

Leczenie przedoperacyjne chorych na raka piersi i jego wpływ na postępowanie operacyjne oraz radioterapeutyczne (część 2.)

Zbigniew I. Nowecki¹, Agnieszka Jagiełło-Grusfeld¹, Katarzyna Pogoda¹, Anna Niwińska¹,
Wojciech P. Olszewski², Paweł Winter¹, Rafał Matkowski^{3, 4}, Wojciech M. Wysocki^{5, 6, 7}

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁴Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

⁶Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego, Kraków

⁷Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Przedoperacyjne leczenie systemowe (*neoadjuvant therapy* – NAT) jest coraz częściej stosowane u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego oraz – często – pierwotnie operacyjnego raka piersi. Odpowiedź na zastosowane NAT w większości przypadków wpływa na zakres leczenia operacyjnego i radioterapii, a w niektórych sytuacjach również na uzupełniające systemowe leczenie pooperacyjne. Dostępne badania wskazują, że znaczenie ma odpowiedź na NAT w obrębie piersi i regionalnych węzłów chłonnych. Ocena odpowiedzi na leczenie pozwala na personalizację leczenia i w niektórych przypadkach na zmianę terapii, co wpływa na poprawę wyników odległych. W artykule podsumowano aktualne zasady postępowania u chorych na wczesnego raka piersi kwalifikowanych do przedoperacyjnej terapii. Zwrócono także uwagę na praktyczne aspekty i możliwości terapii refundowanych w Polsce. Szczegółowo omówiono stosowane schematy systemowej terapii, techniki zabiegów operacyjnych oraz zasady kwalifikacji i obszar radioterapii uzupełniającej. Przedstawiono również systemy oceny odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne.

Słowa kluczowe: rak piersi, chirurgia, leczenie systemowe, leczenie neoadjuwantowe, leczenie adjuwantowe

Leczenie operacyjne

Kanon leczenia chirurgicznego nakreślony przez W. Halsteda w 1894 roku obejmuje leczenie w obrębie gruczołu piersiowego i pachowego splotu chłonnego. Mimo licznych modyfikacji standardem chirurgicznego leczenia chorych na raka jest:

- w obrębie piersi:
 - leczenie oszczędzające (różne metody) lub

- mastektomia (różne metody z/bez jednoczesowej rekonstrukcji),
- w obrębie jamy pachowej:
 - biopsja węzłów wartowniczych (*sentinel lymph node biopsy* – SLNB) lub
 - limfadenektomia pachowa (*axillary lymph node dissection* – ALND) [1].

Jak cytować / How to cite:

Nowecki ZI, Jagiełło-Grusfeld A, Pogoda K, Niwińska A, Olszewski WP, Winter P, Matkowski R, Wysocki WM. *Neoadjuvant therapy for breast cancer patients and its impact on surgical treatment and radiotherapy (part 2.)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 79–93.

Chirurgia gruczołu piersiowego

Odpowiedź guza nowotworowego w piersi na przedoperacyjne leczenie systemowe może przybierać 5 postaci:

1. całkowity zanik zmian nowotworowych,
2. zmniejszanie wielkości,
3. wieloogniskowe zaniki tkanki nowotworowej bez zmiany obrysu guza (rozfragmentowanie guza, guz przybiera postać zbliżoną do plastra miodu),
4. brak reakcji na leczenie,
5. progresja podczas leczenia [2].

W różny sposób definiuje się całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) po NAT, dlatego w pooperacyjnym raporcie histopatologicznym w przypadku obecności rezydualnej komponenty DCIS (*ductal carcinoma in situ*) każdorazowo należy opisać jej brak lub jej obecność. Progresja podczas NAT w przypadku nieoperacyjnych zmian (cT4N2/3, zapalny rak piersi) notowana jest w około 3% przypadków. Pacjentki z objawami progresji choroby podczas NAT mają złe rokowania bez względu na to, czy możliwe jest wykonanie operacji [2].

Wielkość guza nowotworowego obok podtypu biologicznego jest jednym z czynników kwalifikujących chore do NAT. W badaniu Livingstone-Rosanoff dokonano analizy 38 864 przypadków chorych leczonych przedoperacyjnie. U 19% leczonych uzyskano pCR, z tego u 15% mających raki powyżej 5 cm (cT3) i 20–21% do 5 cm (cT1–2). Zdecydowanie większy wpływ na odpowiedź na leczenie miał podtyp biologiczny guza. Największym odsetkiem odpowiedzi klinicznej charakteryzują się raki HER2+ i TNBC [3].

U niektórych pacjentek po NAT z widocznym guzem nowotworowym lub bez widocznego guza nowotworowego w badaniach obrazowych stwierdza się mikrozwapnienia. U 38,5% pacjentek rozległość mikrozwapnień ocenianych w badaniu mammograficznym po NAT nie koreluje z rozległością pozostałego nowotworu. Pacjentki z pierwotnie obecnymi receptorami steroidowymi (HR+) mają więcej złośliwych mikrozwapnień po NAT w porównaniu z pacjentkami bez obecności tych receptorów w guzie (HR–) (48,9% vs. 13,5%, $p = 0,019$) [4]. W obrębie mikrozwapnień stwierdza się tylko 24–50% całkowitych odpowiedzi patologicznych na NAT. Ponadto mikrozwapnienia często wskazują na obecność rezydualnego komponentu DCIS. Dlatego biorąc pod uwagę brak skutecznej metody obrazowania (mammografia cyfrowa i mammografia rezonansu magnetycznego) w ocenie odpowiedzi (pCR) na NAT, zakres operacji powinien obejmować całkowite usunięcie mikrozwapnień [5].

Nie wszystkie pacjentki (z różnych powodów) mają wykonany etap leczenia chirurgicznego zmiany pierwotnej po NAT. Podczas oceny grupy 350 chorych, które nie były operowane po NAT (zastosowano tylko napromienianie [*external beam irradiation* – XRT]) z grupą operowanych chorych (zastosowano leczenie oszczędzające [*breast conserving treatment* – BCT]) nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w OS (95,7% vs. 86,9%,

$p = 0,26$) [6]. Niezwykle kuszącą dla pacjentek ofertą może być zrezygnowanie z operacji w przypadku uzyskania klinicznej i obrazowej odpowiedzi na NAT, potwierdzonej pCR w biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (*vacuum-assisted biopsy* – VAB). Podczas San Antonio Breast Cancer Symposium 2019 zaprezentowano wyniki 4 badań oceniających skuteczność i dokładność biopsji VAB w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi klinicznej i obrazowej w MRI piersi po NAT. Wynik fałszywie ujemny (*false-negative rate* – FNR) wahał się od 17,8 do 39%, a proporcja prawdziwie ujemnych wyników (*negative predictive value* – NPV): 75–84%. Resztkowa choroba nowotworowa nie została zidentyfikowana u 2/3 pacjentek. Dlatego nie ma podstaw naukowych, aby obecnie zrezygnować z operacji ogniska pierwotnego w piersi po NAT, nawet w przypadku klinicznej i obrazowej całkowitej odpowiedzi [7–10]. Należy jednak podkreślić, że czułość VAB po NAT w identyfikacji choroby resztkowej zależy od grubości użytej igły biopsyjnej oraz liczby wycinków – najlepsze wyniki osiąga się w przypadku igieł biopsyjnych 7–8 G i dużej liczby pobranych wycinków.

Dyskutowany jest problem ewentualnych nawrotów miejscowych po NAT, u pacjentek, u których przeprowadzono operacje oszczędzające. Metaanaliza wykonana przez Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, na danych pochodzących z obserwacji chorych poddanych terapii w latach 1983–2002, wykazała wyższe odsetki nawrotów miejscowych po chemioterapii przedoperacyjnej w porównaniu z pooperacyjną: 21,4% vs. 15,9% ($p = 0,0001$) [11]. W opozycji do tej pracy są wyniki nowszych badań wykonanych przez German Breast Group. Metaanaliza tego gremium obejmuje ponad 10 000 pacjentek po NAT uczestniczących w latach 1999–2013 w 9 badaniach klinicznych z zastosowaniem systemowego leczenia przedoperacyjnego. Wykazano, że 5-letni odsetek nawrotów miejscowo-regionalnych (*locoregional recurrence* – LRR) wynosił 7,8% dla leczenia oszczędzającego i 11,3% dla mastektomii oraz 4,1% w przypadku całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie (*pathological complete response* – pCR) i 9,5% w przypadku częściowej odpowiedzi patologicznej (*pathological partial response* – pPR). (HR – 3,33, $p < 0,001$). W zależności od podtypu biologicznego LRR wynosił: dla raków LA/LB – 6,9%, HER2-LB – 7,6%, Her2-NL – 10,5% i 14,4% dla TNBC. Analiza wielowariantowa wykazała, że to młody wiek pacjentek, klinicznie zmienione węzły chłonne, cecha G3, a nie rodzaj operacji, wpływały na częściową odpowiedź na leczenie (pPR) [12].

