilweise unabhängig vom Tumorausprechen in der Neoadjuvanz gewählt und evaluiert haben (▶ **Tab. 1**). Auch die Definition einer klinischen Komplettremission (cCR) variiert zwischen den Studien erheblich. So basierte diese in der Studie von Ellis et al. 1998 [1] auf der vollständigen Abwesenheit einer palpablen Läsion in der Brust nach NACT. In der Studie wurde ein Patientenkollektiv von 185 Brustkrebspatientinnen auf unterschiedliche prognostische Faktoren untersucht. 39 der Patientinnen mit klinischer Komplettremission entschieden sich selbstständig, auf die Operation zu verzichten, und wurden ausschließlich mit Radiotherapie behandelt. In dieser Gruppe aber war die Lokalrezidivrate mit 21% im Vergleich zu nur 7% in der Gruppe mit Operation deutlich erhöht (28 cCR-Fälle [19,2%] bei 146 Patientinnen in der operativen Gruppe).

Zwei Studien (▶ **Tab. 2**) evaluierten explizit als primäres Studienziel die lokoregionäre Radiotherapie als definitive Behandlungsoption im Vergleich zur Operation in einem Patientenkollektiv mit cCR nach NACT. Die teilweise hohen lokoregionären Rezidivraten lassen aber auch in diesen Studien das Konzept als inakzeptabel erscheinen. Allerdings müssen alle Ergebnisse mit o.g. Einschränkung zu Diagnostik, zum Gesamtverständnis der Situation und auch zu heute relevant unterschiedlich eingesetzter Systemtherapie betrachtet werden. Wahrscheinlich dürfen diese Studien nur den Schluss nahelegen, dass körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren nicht in der Lage waren, dasjenige Kollektiv mit nur noch minimal vorhandenen, residualen oder gar fehlenden Tumorzellen ausfindig zu machen. In der Studie von Ring et al. 2003 [2] beispielsweise hatten nur 25% der Patientinnen mit einer cCR eine pCR. Die Diagnostik vor der Operation (durch klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren) war also nicht ausreichend genau, um das Patientenkollektiv mit einer pCR sicher feststellen zu können. Allerdings erreicht die Bildgebung auch heute keine ausreichende Genauigkeit. So wird aktuell in der klinischen Routine nur in ca. zwei Dritteln der Fälle mit cCR auch eine pCR diagnostiziert [3]. Dies ist zwar eine deut-

► **Tab. 1** Überblick über Studien, die unterschiedliche lokoregionäre Therapieregime evaluiert haben, adaptiert nach [4].

Studie	Zeitraum der Studie	n	cCR	lokoregionäre Therapie		5-Jahres-LRR	
				Operation	RT allein	Operation (%)	RT allein (%)
De Lena et al. [5]	1975–1980 prospektiv	132 (T3b–4, N0–2)	100% der RT-Gruppe, 60% der Operationsgruppe	65	67	29,6	31,1
Perloff et al. [6]	1978–1983 prospektiv	87	18%	43	44	19	27
Scholl et al. [7]	1986–1990	200	?	36 Mtx ± RT, 62 BET + RT	102	24	
Touboul et al. [8]	1982–1990 prospektiv	97	33	37 RD (> 3 cm), Mtx; 27 RD (< 3 cm), BET	33	16 nach BET; 5,4 nach Mtx	16
Ellis et al. [1]	1985–1994	185	39	120; 29 Mtx, 91 BET	39	7	21
Maruic et al. [9]	1985–1989	134 (T2–3)		89; 40 BET = RT, 49 Mtx	44	22,5 BET + RT; 22,4 nach Mtx	34

BET: brusterhaltende Therapie, cCR: klinische Komplettremission, LRR: lokoregionäre Rezidivrate, Mtx: Mastektomie, RD: Residual Disease, RT: Radiotherapie

► **Tab. 2** Überblick über Studien, die eine Radiotherapie bei cCR als alleinige lokoregionäre Therapie evaluiert haben, adaptiert nach [4].

Studie	Zeitraum der Studie	n	cCR	lokoregionäre Therapie		5-Jahres-LRR	
				Operation	RT allein	Operation (%)	RT allein (%)
Ring et al. [2]	1986–1999	453	136	67	69	10	21
Daveau et al. [10]	1985–1999	1477 (T2–3)	165	65	100	12	23

cCR: klinische Komplettremission, LRR: lokoregionäre Rezidivrate, RT: Radiotherapie

liche Steigerung zu früheren Studien, jedoch bei Weitem nicht ausreichend, um auf eine Operation verzichten zu können beziehungsweise eine prospektive Studie zum Operationsverzicht planen zu können.

