



[Geburtshilfe Frauenheilkd.](#) 2018 Jan; 78(1): 48–53.

PMCID: PMC5778196

Published online 2018 Jan 22. doi: 10.1055/s-0043-124082: 10.1055/s-0043-124082

PMID: [29375145](#)

Language: English | [German](#)

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

[Hannah Richter](#), [André Hennigs](#), [Benedikt Schaefgen](#), [Markus Hahn](#), [Jens Uwe Blohmer](#), [Sherko Kümmel](#), [Thorsten Kühn](#), [Marc Thill](#), [Kay Friedrichs](#), [Christof Sohn](#), [Michael Golatta](#), and [Jörg Heil](#)

¹Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Department für Frauengesundheit, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany

³Brustzentrum der Klinik für Gynäkologie, Campus Charité Mitte, Berlin, Germany

⁴Brustzentrum der Kliniken Essen-Mitte, Evang. Huysens-Stiftung/Knappschaft GmbH, Essen, Germany

⁵Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen GmbH, Esslingen, Germany

⁶Brustzentrum, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main, Germany

⁷Mammazentrum am Krankenhaus Jerusalem Hamburg, Hamburg, Germany

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

Received 2017 Sep 22; Revised 2017 Dec 2; Accepted 2017 Dec 3.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License, which permits unrestricted reproduction and distribution, for non-commercial purposes only; and use and reproduction, but not distribution, of adapted material for non-commercial purposes only, provided the original work is properly cited.

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.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, minimally invasive biopsies, breast cancer, diagnosis, surgery

Introduction and Background

In recent years neoadjuvant chemotherapy regimes (NACT) for the treatment of breast carcinoma have become more and more effective. As a consequence there has been a significant increase in rates of pathological complete remission (pCR) particularly in the triple negative and HER2 positive tumour subgroups where pCR rates of up to 60% have been achieved. Also, knowledge about the relationship between tumour biology, achieving pathological complete remission (pCR) and improved prognosis has increased significantly. The point has been reached where, in the context of routine clinical practice, both doctors and patients are asking the question whether an operation, i.e. breast and lymph node resection (or partial resection), and locoregional radiotherapy are necessary.

The aims of surgery following NACT are therapeutic on the one hand, and diagnostic on the other: therapeutic removal of possible residual tumour from the breast, aiming for complete locoregional tumour resection, and acquiring diagnostic information regarding tumour response to NACT. The latter is only possible through histopathological examination of the resected tissue since imaging studies are known to be inadequate. In view of increasing pCR rates the following questions are raised:

1. Can available diagnostic methods predict complete remission with a high level of certainty? This would be an essential prerequisite for studies aiming to answer the next question;
2. Can surgery be avoided in the context of pCR, or is it still a therapeutic necessity?

Currently there are good grounds not to avoid surgery. Tumour remission cannot be confirmed with enough certainty using imaging, so an operation remains indispensable for diagnostic purposes. New study concepts tackle this problem by attempting to show definite tumour remission using percutaneous, minimally invasive biopsy.

This article summarises the current status of imaging for the assessment of treatment response of breast lesions to NACT (NB: nodal status not considered in this article). In addition, current and planned studies on the diagnosis of pCR in the breast (ypT0) using percutaneous, minimally invasive biopsy techniques are presented. Historical studies are discussed in which locoregional treatment was modified after NACT.

Historical Studies on Adapting Locoregional Therapeutic Management

Earlier studies on adapting locoregional therapy were conducted in an age when high quality breast imaging was not available and our understanding of intrinsic tumour subtypes and their individual responses to NACT was poorly developed. Thus, from today's perspective they appear to have been doomed to fail. The clinical assessment of tumour response in the described studies was nonuniform and inexact, and pathological complete remission could not be predicted. The results of earlier studies are shown in [Table 1](#); these studies are very inhomogeneous, evaluating various locoregional treatment strategies only some of which were guided by tumour response to neoadjuvant therapy ([Table 1](#)). Even the definition of clinical complete remission (cCR) varied significantly between the studies. Ellis et al. 1998 [1](#) based the diagnosis of cCR on the complete absence of a palpable breast lesion following NACT. In this study a collective of 185 breast cancer patients were evaluated with respect to various prognostic factors. 39 patients with clinical complete remission chose not to undergo surgery and were treated with radiotherapy alone. The local recurrence rate in this group was 21% compared to only 7% in the group undergoing surgery (28 cCR cases [19.2%] of 146 patients in the operative group).