Okres przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala na pogłębienie diagnostyki w celu identyfikacji pacjentek z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na nowotwory piersi. W przypadku stwierdzenia takich zmian można, po konsultacji z pacjentką, zmienić planowany zakres operacji, np. zamiast leczenia oszczędzającego zaproponować obustronną mastektomię z jednoczasową rekonstrukcją.

Wśród operacji raka piersi dominuje postępowanie, które można określić jako chirurgia raka piersi zachowująca sylwetkę

(*breast-contour-preserving procedure* – BCPP). Pacjentka po operacji powinna mieć zachowaną sylwetkę z podkreśleniem wyniosłości piersi. W Holandii odsetek procedur BCPP stale wzrasta. W 2015 roku wzrósł do 71% wykonywanych operacji, głównie dzięki większej liczbie operacji oszczędzających sutek (*breast-conserving surgery* – BCS) – w tym znacząco po NAT – i jednoczesowej rekonstrukcji po mastektomii (*immediate breast reconstruction* – IBR). BCS dominuje w grupie wiekowej 50–60 lat (57–63% operacji), BCS po NAT wśród pacjentek w wieku poniżej 50 lat (12–14% operacji), a mastektomie z IBR wśród pacjentek poniżej 40. roku życia (26–44% wszystkich operacji w tej grupie wiekowej). W zależności od szpitala w Holandii, procedury BCPP są wykonywane u 47–88% operowanych [13]. U kobiet z operacyjnymi rakami piersi zauważalny jest malejący trend wykonywania BCS na korzyść mastektomii (głównie mastektomii z zachowaniem kompleksu brodawka-otoczka i jednoczesową rekonstrukcją [*nipple sparing mastectomy* – NSM]) i jednoczesowej rekonstrukcji z użyciem implantów (*immediate breast reconstruction – direct to implant* – IBR-DTI) [14].

Kolacińska przeanalizowała operacje w 8 ośrodkach w Polsce. W 7 oddziałach BCS wykonuje się u 50–70% pacjentek, tylko w 1 BCS stanowiło 24% operacji. Mastektomia z IBR wykonywana jest u 6–42% pacjentek, z czego w 5 ośrodkach onkologicznych po przedoperacyjnym leczeniu systemowym [15].

Bardzo ważnym kryterium wyboru rodzaju operacji jest zadowolenie pacjentki. Korzystając ze skali oceny satysfakcji chorych po leczeniu operacyjnym (BREST-Q) można ocenić, że zadowolenie z fizycznego efektu wykonanej operacji maleje wraz z upływem czasu od jej wykonania, ale jednocześnie wzrasta satysfakcja w zakresie aspektów psychosocjalnych i satysfakcja seksualna. Jednak pacjentki po BCT wykazują wyższą satysfakcję we wszystkich aspektach w porównaniu z pacjentkami po SSM/NSM ($p < 0,001$). Zapewne nie bez znaczenia w tej kwestii jest zachowane czucie w obrębie brodawki, otoczki i skóry po BCS w przeciwieństwie do tylko NSM oraz naturalne, podobne do zdrowej, „starzenie się” zaoszczędzonej piersi. Radioterapia wpływa na obniżenie wyników BREST-Q przez cały czas obserwacji i we wszystkich analizowanych aspektach ($p < 0,05$) [16].

Leczenie oszczędzające piers

Leczenie oszczędzające pierś pozostaje standardem leczenia chirurgicznego także po systemowej terapii neoadjuwantowej [17]. Margines chirurgicznej resekcji musi być wolny od nacieku nowotworu, to znaczy powinien być oceniony w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym jako R0 (*no-ink-on-tumor*). Dlatego po NAT chirurg usuwa tkanki gruczołu piersiowego w „nowych granicach”, usuwa także resztkowy fragment nowotworu lub tylko miejsce oznaczone przed operacją znacznikiem (jeśli nowotwór nie jest stwierdzany klinicznie lub w przedoperacyjnych badaniach obrazowych). Nie wykonuje się resekcji gruczołu piersiowego obejmującego obszar zajęty pierwotnie przez nowotwór, czyli w „starych”

granicach sprzed NAT [18, 19–21]. Stosuje się ją jedynie w przypadku pPR i licznych zmian rozproszonych sięgających granic cięć chirurgicznych w obrębie całej łoży (guz nowotworowy przybiera postać zbliżoną do plastra miodu). Do rozważenia jest wówczas ponowne wycięcie łoży po usunięciu nowotworze [22].

W zależności od ośrodka reoperacje wykonywane z powodu nieradykalnego wycięcia raka po pierwotnej operacji BCS wahają się w granicach 10–50%, a BCS po NAT – 6–36% [23]. Resekcja tkanki gruczołowej piersi z zastosowaniem technik onkoplastycznych (*oncoplastic-breast conserving surgery* – OBSC) pozwala na bezpieczną onkologicznie i akceptowalną estetycznie operację, szczególnie w przypadku bardziej zaawansowanych miejscowo nowotworów piersi. Z powodu nieradykalności OBSC reoperacji wymagało 6% po NAT i 4,3% po operacji pierwotnej. Powikłania stwierdzono u 23% pacjentek po NAT i 27% bez leczenia przedoperacyjnego [17]. OBSC jest bezpieczną onkologicznie i akceptowalną ze względów estetycznych opcją leczenia oszczędzającego pierś po NAT.

W 3-letniej obserwacji pacjentek po NAT i operacji oszczędzającej w przypadku raków piersi: jednoogniskowych, wieloogniskowych, wielooodrodkowych, przeżycia wolne od wznowy miejscowej (*locoregional failure risk* – LRFR) po operacji radykalnej (margines R0) wynosiły odpowiednio: 92,9%, 95,1% oraz 90,4% ($p = 0,002$) [24]. Nie stwierdzono różnicy w 10-letnim LRR po NAT pomiędzy grupą po BCT a grupą po mastektomii (9,2% vs. 10,7%, $p = 0,8$). OS wynosił odpowiednio 63% vs. 60% ($p = 0,8$). W tej grupie wszystkie chore były poddane pooperacyjnej radioterapii [21].

Mastektomia

Mastektomia bez rekonstrukcji u chorych z rakiem piersi o typie zapalnym (*inflammatory breast cancer* – IBC) i o zaawansowaniu cT4 jest nadal standardową opcją [18, 19, 25]. W przypadku całkowitej remisji po NAT niektóre zalecenia eksperckie dopuszczają wykonanie operacji oszczędzającej lub NSM + IBR [24, 26]. Dla kobiet po mastektomii jednoczesowa rekonstrukcja pozwala na uzyskanie psychologicznych korzyści: wpływa na poprawę własnej samooceny i wyglądu oraz zmniejsza niepokój i depresję związane z leczeniem nowotworu [27]. Mastektomia z zaoszczędzeniem skóry (SSM) opisane przez Toth i Lapperta (1991 rok) oraz mastektomia z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu brodawka-otoczka (NSM) wykonywane pierwotnie przez Freemana (1962 rok) stały się standardem leczenia operacyjnego inwazyjnego raka piersi [28]. European Society of Breast Cancer Specialists zaleca wykonywanie jednoczesowej rekonstrukcji u minimum 40% pacjentek poddanych mastektomii [27]. W materiale z Francji w 2012 roku 27,4% pierwotnych mastektomii towarzyszyły rekonstrukcje. Operacje te częściej wykonywano u kobiet poniżej 65. roku życia (42,1%) niż u starszych (7,7%, $p < 0,001$). Rekonstrukcje wykonywano częściej w szpitalach uniwersyteckich i centrach onkologii niż w szpitalach publicznych [29]. Według raportu American Society of Plastic Surgeons (ASPS) najczęstszą formą

jednoczasowej rekonstrukcji po mastektomii jest rekonstrukcja implantami. W 2017 roku ponad 80% pacjentek miało wykonane rekonstrukcje 1-stopniowe (*direct-to-implant* – DTI) lub 2-stopniowe (pierwotnie ekspander, następnie ostateczna proteza piersi) [30]. NAT nie miało wpływu na powikłania pooperacyjne po IBR, bez względu na rodzaj rekonstrukcji (1- lub 2-stopniowy) [31].