Diagnostische Sicherheit der Remissionsbeurteilung in der Bildgebung

Sensitivität und Spezifität der pCR-Vorhersage mittels Bildgebung sind nicht ausreichend, d. h. dass weder die Vorhersage einer pCR noch die eines Residualtumors sicher gelingt [11–14]. Zudem gibt es zwischen verschiedenen Studien große Unterschiede in der bildgebenden Methodik und der Definition einer Komplettremission. Für die bildgebende Komplettremission existieren zwar standardisierte Kriterien, diese beurteilen jedoch Bewertungskriterien für solide Tumoren im Allgemeinen und beschreiben keine für die Bildgebung der Brust spezifischen Details [15]. Der Großteil bisheriger Studien verwendet als Endpunkt die Einschätzung der residualen Tumorgöße durch die Bildgebung. Inzwischen wurden einige Studien durchgeführt, um die Möglichkeit der Vorhersage einer pCR durch bildgebende Verfahren (MRT, Mamma-

grafie, Sonografie) besser einzuschätzen. Dabei wurden die Falsch-negativ-Rate (FNR) und der negativ prädiktive Wert (NPW) ausgewertet, da diese als die aussagekräftigsten Maßzahlen zur Abschätzung der diagnostischen Genauigkeit in dieser Situation angesehen werden (vergleiche ► **Tab. 3**). Der NPW berechnet sich in diesen Analysen als die Anzahl aller Fälle mit klinischer Komplettremission in der Bildgebung (cCR) und einer pCR im Operationsresektat (alle richtig negativen Fälle) geteilt durch alle Fälle mit cCR. Die FNR ist der Quotient der falsch negativen Fälle (cCR in der Bildgebung, aber Resttumor im Operationsresektat) geteilt durch die Gesamtanzahl der Fällen mit residualen Tumorzellen im Operationsresektat. Aus den unterschiedlichen Studienergebnissen lässt sich die heutzutage noch immer unzureichende Diagnosegenauigkeit der Bildgebung erkennen. Dabei erreicht die Magnetresonanztomografie die höchste Genauigkeit mit einem NPW zwischen 44 und 94%. Vergleicht man des Weiteren die verschiedenen Tumorsubtypen, so lässt sich eine Tendenz hin zu einem höheren NPW in den Gruppen der tripel-negativen und der HER-2-positiven Tumoren erkennen [16, 17].

Die Mammografie und der Ultraschall (US) der Brust sind die klinisch am häufigsten verwendeten bildgebenden Verfahren, um nach der initialen Diagnose die primäre Tumorgöße zu be-

► **Tab. 3** Falsch-negativ-Raten und negativ prädiktive Werte zur Vorhersage einer pathologischen Komplettremission in der Brust durch Mammografie, Ultraschall und Magnetresonanztomografie [4].

Studie	n	Mammografie		Ultraschall		MRT	
		NPW (%)	FNR (%)	NPW (%)	FNR (%)	NPW (%)	FNR (%)
Schott et al. [18]	43	91	9	91	9	94	6
Peintinger et al. [19]	162	93	7			–	–
Chen et al. [20]	51	–	–	–	–	74	26
Bhattacharyya et al. [21]	32	–	–	–	–	96	–
Keune et al. [22]	192	86	–	85	–	–	–
Croshaw et al. [23]	61	30	70	33	67	44	56
De Los Santos et al. [16]	746	–	–	–	–	47 ^a	–
Schaeffgen et al. [17]	143	52	13	51	24	60	4

^a Der NPW stieg auf 60% bei tripel-negativen und auf 62% bei HR-negativen/HER2-positiven Tumoren.

FNR: Falsch-negativ-Rate, NPW: negativ prädiktiver Wert

stimmen. Allerdings ist ihre Genauigkeit bei der Einschätzung der Tumorgroße nach NACT gering. Der Tumor verändert sich im Zuge der Chemotherapie häufig: Tumorfibrose und -fragmentation kommen vor, die Tumordichte verändert sich und zum Teil verbleiben intraduktale In-situ-Komponenten nach dem Verschwinden des invasiven Tumoranteils. Auch die intraduktale Komponente eines Tumors kann mithilfe einer NACT eliminiert werden. Allerdings erscheinen vorliegende Mikrokalzifikationen nach NACT meist unverändert [24–27]. Trotz aller Ungenauigkeiten in der klassischen Bildgebung werden inzwischen erste Empfehlungen zu einem modifizierten operativen Therapiekonzept ausgesprochen. So empfiehlt die internationale, multidisziplinäre Arbeitsgruppe der BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group) bei einer bildgebenden Komplettremission (cCR) nur noch das vor der NACT mit einem Clip markierte Tumorzentrum operativ zu entfernen [28]. Es wird somit nur der nach NACT vorhandene Tumorrest als operatives Zielvolumen definiert. Dies wirft aber die inzwischen viel diskutierte Frage auf, ob dann bei fehlendem Tumorrest aus therapeutischer Sicht überhaupt noch operiert werden sollte.