Two studies ([Table 2](#)) had the primary aim of evaluating locoregional radiotherapy as a definitive treatment option compared to surgery in patient collectives with clinical complete remission (cCR) following NACT. In some instances there were high locoregional recurrence rates so that in these studies too, this treatment strategy appears unacceptable. Nevertheless, these historical results must be considered

taking the above-mentioned diagnostic limitations, the limited general understanding of the disease situation in the past and significant differences to current systemic treatments into account. These studies probably only allow the conclusion that in these study collectives, physical examination and imaging were not able to identify the group of patients with minimal, residual or even absent tumour cells. For example, in the study by Ring et al. in 2003 [2](#) only 25% of patients with cCR had pCR. Preoperative investigations (clinical examination and imaging) were thus not accurate enough to definitely identify patients with pCR. Even today imaging does not provide sufficient certainty. In current routine clinical practice only approximately two thirds of cases with cCR are ultimately diagnosed with pCR [3](#). This is certainly an improvement on earlier study findings, however these results are still certainly insufficient to allow avoidance of surgery or the planning of a prospective study on operation avoidance.

The Level of Diagnostic Certainty of Imaging in the Assessment of Remission

The sensitivity and specificity of imaging for predicting pCR is inadequate, i.e. neither pCR nor residual tumour can be predicted with certainty [11](#), [12](#), [13](#), [14](#). In addition, the various studies differ greatly in terms of imaging methods and even the definition of complete remission. Standardised criteria exist for complete remission on imaging, however these use evaluation criteria for solid tumours in general and do not describe details specific to breast imaging [15](#). The majority of studies to date have the estimation of residual tumour size on imaging as their endpoint. More recently a number of studies have attempted to improve the prediction of pCR using imaging (MRI, mammography, ultrasound). These studies calculate false negative rates (FNR) and negative predictive values (NPV), which are regarded as the most informative indices for diagnostic certainty in this context (comparison in [Table 3](#)). The NPV in these analyses is equivalent to the total number of cases with clinical complete remission on imaging (cCR) and pCR on resected breast tissue (all truly negative cases) divided by total number of cases with cCR. The FNR is the quotient of false negative cases (cCR on imaging but residual tumour in resected breast tissue) divided by the total number of cases with residual tumour cells in resected breast tissue. The various study results demonstrate that the diagnostic accuracy of imaging remains unsatisfactory for this day and age. Of the imaging modalities magnetic resonance imaging achieves the highest accuracy with NPV between 44 and 94%. When the different tumour subtypes are compared there is a recognisable tendency towards higher NPVs among patient groups with triple negative and HER2 positive tumours [16](#), [17](#).

Mammography and ultrasound (US) of the breast are the most commonly used imaging modalities for the determination of tumour size following initial diagnosis. Their accuracy is, however, limited in estimating tumour size following NACT. Tumour characteristics often change during chemotherapy: tumour fibrosis and fragmentation occur, tumour density changes and sometimes intraductal, in situ components remain after the disappearance of invasive tumour components. Intraductal tumour components can also be eliminated by NACT. However, microcalcification that may be present usually appears unchanged following NACT [24](#), [25](#), [26](#), [27](#). Despite all the inaccuracies of classical imaging, first recommendations of modified operative treatment concepts have been made. When there is complete remission (cCR) on imaging the international multidisciplinary working group of the BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group) recommends surgical removal of the centre of the tumour only, this being marked with a clip before NACT [28](#). Thus, only the residual tumour remaining after NACT defines operative target volume. However, the now frequently discussed question then arises whether surgery should be performed at all in the absence of detectable residual tumour.