Nawet jeśli leczenie BCT po NAT jest możliwe, to coraz częściej młode kobiety wybierają mastektomię z jednoczasową rekonstrukcją [14]. W materiale European Institute of Oncology w Mediolanie spośród 1711 pacjentek, którym wykonano NSM, aż 48,4% operowanych miało raki o wielkości do 2 cm (pT1) [32]. W Europie i Azji w przypadku raków TNBC bez mutacji BRCA operację oszczędzającą wybiera 55% pacjentek, a w USA 80% [33]. Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie ma żadnych dowodów na poprawę wyników onkologicznych po zastosowaniu rozleglejszych procedur (jedno- lub obustronna mastektomia) zamiast leczenia oszczędzającego u chorych, u których nie stwierdzono obciążenia nosicielstwem mutacji, które zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi. Co więcej, większość danych wskazuje na fakt, że leczenie oszczędzające jest związane z lepszym rokowaniem i lepszą jakością życia i w związku z tym wykonanie mastektomii (w sytuacji, gdy leczenie oszczędzające jest możliwe do przeprowadzenia) nie jest zalecane i nie powinno być uznawane za optymalną opcję postępowania [34–41]. W dodatku wiele prac wskazuje na gorsze wyniki odległe w zakresie nawrotu miejscowego u chorych na wybrane podtypy raka piersi po mastektomii w porównaniu z leczeniem oszczędzającym [42]. Dlatego nie powinno się proponować i wykonywać mastektomii, jeśli leczenie oszczędzające jest możliwe do przeprowadzenia [43].

Analiza danych z National Cancer Database (lata 2010–2014) niemal 1/4 miliona kobiet o zaawansowaniu nowotworu T1–3N0–3, które dotyczyły leczenia skojarzonego (chirurgia i chemioterapia) wykazała, że NAT otrzymało 25,3% z nich. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) wzrosła z 33,3% do 46,3% ($p = 0,22$). Zaobserwowano mniejszą częstotliwość wykonywania jednostronnych mastektomii (43,3% vs. 34,7%), utrzymywanie się na tym samym poziomie obustronnych mastektomii bez rekonstrukcji (11,7% vs. 11,5%, $p = 0,82$), wzrost BCS (37,0% do 40,8%, $p = 0,02$) i obustronnych mastektomii z IBR (8,0% do 13,1%, $p = 0,02$) [33].

W Polsce rekonstrukcje jednoczasowe przeanalizowała Kołacińska i wsp. IBR (w zależności od ośrodka) wykonywane jest w 6–42% operacji raka piersi, z czego w 70% ocenianych ośrodków onkologicznych po NAT [15]. SSM i NSM po NAT ma porównywalny z mastektomią odsetek nawrotów miejscowych. LRR zależy od stopnia wyjściowego zaawansowania nowotworu i nie jest związany z typem operacji [44].

NSM jest typem mastektomii preferowanym przez kobiety. Pomimo tego, że u zdecydowanej większości zaburzony jest zakres czucia powierzchownego w obrębie skóry piersi, a szczególnie brodawki, to przy prawidłowej kwalifikacji do

operacji, metoda ta daje nie tylko bardzo dobry efekt estetyczny, ale także onkologiczny [32]. Sukces rekonstrukcyjny NSM po obserwacji jednorocznej wynosił 96,7% [45]. Zasadniczym problemem przy wykonywaniu NSM jest uzyskanie wolnego od nowotworu marginesu chirurgicznego od strony brodawki. W jednym z badań naciek nowotworowy kompleksu brodawka-otoczek (KBO) stwierdzano w 13,3% operacji NSM bez NAT i w 9,8% z NAT. Naciek nowotworowy KBO był związany z wielkością guza i wieloogniskowym charakterem nowotworu [44]. Pooperacyjną martwicę brodawki stwierdzano u 3,3% operowanych [32, 46]. Powikłania po NSM/SSM i IBR wystąpiły u 7,5–47,3% leczonych [28, 45–47]. Wznowy miejscowe stwierdzono u 3,2–5,3% pacjentek [32, 46]. Powikłania pooperacyjne nie były związane z NAT lecz ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), paleniem tytoniu, adjuwantową radioterapią i jednoczasowym wykonaniem ALND [28, 45–47].

Obecnie dzięki poprawie technologii w produkcji implantów oraz siatek używanych w rekonstrukcjach piersi (biologicznych [*acellular dermal matrix* – ADM] lub syntetycznych całkowicie lub częściowo wchłanialnych) wraca tendencja do rekonstrukcji prepektoralnych, popularnych w latach 60. XX wieku. Ten rodzaj rekonstrukcji cieszy się popularnością wśród chirurgów rekonstruujących ubytki po mastektomiach oraz wśród pacjentek. Znaczenie ma zachowanie niezmienionej anatomii ściany klatki piersiowej (mięśni), akceptowalny odsetek powikłań oraz bardzo dobry efekt kosmetyczny. Analizując 6 prospektywnych badań klinicznych „przykurcz torebki” w przypadku zastosowania ADM w rekonstrukcji prepektoralnej stwierdzono tylko u 1,2% pacjentek [48, 49]. W innej pracy wszystkie powikłania rekonstrukcji prepektoralnych z siatką ADM oceniono na 28,6%. Martwica skóry wystąpiła u 5,2% operowanych, a infekcja u 3,2%. W analizie jednowariantowej poważne powikłania związane były ze wskaźnikiem masy ciała (BMI), wykonaną ALND, wagą operowanej piersi i wielkością zastosowanych implantów [50]. Powikłania stwierdzono u 25% kobiet z nadwagą i u 10% z prawidłową masą ciała. U pacjentek z BMI 30–35 powikłania stwierdzano na poziomie 18%, a z BMI >35 u 41% [51].

W zaleceniach przygotowanych przez międzynarodowy zespół chirurgów pod kierownictwem Vidya, dotyczących wykonywania rekonstrukcji prepektoralnych, można przeczytać, że przeciwwskazaniami do NSM są: BMI >40, cukrzyca trudno poddająca się kontroli, palenie tytoniu, przewlekła immunoterapia, przebyta radioterapia na ścianę klatki piersiowej, guz naciekający skórę i ścianę klatki piersiowej. Autorzy zaleceń stwierdzają, że technika 1-stopniowa (DTI) jest bardziej popularna w Europie, natomiast 2-stopniowa w Stanach Zjednoczonych. W drugim etapie leczenia, oprócz wymiany ekspandera na ostateczną protezę, często wykonywany jest przeszczep komórek tłuszczowych. Autorzy zaleceń akceptują różne techniki pokrycia implantu siatką: całkowite, tylko częściowe od strony kieszeni skórnej oraz łączone: siatka z odnaskórkowanym płatem skóry od dołu. Autorzy tych zaleceń wskazują, że istnieje

możliwość wykonania NSM techniką prepektoralną z siatką w przypadku kwalifikowania pacjentek do radioterapii pooperacyjnej [48], jednak podkreślają, że oprócz wymienionych powyżej przeciwwskazań pacjentki muszą charakteryzować się odpowiednio dużą grubością płatów skórnych [34]. Zwracają też uwagę, że dotychczasowe obserwacje są krótkotrwałe (w porównaniu z obserwacją pacjentek z rekonstrukcjami podmięśniowymi) i nie ma badań z randomizacją porównujących wyniki onkologiczne i odległe kosmetyczne technik rekonstrukcji pre- i retropektoralnych.

Przed zastosowaniem technik prepektoralnych, zwłaszcza u pacjentek, które będą poddawane radioterapii, należy pamiętać o wymienionych uwarunkowaniach i o tym, że dotychczasowe obserwacje dotyczą wyselekcjonowanych grup kobiet, najczęściej o bardzo korzystnych czynnikach warunkujących dobrą jakość płatów skórnych. Jak dotąd nie przeprowadzono badań z randomizacją, które brałyby pod uwagę m.in. technikę operacji, zakres operacji, sposób zaplanowania radioterapii (co w ostatnich latach uległo zmianie), stopień zaawansowania choroby, grubość tkanki podskórnej i inne czynniki wpływające na odsetek utraty wszczepów oraz ryzyko wytwarzania się torebki włóknistej wokół implantów. Autorzy podkreślają, że kwalifikacja do operacji powinna być staranna i wyważona, a pacjentka poinformowana, że technika prepektoralna jest stosunkowo nowa i nie ma długotrwałych obserwacji jej efektów. Bez wątpienia należy również zwrócić uwagę na częste występowanie efektu marszczenia się protezy (*rippling*) w obszarze dekoltu, co wymaga procedur uzupełniania ubytków przeszczepami tłuszczu. Nie bez znaczenia jest również koszt siatek ADM oraz w Polsce brak refundacji procedury uzupełniania ubytków wolnymi przeszczepami tłuszczu.