Metabolische und vaskuläre, also funktionelle, Veränderung durch die NACT lassen sich in der klassischen Bildgebung nicht darstellen. Dies ist nur durch funktionelle bildgebende Verfahren möglich: Zum Beispiel lassen sich durch die dynamische kontrastunterstützte Magnetresonanztomografie (MRT) Veränderungen in der Morphologie und der Perfusion des Tumorareals darstellen. Die Genauigkeit des MRTs bei der Einschätzung des Tumoransprechens auf NACT variiert je nach Tumorsubtyp. Bei Östrogenrezeptor-(ER-)negativen/Her2-positiven und bei tripel-negativen Tumoren ist die Genauigkeit am höchsten (NPW 60–62%), am geringsten hingegen bei luminalen Tumoren [16, 29]. Auch die diffusionsgestützten und die nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren versprechen Vorteile. So können die Positronenemissionstomografie (PET) und die Computertomografie (CT) Veränderungen des Glukosemetabolismus erfassen. Dabei liegt die Sensitivität bei 84% (Bereich von 78–88%), die Spezifität gemittelt bei 66% (Bereich von 62–70%). Die Genauigkeit von PET/CT bei der

Vorhersage einer pCR scheint vom Subtyp des Tumors abzuhängen: am höchsten ist sie bei ER-negativen und tripel-negativen Tumoren [30].

Minimalinvasive Diagnostik der pathologischen Komplettremission

Aufgrund der suboptimalen Bildgebung wurde versucht, die Diagnostik zu verbessern, um möglichst nur das Patientenkollektiv mit einer pCR nach NACT in Studien zur Adaptation des lokoregionären Managements einzuschließen. In einer Studie aus dem Jahr 2007 untersuchten Clouth et al. [31] ein Patientenkollektiv mit klinischer und bildgebender Komplettremission nach NACT. Neben einer axillären Operation wurden bei jeder Patientin multiple Stanzbiopsien durchgeführt. In denjenigen Fällen, in denen die Biopsien tumorfrei waren und somit mutmaßlich eine pCR diagnostizierten, wurde keine weitere Operation der Brust, sondern eine alleinige Radiotherapie durchgeführt. Diejenigen Patientinnen mit Tumornachweis in der Biopsie erhielten eine brusterhaltende Operation oder eine Mastektomie gefolgt von einer Radiotherapie. In dem Kollektiv mit pCR wurde eine Lokalrezidivrate von 12,5% (2 von 16 Patientinnen) bei einem Mittel von 33,5 Monaten beobachtet (10,6% [8 von 75 Patientinnen] in der Vergleichsgruppe der operierten Patientinnen). Diese hohe Lokalrezidivrate ohne Operation ist inakzeptabel, aber die Aussagekraft der Studie bei der kleinen Größe des Patientenkollektivs fraglich. Dennoch soll auf folgende methodische Problematik bei der Durchführung der Biopsien in dieser Studie hingewiesen werden. Die Stanzbiopsien wurden nicht unter bildgebender Steuerung durchgeführt, sondern willkürlich innerhalb des (vormals) tumorösen Brustquadranten entnommen. Ein fehlender Tumornachweis in einer solchen Biopsie kann also nicht als gleichbedeutend mit einer pCR in der Brust angesehen werden, da Tumorresiduen nicht getroffen worden sein könnten („sampling error“). Auch in dieser Studie versagte somit die diagnostische Eingrenzung des Patientenkollektivs mit pCR. Den Fehler des möglichen „sampling er-

rors“ gilt es daher so klein wie möglich zu halten. Dies kann mit modernen Lokalisationsverfahren und Clipmarkern, die vor Beginn der NACT ins Tumorareal eingesetzt werden, ermöglicht werden. Zudem muss eine Bewertungsmöglichkeit der Repräsentativität des Biopsats (Entnahme aus dem ehemaligen Tumorareal oder nicht) gefunden werden, um die tatsächliche Methodengenauigkeit evaluieren zu können.

In der letzten Zeit haben verschiedene Gruppen versucht, mögliche Studienkonzepte aufzustellen, um die minimalinvasiven Biopsiemethoden als genauere Diagnosemethode einer Komplettremission nach NACT einzusetzen. Diese haben dabei vielversprechende Ergebnisse erzielt und sind aus der Motivation entstanden, bei einem sicheren Nachweis einer pCR eine Operation der Brust nach NACT vermeiden zu können [16, 32].