Metabolic and vascular effects produced by NACT, i.e. functional changes, are not demonstrated on classical imaging but only possible with functional imaging: For example changes in the morphology and perfusion of the tumour area can be demonstrated on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance

imaging (MRI). The precision of MRI in estimating tumour response to NACT varies by tumour subtype, being most accurate for estrogen receptor (ER) negative/HER2 positive and triple negative tumours (NPV 60–62%) and least accurate for luminal tumours [16](#) , [29](#) . Promising results have also been shown for diffusion weighted imaging and nuclear medicine imaging techniques. Positron emission tomography (PET) and computer tomography (CT) can detect changes in glucose metabolism with a sensitivity of 84% (range 78–88%) and an average specificity of 66% (range 62–70%). The accuracy of PET/CT for predicting pCR seems to depend on tumour subtype: highest sensitivity for ER negative and triple negative tumours [30](#) .

Minimally Invasive Diagnosis of Pathological Complete Remission

In view of suboptimal imaging, attempts have been made to improve investigation to enable inclusion of only the patient group with pCR following NACT in studies of adapting locoregional management. In a study from 2007 Clouth et al. [31](#) evaluated a patient collective with complete remission clinically and on imaging after receiving NACT. In addition to axillary surgery each patient underwent multiple punch biopsies. Patients in whom the biopsies were free of tumour, thus presumptively diagnosed as pCR, were treated with radiotherapy alone and had no further breast surgery. Patients in whom biopsy detected tumour had breast conserving surgery or mastectomy followed by radiotherapy. The local recurrence rate in patients with pCR was 12.5% (two out of 16 patients) at an average of 33.5 months (10.6% [eight out of 75 patients] in the comparison group of operated patients). This high local recurrence rate without breast surgery is unacceptable, but the significance of these results is questionable in view of the small study collective. Nevertheless, the following methodological problems regarding the biopsies in this study should be noted: The punch biopsies were not performed under image guidance but rather arbitrarily in the (former) tumour-affected breast quadrant. Absence of tumour in such biopsy specimens cannot be regarded as equivalent to pCR in the breast since areas of residual tumour may have been missed (“sampling error”). Thus, this study was also unsuccessful in identifying the patient collective with pCR. “Sampling error” should be kept as low as possible. Modern localisation methods and clip markers, implanted in the tumour area before NACT is commenced, can achieve this. In addition, research must find a method of assessing the representativity of biopsy material (taken from former tumour area or not) to allow evaluation of the actual accuracy of biopsy methods.

Recently various study groups have attempted to set up studies that implement minimally invasive biopsy methods for more exact diagnosis of complete remission following NACT. These studies have arisen from the motivation to be able to avoid breast surgery after NACT when pCR is certain, and have produced some promising results [16](#) , [32](#) .

A number of studies have shown the superiority of the vacuum biopsy over other minimally invasive biopsy methods. Both fine needle biopsy (NPV 63%, FNR 52% [33](#)) and punch biopsy (NPV 70.2%, FNR 60.9% [34](#)) have achieved worse diagnostic accuracy than vacuum biopsy in comparative studies. One of the first prospective pilot studies on ultrasound guided vacuum biopsy from the University of Heidelberg achieved very pleasing results (NPV 94.4% and FNR 4.8% when tissue samples underwent histopathological testing for representativity) ([3](#) Clinicaltrials.gov [NCT02575612](#)). The MD Anderson Cancer Center recently published a similar study with effectively identical results (NPV 90% and FNR 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](#)). The Netherlands Cancer Institute Amsterdam, the University of Birmingham and the multicentre NRG Oncology Group are all currently conducting similar studies evaluating the diagnostic accuracy of minimally invasive biopsy methods [35](#) . A prospective multicentre confirmatory study that started in Germany in 2017 will evaluate the diagnosis pCR in 600 patients using VAB (“RESPONDER – Diagnosis

of pathological complete Response by vacuum-assisted Biopsy after Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer”, Clinicaltrials.gov [NCT02948764](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02948764)). Ultrasound- or stereotactic-guided vacuum biopsy of the intramammary lesion is performed after neoadjuvant therapy and assessed histopathologically. Thereafter, consistent with current guidelines, every patient is operated. The study endpoint is the false negative rate (FNR) of VAB compared to the pathological diagnosis of the surgical tissue specimen. In addition, a subgroup analysis will be undertaken to objectify criteria that influence the representativity of VAB. This study is currently in the recruiting phase in 23 breast centres. On the basis of these results future studies on the therapeutic benefits of surgery in cases of pCR are conceivable.