Lokalizacja prepektoralna implantu i adjuwantowa radioterapia to metody nowe, które są bardzo dokładnie obserwowane. Wstępne wyniki jednoczasowych rekonstrukcji prepektoralnych są bardzo obiecujące i sugerują korzystne wyniki operacyjne i kosmetyczne. W materiale Sigalow (52 pacjentek), w ciągu 25 miesięcy obserwacji powikłania wystąpiły u 5,9% chorych poddanych radioterapii pooperacyjnej, a usunięcia implantu wymagało 2,9% operowanych. Nie zanotowano żadnego przypadku „przykurczu torebki” [30, 52].

Sinnott i wsp. ocenili częstość powikłań po rekonstrukcjach prepektoralnych i retropektoralnych u pacjentek po radioterapii. Rekonstrukcje prepektoralne wykonywane były z użyciem techniki Wise, tzn. kieszeń na protezę stanowił dolny, odnaskórkowany płat gruczołu piersiowego z doszytą od góry siatką ADM. „Przykurcz torebki” w grupie bez radioterapii wystąpił u 3,5% operowanych, a po radioterapii u 16,1% ($p = 0,0008$). Powikłania u pacjentek po radioterapii występowały 3 razy częściej po rekonstrukcji retropektoralnej (52,2% vs. 16,1%, $p = 0,0018$) i były bardziej nasilone („przykurcz torebki” 3–4 stopień w skali Bakera: 83,3% vs. 22,2%, $p = 0,0092$) niż po rekonstrukcji prepektoralnej. Autorzy zwracają jednak uwagę

na krótki czas obserwacji oraz częstsze występowanie widocznego przez skórę marszczenia się protezy [53].

Wraz z coraz częstszym stosowaniem techniki NSM i to zarówno w operacjach u pacjentek z rozpoznanymi rakami inwazyjnymi, jak i w przypadku mastektomii u osób ze wskazaniami do postępowania chirurgicznego zmniejszającego ryzyko wystąpienia raka piersi (profilaktyczna mastektomia), zaczęto zwracać uwagę na radykalność operacji i możliwość pozostawienia na „kopercie” skórnej (w operacjach NSM i SSM) tkanki gruczołu piersiowego (*residual breast tissue* – RBT). W ankiecie przeprowadzonej wśród 550 lekarzy (radioterapeutów i chirurgów) zadano pytanie o częstość oceny RBT po SSM/NSM. Odpowiedź: „nigdy” lub „rzadko” udzieliło 69,4% radioterapeutów i 75,8% chirurgów. Natomiast na pytanie czy 10 mm RBT jest akceptowalna w ocenie bezpieczeństwa onkologicznego, odpowiedzi pozytywnej udzieliło 39,2% radioterapeutów i 59,9% chirurgów [54].

W SKINI-Trial (badano od 10 do 14 punktów skórnych „koperty” po NSM/SSM) RBT zidentyfikowano w 51,3% mastektomii. W SSM stwierdzono RBT u 40,4% operowanych kobiet, a NSM u 68,9% ($p < 0,001$). Pozostałość RBT była różna u poszczególnych chirurgów i wahała się od 26,2% do 100%. Martwicę płatów stwierdzono w 28% operacji NSM i 15% w SSM ($p = 0,051$). Podkreślano, że niejednorodna anatomiczna struktura powierzchni gruczołu może wpływać na radykalność usunięcia tkanki gruczołowej. Chirurg podczas wykonywania podskórnej resekcji gruczołu piersiowego i wytwarzania nawet bardzo cienkich płatów skórnych „koperty”, może pozostawić nienaruszony układ naczyniowy pozwalający na radykalną i niepowikłaną mastektomię [55, 56]. W badaniu Gianotti i wsp. RBT stwierdzono w 29,9% wykonywanych mastektomii. RBT stwierdzono w 2,8 % badanych punktów po mastektomii radykalnej, 13,2% po SSM i 73,8% po NSM. Obecność RBT związana była z grubością płata ($p < 0,001$), wagą pacjentki ($p < 0,001$), typem mastektomii ($p < 0,012$ dla SSM, $p < 0,001$ dla NSM/MRM) oraz rekonstrukcją piersi płatem ($p < 0,019$). W 9 na 11 miejsc mierzenia grubość płata przekraczała 5,5 mm [57]. Nie jest znane kliniczne znaczenie pozostawionej po NSM/SSM tkanki gruczołu piersiowego (RBT), dlatego niezbędna jest dalsza obserwacja chorych i dalsze badania prospektywne [56].

Część pacjentek po mastektomii z rekonstrukcją i radioterapią wymaga ze względów estetycznych dokonania przeszczepów autologicznej tkanki tłuszczowej w miejscu operacji. Ta metoda powszechnie stosowana przez chirurgów onkologów i chirurgów plastyków jest bezpieczna onkologicznie [58].

Chirurgia węzłów chłonnych

Historycznie po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, w każdym wypadku, bez względu na stan węzłów chłonnych przed leczeniem, wykonywano limfadenektomię pachową. Wprowadzenie biopsji węzła wartowniczego (SLNB) zmieniło standardy postępowania w diagnostyce i leczeniu pacjentek

z rozpoznaniem rakiem piersi. SLNB jest jedyną zweryfikowaną i wiarygodną metodą diagnostyczną regionalnego spływu chłonnego. Do SLNB kwalifikuje się chore z niezmiennymi klinicznie węzłami chłonnymi – cN0. W przypadku stosowania przedoperacyjnego leczenia systemowego cN0 stwierdzany jest w dwóch przypadkach:

1. pierwotnie cN0,
 2. pierwotnie cN1 z konwersją do cN0 po NAT (ycN0).
- Zarówno wytyczne krajowe, jak i międzynarodowe, zalecają wykonanie SLNB po NAT. Pozwala to:
- wykonać tylko jedną operację w obrębie spływu chłonnego (w przypadku ypN0), tzn. operacji raka piersi wraz z SLNB,
 - ocenić odpowiedzi na zastosowane leczenie systemowe, zarówno w obrębie guza piersi, jak i regionalnych węzłów chłonnych,
 - wykorzystać uzyskanie pCR w obrębie pachowych węzłów chłonnych (konwersja z pN1 do ypN0) w celu uniknięcia wykonania ALND [18, 19, 59, 60].

Pilewski i wsp. stwierdzili, że aby ograniczyć liczbę wykonywanych ALND, należy spersonalizować kolejność postępowania terapeutycznego. Decyzja, czy rozpoczynać leczenie od zabiegu chirurgicznego czy NAT, powinna zależeć nie tylko od podtypu biologicznego raka, ale także zakresu operacji w obrębie piersi (BCS vs. MT). Autorzy ci zdecydowanie zalecają pierwotne leczenie systemowe (NAT) w przypadku raków: HER2-dodatniego i TNBC, gdyż taka strategia leczenia pozwala na zmniejszenie odsetka przeprowadzanych ALND [61]. W zależności od podtypu biologicznego raka piersi różna jest odpowiedź przerzutów do węzłów chłonnych na NAT. Całkowitą odpowiedź w węzłach chłonnych na leczenie przedoperacyjne uzyskano u około 20% chorych mających podtyp biologiczny raka LA/LB, a 48–70% u chorych z rozpoznaniem rakiem Her2-LB, 60–97% z HER2-NL, oraz 47% w TNBC [62, 63].

W badaniu Samiei i wsp. dokonano porównania odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię w guzie piersi z przerzutem do regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku pierwotnych cN0 (przy uzyskaniu pCR w piersiach) 97,7% pacjentek miało ypN0, a w przypadku uzyskania pPR w piersiach tylko 71,6% miało ypN0. W przypadku pierwotnych cN1, jeśli uzyskano pCR w piersiach, to 45% pacjentek miało ypN0, natomiast przy pPR w piersiach tylko 9,4% miało ypN0 [64, 65]. Jak wynika z doświadczenia wielu ośrodków wykonujących biopsje węzłów wartowniczych po leczeniu systemowym, NAC zmienia wyniki SLNB poprzez zmniejszanie identyfikacji (IR) węzłów wartowniczych i zwiększanie FNR [66]. Mamaunas i wsp. w oparciu o analizę badań NSABP B-18 i B-27 stwierdzili, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym w przypadku LRR po NAT jest pozostały przerzut do węzłów chłonnych (ypN+) [67].

Kwalifikując pacjentkę do SLNB po NAT zespół, który ją leczy, powinien określić dokładność stosowanej metody (SLNB) i jej bezpieczeństwo onkologiczne [66].