Verschiedene Studien zeigten dabei eine Überlegenheit der Vakuumbiopsie gegenüber anderen minimalinvasiven Biopsiemethoden. Sowohl die Methodik der Feinnadelbiopsie (NPW 63%, FNR 52% [33]) als auch die der Stanzbiopsie (NPW 70,2%, FNR 60,9% [34]) erreichten in Vergleichsstudien zur Vakuumbiopsie eine geringere Diagnosegenauigkeit. Eine erste prospektive Pilotstudie zur Methode der ultraschallgesteuerten Vakuumbiopsie an der Universität Heidelberg erzielte sehr erfreuliche Werte (NPW 94,4% und FNR 4,8%, wenn die Proben histopathologisch auf Repräsentativität überprüft wurden) ([3] Clinicaltrials.gov NCT02575612). Das MD Anderson Cancer Center publizierte kürzlich eine ähnliche Studie mit faktisch identischem Ergebnis mit einem NPW von 90% und einer FNR von 10% („A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy“ [Clinicaltrials.gov NCT02455791] [33]). Das Netherlands Cancer Institute Amsterdam, die Universität Birmingham sowie die multizentrische NRG Oncology Group führen aktuell ähnliche Studien zur Evaluation der Diagnosegenauigkeit minimalinvasiver Biopsiemethoden durch [35]. Eine prospektive, multizentrische Bestätigungsstudie, die in Deutschland 2017 gestartet ist, soll bei 600 Patientinnen die Diagnose einer pCR durch die VAB evaluieren („RESPONDER – Diagnosis of pathological complete Response by vacuum-assisted Biopsy after Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer“, Clinicaltrials.gov NCT02948764). Dafür soll eine sonografisch oder stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie der intramammären Läsion nach neoadjuvanter Therapie durchgeführt und histopathologisch ausgewertet werden. Danach wird immer leitliniengerecht operiert. Endpunkt der Studie ist die Falsch-negativ-Rate (FNR) der VAB im Vergleich zur Diagnose des Operationsresektats. Zudem werden verschiedene Untergruppen ausgewertet, um Kriterien, welche die Repräsentativität der VAB beeinflussen, zu objektivieren. Diese Studie befindet sich aktuell in der Rekrutierungsphase an 23 Brustzentren. Auf der Basis der Ergebnisse wären in Zukunft weitere Studien zum therapeutischen Nutzen einer Operation in pCR-Fällen denkbar.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ellis P, Smith I, Ashley S et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 107–114
- [2] Ring A, Webb A, Ashley S et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol* 2003; 21: 4540–4545
- [3] Heil J, Schaeffgen B, Sinn P et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer* 2016; 69: 142–150
- [4] van la Parra RF, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 28
- [5] De Lena M, Varini M, Zucali R et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4: 229–236
- [6] Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 261–269
- [7] Scholl SM, Pierga JY, Asselain B et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1969–1975
- [8] Touboul E, Buffat L, Lefranc JP et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 1019–1028
- [9] Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10: 47–52
- [10] Daveau C, Savignoni A, Abrous-Anane S et al. Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1452–1459
- [11] Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006; 243: 257–264
- [12] Shin HJ, Kim HH, Ahn JH et al. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol* 2011; 84: 612–620
- [13] Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 321–333
- [14] Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P et al. Accuracy of ultrasound for predicting pathologic response during neoadjuvant therapy for breast cancer. *Int J Cancer* 2015; 136: 2730–2737
- [15] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247
- [16] De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer* 2013; 119: 1776–1783
- [17] Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP et al. Can routine imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer predict pathologic complete response? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 789–795
- [18] Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 231–238

- [19] Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1443–1449
- [20] Chen JH, Feig B, Agrawal G et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2008; 112: 17–26
- [21] Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R et al. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 289–293
- [22] Keune JD, Jeffe DB, Schootman M et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2010; 199: 477–484
- [23] Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3160–3163
- [24] Adrada BE, Huo L, Lane DL et al. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1111–1117
- [25] Matsuo K, Fukutomi T, Watanabe T et al. Concordance in pathological response to neoadjuvant chemotherapy between invasive and noninvasive components of primary breast carcinomas. *Breast Cancer* 2002; 9: 75–81
- [26] Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL et al. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198: 333–340
- [27] Fadul D, Rapelyea J, Schwartz AM et al. Development of malignant breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast J* 2004; 10: 141–145
- [28] Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26: 1280–1291
- [29] Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29: 660–666
- [30] Wang Y, Zhang C, Liu J et al. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 357–369
- [31] Clouth B, Chandrasekharan S, Inwang R et al. The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 961–966
- [32] Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 924–930
- [33] Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S et al. A clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg* 2017. doi:10.1097/SLA.0000000000002313
- [34] Heil J, Kummel S, Schaeffgen B et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *Br J Cancer* 2015; 113: 1565–1570
- [35] Kuerer HM, Vrancken Peeters M, Rea DW et al. Nonoperative management for invasive breast cancer after neoadjuvant systemic therapy: conceptual basis and fundamental international feasibility clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2017. doi:10.1245/s10434-017-5926-z