Footnotes

Conflict of Interest/Interessenkonflikt The authors declare that they have no conflict of interest./ Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

References/Literatur

1. Ellis P, Smith I, Ashley S. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:107–114. [PubMed: 9440730]
2. Ring A, Webb A, Ashley S. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol*. 2003;21:4540–4545. [PubMed: 14673041]
3. Heil J, Schaeffgen B, Sinn P. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer*. 2016;69:142–150. [PubMed: 27821317]
4. van la Parra R F, Kuerer H M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res*. 2016;18:28. [PMCID: PMC4782355] [PubMed: 26951131]
5. De Lena M, Varini M, Zucali R. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials*. 1981;4:229–236. [PubMed: 7026073]
6. Perloff M, Lesnick G J, Korzun A. 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. [PubMed: 3276824]
7. Scholl S M, Pierga J Y, Asselain B. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer*. 1995;31A:1969–1975. [PubMed: 8562150]
8. Touboul E, Buffat L, Lefranc J P. 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. [PubMed: 8600084]
9. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A. 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. [PubMed: 10076721]
10. Daveau C, Savignoni A, Abrous-Anane S. 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. [PubMed: 20605368]

11. Chagpar A B, Middleton L P, Sahin A A. 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. [PMCID: PMC1448900] [PubMed: 16432360]
12. Shin H J, Kim H H, Ahn J H. 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. [PMCID: PMC3473500] [PubMed: 21081579]
13. Marinovich M L, Houssami N, Macaskill P. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:321–333. [PubMed: 23297042]
14. Marinovich M L, Houssami N, Macaskill P. Accuracy of ultrasound for predicting pathologic response during neoadjuvant therapy for breast cancer. *Int J Cancer.* 2015;136:2730–2737. [PubMed: 25387885]
15. Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer.* 2009;45:228–247. [PubMed: 19097774]
16. De Los Santos J F, Cantor A, Amos K D. 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. [PMCID: PMC3939707] [PubMed: 23436342]
17. Schaeffgen B, Mati M, Sinn H P. Can routine imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer predict pathologic complete response? *Ann Surg Oncol.* 2016;23:789–795. [PubMed: 26467456]
18. Schott A F, Roubidoux M A, Helvie M A. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;92:231–238. [PubMed: 16155794]
19. Peintinger F, Kuerer H M, Anderson K. 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. [PubMed: 17028770]
20. Chen J H, Feig B, Agrawal G. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008;112:17–26. [PubMed: 18000804]
21. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;98:289–293. [PMCID: PMC2361466] [PubMed: 18219287]
22. Keune J D, Jeffe D B, Schootman M. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2010;199:477–484. [PMCID: PMC3252889] [PubMed: 20359567]
23. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E. 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. [PubMed: 21947594]
24. Adrada B E, Huo L, Lane D L. Histopathologic correlation of residual mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1111–1117. [PubMed: 25287438]

25. Matsuo K, Fukutomi T, Watanabe T. Concordance in pathological response to neoadjuvant chemotherapy between invasive and noninvasive components of primary breast carcinomas. *Breast Cancer*. 2002;9:75–81. [PubMed: 12196726]
26. Vinnicombe S J, MacVicar A D, Guy R L. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology*. 1996;198:333–340. [PubMed: 8596827]
27. Fadul D, Rapelyea J, Schwartz A M. Development of malignant breast microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer. *Breast J*. 2004;10:141–145. [PubMed: 15009042]
28. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans W F. 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. [PMCID: PMC4804123] [PubMed: 26019189]
29. Loo C E, Straver M E, Rodenhuis S. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2011;29:660–666. [PubMed: 21220595]
30. Wang Y, Zhang C, Liu J. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:357–369. [PubMed: 21960111]
31. Clouth B, Chandrasekharan S, Inwang R. 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. [PubMed: 17215100]
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. [PubMed: 23845702]
33. Kuerer H M, Rauch G M, Krishnamurthy S. 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. [PMCID: PMC6051523] [PubMed: 28549010] [CrossRef: 10.1097/SLA.0000000000002313]
34. Heil J, Kummel S, Schaefgen B. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *Br J Cancer*. 2015;113:1565–1570. [PMCID: PMC4705891] [PubMed: 26554654]
35. Kuerer H M, Vrancken Peeters M, Rea D W. 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. [PubMed: 28766204] [CrossRef: 10.1245/s10434-017-5926-z]