Węzły chłonne pierwotnie cN0

Liczne badania i metaanalizy wskazują, że wykonana w standardowy dla ośrodka sposób SLNB (zwykle jest to technika radioizotop +/- barwnik) u chorych, które przed leczeniem systemowym oceniano jako cN0, jest tak samo skuteczna, jak bez pierwotnego leczenia systemowego. Identyfikacja SLN oceniana jest na poziomie >90%, a FNR <10% (wartości referencyjne dla metody). Nie zanotowano również różnic we wznowach loko-regionalnych oraz w DFS i OS u chorych z cN0 (pN0) poddanych tylko SLNB w porównaniu z tymi zakwalifikowanymi do ALND. Nawroty regionalne odnotowywano na poziomie do 1% [66, 68]. Dlatego u pacjentek z cN0 zaleca się wykonanie SLNB po NAT [18, 19, 60, 69, 70]. W badaniu GENE2 wykazano, że około 25% niepodjętych klinicznie węzłów chłonnych zawiera przerzuty po NAT (cN0 ypN1). Pierwotna wielkość guza T2–3, cecha G3 i podtyp luminalny raka piersi korelują z odsetkiem identyfikowanych przerzutów do węzłów wartowniczych po NAT (tab. I) [71].

Standardem wykonywania SLNB u pacjentek z cN0, które rozpoczynają leczenie onkologiczne od leczenia systemowego, powinno być:

- wykonanie SLNB po NAC,
- stosowanie techniki SLNB standardowej dla ośrodka, takiej jak w przypadku pierwotnego leczenia operacyjnego („izotopowa”, „podwójna”, inna, np. SentiMag),
- identyfikacja liczby SLN zgodnie z techniką operacji (choć niektóre ośrodki zalecają pobranie 2 SLN).

Do ALND pacjentki powinny być kwalifikowane w przypadku:

- braku identyfikacji SLN,
- obecności przerzutów do SLN (też ITC).

Węzły chłonne pierwotnie cN1

Wzrost kwalifikacji do przedoperacyjnego leczenia systemowego wpływa na postępowanie chirurgiczne u chorych z pierwotnymi przerzutami do węzłów chłonnych pachy – cN1/pN1. Po NAT zmniejsza się częstość wykonywanych ALND na rzecz SLNB. W latach 2009–2017 w Mayo Clinic zaobserwowano spadek ALND po NAT o 60% i wzrost SLNB o 60%, a w jednym z ośrodków włoskich odsetek wykonywanych SLNB wzrósł z 9,1% w 2011 roku do 46,5% w 2017 roku [72, 73]. W prospek-

Tabela 1. Przerzuty do SLN po NAT, w zależności od zaawansowania raka piersi i podtypu biologicznego [71]

Zaawansowanie	Podtyp biologiczny	Spływy chłonne z SLN zawierającymi przerzuty (%)
cT1–3N0	LA/LB (ER+HER–)	23,8–41,7%
	HER2-LB (ER+HER+)	7,2–11,5%
	HER2-NL (ER–HER+)	0–6,3%
cT1–2N0	TNBC	2,9–6,2%
cT3–N0	TNBC	30,4%

tywnym badaniu Mamtani i wsp. wykazali, że SLNB będzie można wykonać po NAT u około 70% chorych z pierwotnym cN+, a u 48% chorych będzie można odstąpić od wykonania ALND [64].

Obecne międzynarodowe i krajowe wytyczne zalecają wykonanie:

- SLNB u chorych z ycN0 po leczeniu systemowym,
- ALND w każdym przypadku ycN1 oraz ypN+ [18, 19, 59, 60, 70].

Dotychczas przeprowadzono 4 wieloośrodkowe prospektywne badania kliniczne oceniające możliwość wykonania SLNB po konwersji z cN+ do cN0 po systemowym leczeniu onkologicznym (tab. II).

Jak przedstawiono w tabeli II, SLNB wykonywane w takiej grupie pacjentek obarczone jest stosunkowo niskim indeksem identyfikacji, poniżej 90% oraz wysokim FNR – powyżej 10%. Są to wartości nieakceptowalne w sytuacji, gdy ta metoda zalecana jest jako referencyjna.

Aby poprawić wyniki SLNB u pacjentek z pierwotnym cN1/pN1 i konwersją do ycN0 po NAT, wypracowano 2 warianty wykonywania operacji.

Wariant 1. Klasyczna biopsja węzłów wartowniczych.

U chorych wymagane jest zastosowanie do identyfikacji SLN „metody podwójnej” (barwnik z izotopie) oraz pobranie minimum 3 węzłów chłonnych, które spełniają kryteria SLN.

Zauważono, że SLNB po NAT wykonywane analogicznie jak w grupie bez NAT (czyli pojedyncza biopsja z użyciem radioizotopu i identyfikacja 1–2 węzłów wartowniczych [*sentinel lymph node* – SLN], daje nieakceptowalny, wysoki wskaźnik FNR. FNR w badaniu GENE2 wynosił 19,3%, gdy zidentyfikowano tylko 1 SLN, a 21% w badaniu ACOSOG Z1071, gdy zidentyfikowano minimum 2 SLN. Natomiast w badaniu SENTINA (ramię C) FNR stanowił 24,3% dla 1 SLN i 18,5% dla 2 SLN. W 4 metaanalizach oceniających SLNB u 9266 chorych FNR wahał się w przedziale

13–17% (średnio 14,8%), spadał do 10,4% przy biopsji z użyciem izotopu i barwnika oraz pobraniu 2 SLN.

Na podstawie analizy wyników badań przedstawionych w tabeli IV stwierdzono, że zastosowanie podwójnej metody SLNB oraz identyfikacja minimum 3 węzłów chłonnych spełniających kryteria SLN pozwala obniżyć FNR do mniej niż 10% i poprawia identyfikację SLN w spływach chłonnych poddanych biopsji. Dlatego, aby zmniejszyć FNR (poniżej 10%), a tym samym zwiększyć szansę na możliwość identyfikacji „choroby resztkowej” w regionalnych węzłach chłonnych, międzynarodowe i krajowe towarzystwa zalecają wykonywanie biopsji u chorych z cechą ycN0 z wykorzystaniem metody podwójnej oraz identyfikację co najmniej 3 SLN (niektóre nawet 4 SLN) [18, 19, 59, 70, 74, 75]. Natomiast zalecenia American Society of Breast Surgeons wskazują na konieczność identyfikacji minimum 2 SLN, ale lepiej 3 SLN. Wynika to z doświadczenia amerykańskich chirurgów uczestniczących w badaniu I-SPY, podczas którego wypracowano metody biopsji SLN po NAT [63, 70].

Badanie histopatologiczne z zastosowaniem barwień immunohistochemicznych (*immunohistochemistry* – IHC) nie jest standardowo zalecaną metodą diagnostyki histopatologicznej węzłów wartowniczych w raku piersi, chociaż jest stosowane w niektórych badaniach prospektywnych z losowym doбором chorych. Wykorzystanie IHC, pozwala na identyfikację pojedynczych komórek nowotworowych (*isolated tumor cells* – ITC) i obniżenie FNR do 8,4–8,7% [62]. ITC i mikroprzerzuty identyfikowane w SLN po NAT mogą być wynikiem częściowej odpowiedzi makroprzerzutu na zastosowane leczenie lub też mogą być pulą opornych klonów nowotworowych na zastosowane leczenie systemowe [76]. Stwierdzenie w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym przerzutu do SLN (każda wielkość) zwiększa o 17–69% prawdopodobieństwo przerzutu do pozostałych węzłów chłonnych pachy. Dlatego każda wielkość przerzutu do SLN po NAT jest obecnie wskazaniem

Tabela II. Prospektywne badania kliniczne wykonywania SLNB po NAT w przypadku konwersji z cN1/pN1 do ycN0 [74, 75]

Badanie		SENTINA	ACOSOG Z1071	SN FAC	Genea 2
liczba chorych		592	689	153	307
stopień zaawansowania		N1–2	T0–4, N1–2	T0–4, N1–2	
SLN identyfikacja (%)		80,1	92,3	87,6	80,0
FNR (%)		14,2	12,6	13,4	11,9
liczba SN (średnia)		2	2	2,7	1,9
SLN FNR (%)	1 SLN	24,3	31,5	18,2	19,3
	2 SLN	18,5	21	4,9*	7,8*
	≥3 SLN	7,3	9,1	NR	NR
	pojedyncza technika	16	20,3	16	
	podwójna technika	8,6	10,8	5,2	
	FNR z IHC w patologii	NA	8,7	8,4	
definicja przerzutu		ITC	>2 mm	ITC	

* sprawdzano jako ≥2 SLN; NR – nie podano

do wykonania ALND [77–79]. Interesujące wydaje się wykonywanie badania śródoperacyjnego pobranych SLN. Niestety nie można w ten sposób wykazać ITC i mikroprzerzutów, natomiast bardzo dobrze można zidentyfikować makroprzerzuty. Badania śródoperacyjne obarczone są ponad 10% FNR: 30% dotyczy ITC, a 46% mikroprzerzutów [80, 81]. A. Barrio twierdzi, że identyfikacja w 88% spływów ≥ 3 SLN po NAT pozwala na zrezygnowanie z zakładania znacznika do węzła chłonnego zmienionego przerzutowo przed NAT, dlatego Memorial Sloan Kettering Cancer Center preferuje wykonywanie SLNB z podwójnym znakowaniem i pobraniem ≥ 3 SLN (średnio 4 SLN). W tym ośrodku nie stosuje się techniki TAD w biopsji SLN po NAT [64, 82]. Według doświadczenia innych ośrodków u około 2/3 pacjentek, które miały ypN0 po NAT (konwersja z pN+), można zidentyfikować ≥ 3 węzły chłonne [83].

Wariant II. Biopsja węzłów wartowniczych TAD. Polega ona na pobraniu podczas SLNB oznakowanego przed NAT węzła chłonnego, w którym przed leczeniem systemowym stwierdzono przerzut. Stosowane są następujące metody znakowania węzłów:

- założenie znacznika do zmienionego przerzutowo węzła chłonnego,
- wykonanie tatuażu zmienionego przerzutowo węzła przy użyciu cząstek węgla,
- założenie do węzła z przerzutem znacznika z radioaktywnym izotopem ^{125}I ,
- podanie do węzła elektromagnetycznego znacznika, analogicznie jak w metodzie biopsji SentiMag.

Każda z wyżej wymienionych metod poprawia skuteczność SLNB. Jednak w zależności od ośrodka, jego możliwości technicznych i finansowych, stosuje się różne techniki znakowania węzła [84]. Założenie znacznika do zmienionego przerzutowo węzła chłonnego przed rozpoczęciem NAT, analogicznie jak do guza piersi, pozwala na precyzyjne oznaczenie węzła chłonnego zawierającego przerzut. Problemem jest jego identyfikacja podczas SLNB.

Jedną z technik identyfikacji jest śródoperacyjne wykonanie USG jamy pachowej i identyfikacja SLN zawierającego znacznik. Po NAT znacznik identyfikowano w badaniu USG u 72–83% pacjentek [85, 86]. Kolejną metodą ułatwiającą identyfikację węzła chłonnego ze znacznikiem jest założenie w dniu operacji „kotwicy”, analogicznie jak do lokalizacji raka w gruczole piersiowym. Taką technikę stosuje zespół z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB. Natomiast w niektórych ośrodkach przed operacją zakłada się do węzła chłonnego izotopowy znacznik z ^{125}I .

W badaniu jednoośrodkowym M.D. Anderson w Stanach Zjednoczonych wykonywano biopsję węzłów wartowniczych z identyfikacją SLN z następową ALND. Podczas SLNB z użyciem barwnika i izotopu FNR wynosił 10,1%. Pobranie SLN gromadzącego izotop/wybarwionego oraz koniecznie węzła z założonym znacznikiem przed NAT i izotopowym znacznikiem ^{125}I pozwoliło obniżyć FNR do 2,0%, a samego wyznakowa-

nego węzła do 4,2%. Natomiast jeśli śródoperacyjnie pobrano węzły chłonne spełniające warunki węzłów wartowniczych (gromadzące izotop i barwnik), a nie zidentyfikowano wśród nich węzła z założonym znacznikiem, uzyskano wyniki FNR na poziomie 23% [2].

Liczne badania potwierdzają wartość SLNB techniką TAD [17, 24]. Problem identyfikacji właściwego węzła chłonnego może wynikać z migracji znacznika poza oznaczony węzeł z powodu jego inwolucji pod wpływem stosowanej chemioterapii. Jednak te niedogodności nie eliminują korzyści, jakie dostrzegają liczne gremia onkologiczne, które polecają tę technikę SLNB [18, 19, 59, 75].

Wykonanie tatuażu węzła chłonnego zmienionego przerzutowo przy użyciu cząstek węgla lub wstrzyknięcie do węzła elektromagnetycznego znacznika, analogicznie jak w metodzie biopsji piersi SentiMag, jest kolejnym typem stosowania biopsji TAD. Tatuuowanie węzła cząsteczkami węgla może być jednak niedokładne, gdyż zaobserwowano migrację barwnika do innych węzłów regionu. Podczas operacji SLNB w 45% spływów stwierdzono więcej wytatuowanych SLN niż wytatuowano ich przed NAT [87]. Dlatego tatuaż jest metodą alternatywną, chociaż mniej dokładną niż założenie znacznika [18, 19, 59, 74, 75]. Iniekcję elektromagnetycznego znacznika, analogicznie jak w metodzie biopsji piersi SentiMag, wykonują nieliczne ośrodki, które mają doświadczenie w SLNB z użyciem tych nośników. W Holandii zaleca się założenie znacznika zawierającego radioaktywny izotop ^{125}I (badanie kliniczne MARI), co pozwala na zmniejszenie FNR do 7%. Jednak nie jest to metoda typowej SLNB, bo przedoperacyjnie nie podaje się koloidu zawierającego ^{99}Tc ani barwnika [8]. Natomiast w badaniu ACO-SOC 1071 oraz w badaniu jednoośrodkowym M.D. Anderson biopsja węzłów wartowniczych z identyfikacją SLN izotopem ^{125}I pozwoliła na obniżenie FNR poniżej 2% [2].

Według ankiety przeprowadzanej w 2017 roku wśród członków American Society of Breast Surgeons – ASBrS, 67% chirurgów stosuje znaczniki do węzłów chłonnych. Śródoperacyjnie najczęściej lokalizuje się znaczniki w SLN w 52% stosując „kotwice”, a w 9% znaczniki izotopowe. Po biopsji 82% chirurgów wykonuje śródoperacyjną mammografię preparatu w celu potwierdzenia obecności znacznika w wykonanej SLNB. Jak wynika z tej ankiety, nadal 21,9% chirurgów rutynowo po NAT wykonuje ALND, nie podejmując próby wykonania SLNB [80, 88]. Wydaje się, że „rozszerzona SLNB” (*endoscopic sentinel lymph node biopsy* – ESLNB), czyli:

- biopsja z użyciem barwnika i izotopu,
- usunięcie co najmniej 3 SLN (łącznie z węzłami ze zdiaгноzowanym przed NAT przerzutem i założonym znacznikiem) oraz
- wykonanie ALND w przypadku braku pCR w pobranych SLN (w tym nawet ITC)

jest metodą bezpieczną onkologicznie i pozwala zrezygnować z ALND u chorych pierwotnie cN1, które po NAT uległy konwersji do ycN0 [72, 62].

Limfadenektomię pachową bez podejmowania próby wykonania SLND po NAT zaleca się pacjentkom:

- wyjściowo z klinicznie zmienionymi węzłami pachy – cN2/3 (lub >2 węzłami chłonnymi podejrzanymi w USG),
- z potwierdzonym histopatologicznie każdym przerzutem do SLN po przedoperacyjnej terapii (ypN+ – w tym ICT i z mikroprzerzutami),
- w przypadku braku identyfikacji minimum 3 SLN (w niektórych ośrodkach 2 SLN) przy stosowaniu w SLNB techniki „podwójnej”,
- w przypadku braku identyfikacji węzłów chłonnych z założonym „znacznikiem” w metodzie TAD [18, 19, 59, 70].

Jeśli chodzi o pacjentki z zaawansowaniem choroby w stopniu cN2–3 po NAT, wykonanie ALND ma nieustalony wpływ na poprawę przeżyć w tej grupie chorych. Badanie Parka i wsp. wskazuje na korzystny wpływ limfadenektomii u tych chorych (HR – 0,68, $p < 0,0010$) [73]. Autorzy wymieniają liczne ograniczenia badania, w tym brak możliwości oceny stanu ogólnego chorych, brak możliwości oceny LFR i DFR, brak możliwości jednoznacznej identyfikacji pacjentek poddanych SLNB oraz ALND poza arbitralnie przyjętą liczbą usuniętych węzłów chłonnych. Należy podkreślić, że większość sztańdowych badań, w tym NSABP B-04, wskazuje na brak korzyści z wykonania ALND zamiast SLNB u chorych z pierwotnym zaawansowaniem N2–N3 [89]. Bonneau i wsp. nie znaleźli różnic w przeżyciach pomiędzy pacjentkami z 3 lub więcej zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi – bez względu na to, czy wykonano u tych chorych SLNB czy ALND [90].