Figures and Tables

Table 1 Overview of previous studies evaluating locoregional treatment regimens, adapted from [4](#)

Study	Study period	n	cCR	Locoregional therapy		5-year LRR	
				Operation	Only RT	Operation (%)	Only RT (%)
De Lena et al. 5	1975–1980 prospective	132 (T3b–4, N0–2)	100% of RT group, 60% of operation group	65	67	29.6	31.1
Perloff et al. 6	1978–1983 prospective	87	18%	43	44	19	27
Scholl et al. 7	1986–1990	200	?	36 mtx ± RT, 62 BCT + RT	102	24	
Touboul et al. 8	1982–1990 prospective	97	33	37 rD (> 3 cm), mtx; 27 rD (< 3 cm), BCT	33	16 after BCT; 5.4 after mtx	16
Ellis et al. 1	1985–1994	185	39	120; 29 mtx, 91 BCT	39	7	21
Maruiac et al. 9	1985–1989	134 (T2–3)		89; 40 BCT = RT, 49 mtx	44	22.5 BCT + RT; 22.4 after mtx	34

Table 2 Overview of previous studies evaluating radiotherapy as the only locoregional therapy in the context of cCR, adapted from [4](#)

Study	Study period	n	cCR	Locoregional therapy		5-year LRR	
				Operation	Only RT	Operation (%)	Only RT (%)
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: clinical complete remission, LRR: locoregional recurrence rate, RT: radiotherapy

Table 3 False negative rates and negative predictive values for predicting pathological complete remission in the breast using mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging [4](#).

Study	n	Mammography		Ultrasound		MRI	
		NPV (%)	FNR (%)	NPV (%)	FNR (%)	NPV (%)	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 NPV rose to 60% in triple negative tumours and to 62% in HR negative/HER2 positive tumours
FNR: false negative rate, NPV: negative predictive value

2018 Jan; 78(1): 48–53.

Published online 2018 Jan 22. doi: 10.1055/s-0043-124082: 10.1055/s-0043-124082

Ist eine Operation der Brust bei Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie des Mammakarzinoms notwendig?

[Copyright notice](#)

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 Tumorsprechens 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.

Hintergrund und Einleitung

Neoadjuvante Chemotherapieregime (NACT) wurden in der Behandlung der Mammakarzinomkrankung 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 Tumorresektion und diagnostisch die Informationen zum Tumoransprechen 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 Tumoransprechens 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 Tumoransprechen 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 deutliche 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](#) , [12](#) , [13](#) , [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, Mammografie, 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 bestimmen. Allerdings ist ihre Genauigkeit bei der Einschätzung der Tumorgöße 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](#), [25](#), [26](#), [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 errors“ 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.

Figures and Tables

Tab. 1 Überblick über Studien, die unterschiedliche lokoregionäre Therapieregime evaluiert haben, adaptiert nach [4](#).

Studie	Zeitraum der Studie	n	cCR	lokoregionale 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
Maruiac et al. 9	1985–1989	134 (T2–3)		89; 40 BET = RT, 49 Mtx	44	22,5 BET + RT; 22,4 nach Mtx	34

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	lokoregionale 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

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 triple-negativen und auf 62% bei HR-negativen/HER2-positiven Tumoren.
FNR: Falsch-negativ-Rate, NPW: negativ prädiktiver Wert

Articles from Geburtshilfe und Frauenheilkunde are provided here courtesy of **Thieme Medical Publishers**