Patomorfologiczna ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi

Ocena materiału pooperacyjnego po leczeniu systemowym jest istotny problem w diagnostyce patomorfologicznej ze względu na brak jednego, powszechnie uznanego sposobu jej raportowania. W analizie patomorfologicznej odpowiedzi na leczenie najczęściej stosuje się:

- system będący częścią klasyfikacji TNM (*tumour-node-metastasis*) Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (American Joint Committee on Cancer – AJCC),
- system określający resztkowe utkanie raka (*residual cancer burden* – RCB)
- skalę Pinder.

Zabiegi chirurgiczne następujące po leczeniu – tumorektomia bądź mastektomia z pobraniem węzłów wartowniczych lub limfadenektomię – które mają przede wszystkim charakter terapeutyczny, również pozwalają określić, jak dany rak odpowiedział na zastosowane leczenie systemowe. Dzięki nim można także przewidzieć dalszy prawdopodobny przebieg choroby.

Ocena patomorfologiczna raka po leczeniu systemowym w ostatnich latach uległa standaryzacji. Kluczowe dla uzyskania porównywalnych wyników jest pobieranie wycinków. Zaleca się pobranie wycinków zawierających cały przekrój przez łożę

nowotworu. Łoże nowotworu to obszar pierwotnie zajęty przez raka w obrębie piersi. W przypadku niewielkiej odpowiedzi na leczenie jego znalezienie, zmierzenie i pobranie wycinków nie nastręcza trudności. W przypadkach odpowiedzi całkowitej bądź bliskiej całkowitej pobranie materiału musi być skorelowane z opisem radiologicznym guza (jego lokalizacją, wielkością i ewentualną wieloogniskowością) oraz znalezieniem znacznika, który został umieszczony w guzie podczas biopsji diagnostycznej. Jednak w przypadku dużej odpowiedzi patomorfologicznej znalezienie węzłów chłonnych zajętych przerzutowo stanowi niekiedy trudność przy pobieraniu wycinków wiarygodnych diagnostycznie.

Przez wiele lat w raportach patomorfologicznych określało się stopień uszkodzenia komórek raka po leczeniu (duże, średnie, małe lub brak) i obecność martwicy (odsetek zmienionego martwiczo utkania). Stopień uszkodzenia komórek jest jednak słabo definiowalny. Tego typu ocena jest subiektywna i trudna do wykorzystania klinicznego. Wymienione poniżej sposoby oceny wykorzystują bardziej mierzalne parametry odpowiedzi na leczenie, a ich wyniki są bardziej obiektywne i porównywalne. Ich wartość poparta jest badaniami klinicznymi. Istotne w proponowanych systemach jest ujęcie zarówno zmian w obrębie guza pierwotnego jak i w przerzutach w węzłach chłonnych. System proponowany w VIII edycji AJCC (TNM) jest lepszy do zastosowania dla niepatomorfologicznych technik diagnostycznych. Powinien jednak być uwzględniany również w raporcie patomorfologicznym. Wystarczy określić parametr T i N i porównać je z odpowiednimi parametrami przed leczeniem (tab. III).

System określający resztkowe utkanie raka (RCB) (tab. IV) wykorzystuje łatwe do określenia parametry, które można ocenić w mikroskopowej ocenie w barwieniu H-E. Matematyczny wzór dla RCB jest skomplikowany. Można go jednak w ciągu sekund obliczyć w kalkulatorze internetowym (RCB calculator) (tab. V). Znajduje się on na stronie: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Jeżeli nie ma dostępu do internetu, można określić jedynie elementy składowe, niezbędne do jego obliczenia:

- 2 wymiary guza pierwotnego,

Tabela III. Klasyfikacja raka piersi po leczeniu neoadjuwantowym wg AJCC (VIII edycja z 2018 roku)

Kategoria odpowiedzi na leczenie	Definicja	Przykładowy zapis
CR <i>complete response</i> całkowita odpowiedź	bez raka naciekającego i przerzutu	ypTisypN0cM0 pCR
PR <i>partial response</i> częściowa odpowiedź	obniżenie T i/ lub N i brak podwyższenia T i/ lub N	ypT1ypN0cM0 pPR
NR <i>no response</i> brak odpowiedzi	zachowane T i/ lub N lub podwyższenie T i/ lub N	ypT2ypN1cM0 pNR

Tabela IV. Obliczanie resztkowego utkania raka (RCB)

Elementy niezbędne dla oceny resztkowego utkania raka (RCB)			
Guz	1.	rozmiar pierwotnego guza (2 wymiary) – największego z guzów w przypadku raków piersi wieloguzkowych (mm)	$d_{\text{prim}} = d_1 d_2$
	2.	komórkowość nowotworu po leczeniu – odsetek obszaru zajęty przez komórki nowotworowe (%)	$f_{\text{inv}} = (1 - (\% \text{ CIS}/100) \times (\% \text{ CA}/100))$
	3.	odsetek utkania <i>in situ</i> w guzie po leczeniu (%)	% CIS
Węzły chłonne	4.	liczba przerzutowych węzłów chłonnych	LN
	5.	średnica (największy wymiar) największego z przerzutów (mm)	d_{met}
Sposób obliczania Indeksu RCB i określenia kategorii RCB [110]			
Indeks RCB		$\text{RCB} = 1,4 (f_{\text{inv}} d_{\text{prim}})^{0,17} + [4(1-0,75^{\text{LN}}) d_{\text{met}}]^{0,17}$	
Grupy RCB	RCB 0 = Indeks RCB 0 lub pCR		całkowita remisja (pCR)
	RCB I = Indeks powyżej 0 do 1,36		minimalna choroba resztkowa
	RCB II = Indeks powyżej 1,36 do 3,28		umiarkowana choroba resztkowa
	RCB III = Indeks powyżej 3,28		rozległa choroba resztkowa

Ocena RCB za pomocą kalkulatora internetowego (RCB calculator) <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Tabela V. Określanie resztkowego utkania raka (RCB) [91]

www.mdanderson.org/breast-cancer_RCB	
RCB 0 (pCR)	bez raka w piersi ani w węzłach chłonnych (pCR)
RCB 1	częściowa odpowiedź, minimalny resztkowy rak
RCB 2	częściowa odpowiedź, umiarkowany resztkowy rak
RCB 3	chemiooporność, rozległy resztkowy rak

- komórkowość guza,
- odsetek utkania *in situ* w guzie,
- liczbę przerzutów do węzłów chłonnych,
- rozmiar największego z przerzutów do węzłów chłonnych.

RCB ze względu na uwzględnienie większej liczby parametrów oraz wynik w postaci liczbowych wskaźników wygodnych do porównania wydaje się najbardziej wartościowy dla onkologa, który analizuje pooperacyjny raport patomorfologiczny. Z punktu widzenia osób i organizacji zajmujących się analizą skuteczności leczenia raka piersi, system ten bez stosowania dodatkowych nakładów finansowych pozwala obiektywnie i w sposób powtarzalny określić odpowiedź na leczenie nowotworu.

Raport w przypadku tumorektomii lub mastektomii po leczeniu systemowym zawiera te same elementy co rutynowy raport patomorfologiczny. Dodatkowo należy określić:

- komórkowość,
- obecność zmian w piersi wynikających z zastosowanego leczenia,
- obecność zmian w węzłach chłonnych wynikających z zastosowanego leczenia.

Zalecanym w wytycznych Unii Europejskiej sposobem przedstawienia odpowiedzi na leczenie jest skala Pinder (tabela VI), choć w piśmiennictwie jest rzadziej spotykana niż system RCB.

Stosowanie leczenia neoadjuwantowego w rakach piersi wpływa również na inne parametry, w tym predyktoryjne. Status receptorów steroidowych, estrogenowego ER i progesteronowego PgR, a także receptora HER2 może ulec zmianie. Dotyczy to od kilku do kilkunastu procent przypadków w zależności od parametru. Zmienić może się także indeks mitotyczny raka określany za pomocą immunohistochemicznej ekspresji białka Ki-67, który najczęściej maleje w stosunku do tego sprzed leczenia. Dlatego jeśli nie doszło do całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej, wskazane jest powtórzenie oceny czynników predykcyjnych w wycinku zawierającym resztkowe (rezydualne) utkanie raka naciekającego. Raport patomorfologiczny tych parametrów po leczeniu systemowym jest analogiczny do raportu z oceny guza nieleczzonego.

Tabela VI. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi wg skali Pinder [92]

Pierś
1. pCR: (1) bez resztkowego raka lub (2) bez resztkowego raka naciekającego, ale rak <i>in situ</i> obecny
2. częściowa odpowiedź: (1) minimalna choroba resztkowa (<10% nowotworu resztkowego) lub (2) cechy odpowiedzi z 10–50% przetrwałego utkania raka, lub (3) >50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu
3. bez cech odpowiedzi na leczenie
Węzły chłonne
1. bez przerzutów i bez cech odpowiedzi na leczenie
2. przerzuty nieobecne, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie
3. przerzuty obecne, ale z cechami odpowiedzi na leczenie
4. przerzuty obecne i bez cech odpowiedzi na leczenie

Radioterapia po przedoperacyjnym leczeniu systemowym

Zmiany zasad postępowania w onkologii klinicznej i chirurgii raka piersi, wprowadzone w ostatnich latach, spowodowały zmiany w radioterapii. Dziś, rozważając wskazania do radioterapii uzupełniającej należy wziąć pod uwagę:

1. wyjściowy stopień klinicznego zaawansowania choroby,
2. zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego i stopień odpowiedzi na to leczenie,
3. rodzaj wykonanego zabiegu operacyjnego w obrębie piersi (operacja oszczędzająca pierś vs. mastektomia),
4. rodzaj zabiegu operacyjnego w obrębie pachy (biopsja węzła wartowniczego vs. limfadenektomia pachowa),
5. ostateczny wynik badania histopatologicznego pooperacyjnego.

Obecnie przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu poddaje się 2 grupy chorych: z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi, głównie (TNBC lub HER2-dodatnim) w stopniu klinicznego zaawansowania cT1–2N0–1 oraz chore z miejscowo zaawansowanym, pierwotnie nieoperacyjnym rakiem piersi niezależnie od typu biologicznego.

Napromienianie chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi cT1–2N0–1 HER2-dodatniego lub TNBC po przedoperacyjnym leczeniu systemowym i po operacji

Napromienianie piersi

W każdym przypadku raka inwazyjnego piersi po operacji oszczędzającej napromienia się pozostawiony gruczoł piersiowy, ale zakres napromieniania w obrębie piersi zależy od ryzyka nawrotu miejscowego i regionalnego.

U pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu – czyli w wieku poniżej 50 lat, z typem biologicznym raka receptorowo potrójnie ujemnym lub HER2-dodatnim, stopniem złośliwości histologicznej G3, z inwazją naczyń chłonnych i krwionośnych przez komórki raka lub z wąskim/wątpliwym marginesem tkanek zdrowych wokół wyciętego guza – napromienia się cały pozostawiony gruczoł piersiowy i koniecznie podwyższa się dawkę na łożę po wyciętym raku (*boost*).

U chorych ze średnim ryzykiem nawrotu – czyli w wieku 60 i więcej lat, typem biologicznym raka luminalnym, w stopniu złośliwości histologicznej G1, G2 – można zrezygnować z napromieniania na łożę po guzie po napromienieniu całej piersi, pod warunkiem, że chore będą otrzymywać hormonoterapię.

Techniką z wyboru w leczeniu chorych po operacji oszczędzającej jest radioterapia konformalna 3D (*3D conformal radiotherapy* – 3D CRT) z wykorzystaniem komputerowego systemu do planowania leczenia. Modyfikacją tej techniki jest napromienianie 3D z zastosowaniem jednoczasowego, zintegrowanego napromieniania na łożę po guzie (*simultaneous integrated boost* – SIB) [93]. W wyjątkowych przypadkach, gdy plan leczenia 3D CRT jest nie do zaakceptowania z uwagi

na niezadowalający rozkład dawki promieniowania w piersi lezonej lub zbyt wysoką dawkę promieniowania w narządach krytycznych (serce, płuco, druga pierś), chorą po operacji oszczędzającej napromienia się techniką wykorzystującą modulację intensywności wiązki (*intensity modulated radiation therapy* – IMRT) z pól statycznych lub z wykorzystaniem technik dynamicznych (np. techniki łukowej [*volumetric intensity modulated arc therapy* – V-MAT]). Dzięki wykorzystaniu kolimatora wielolistkowego (*multileaf collimator* – MLC) otrzymuje się przestrzenny, trójwymiarowy rozkład dawki dopasowany do kształtu i rozmiaru napromnianego obszaru [94]. Aby zmniejszyć ekspozycję serca na napromienianie, u pacjentek po operacji lewej piersi stosuje się technikę napromieniania na głębokim, wstrzymanym wdechu (*deep inspiration breath hold* – DIBH, radioterapia 4D). Pozwala to zmniejszyć średnią dawkę w sercu i w naczyniach wieńcowych [95].

Na podstawie badań Ontario Trial, START A i START B, w których testowano wyższe, niż 2 Gy dawki frakcyjne (hipofrakcjonowanie), napromienianie w 15–16 frakcjach po 2,5–2,67 Gy jest standardem w leczeniu oszczędzającym i po mastektomii, niezależnie od wieku chorych oraz stosowania chemioterapii przedoperacyjnej [32, 96–98]. W NIO-PIB w Warszawie, na podstawie wyników własnych [99, 100] przeprowadza się łagodne hipofrakcjonowanie w dawce frakcyjnej na całą pierś 2,25 Gy do dawki łącznej 45 Gy i dawki frakcyjnej na łożę po guzie: 2,7–2,8 Gy do dawki łącznej 54–56 Gy.

Napromienianie okolic węzłowych

Znacznie większym problemem u chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, są wskazania do napromieniania okolic węzłowych. W tej grupie chorych nie obowiązują zasady radioterapii stosowane u pacjentek po pierwotnym zabiegu operacyjnym. Wynika to z tego, że radioterapeuta nie ma informacji o liczbie pierwotnie zajętych przez przerzuty węzłów chłonnych pachowych. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego wykonuje się jedynie biopsję guza piersi i węzłów chłonnych pachowych, uzyskując informację wyłącznie o obecności lub braku komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, bez precyzyjnego określenia liczby węzłów zajętych przez przerzuty (1–3 vs. 4 i więcej).

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną cN0 (bez wyczuwalnych węzłów chłonnych) po chemioterapii przedoperacyjnej procedura węzła wartowniczego potwierdzi brak przerzutów do węzłów chłonnych pN(sn)0, to nie ma wskazań do radioterapii okolic węzłowych.

Jeśli u chorych z wyjściową, kliniczną cechą cN0, procedura węzła wartowniczego wykonana po chemioterapii przedoperacyjnej potwierdzi obecność przerzutów do węzłów chłonnych pachowych (pN1), to należy wykonać limfadenektomię pachową, a następnie napromienić wszystkie okolice węzłowe, zwłaszcza jeśli istnieją dodatkowe czynniki ryzyka wznowy (rak TNBC, wiek <40 lat, G3, słaba odpowiedź w piersi na leczenie systemowe) [75, 101].

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną cN1 (wyczuwalnymi i potwierdzonymi w biopsji cienkoigłowej przerzutami do węzłów chłonnych pachowych) procedura węzła wartowniczego wykonana po chemioterapii przedoperacyjnej potwierdzi nadal obecność przerzutów w węzłach chłonnych (pN1), to po limfadenektomii pachowej należy napromienić wszystkie okolice węzłowe [101].

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną cN1 (wyczuwalnymi i potwierdzonymi w biopsji cienkoigłowej przerzutami do węzłów chłonnych pachowych) procedura węzła wartowniczego wykonana po chemioterapii przedoperacyjnej nie wykaże przerzutów w węzłach chłonnych pachowych (pN0) i nie wykonano limfadenektomii pachowej, to należy napromienić okolice węzłowe.

Jeśli u chorych z wyjściową cechą kliniczną cN1 (wyczuwalnymi i potwierdzonymi w biopsji cienkoigłowej przerzutami do węzłów chłonnych pachowych) po chemioterapii przedoperacyjnej i limfadenektomii pachowej nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych, to należy ocenić dodatkowe czynniki ryzyka wznowy (szczególnie wiek pacjentki, cechę G, Ki-67, odpowiedź na leczenie w obrębie piersi) i w zespole podjąć decyzję o napromienianiu wszystkich okolic węzłowych [32, 98, 101]. Trwa badanie kliniczne NSABP B51, w którym oceniana jest rola radioterapii u chorych z cechą cN1 → pN0 po przedoperacyjnym leczeniu systemowym pierwotnie operacyjnego raka piersi [75, 101].

Napromienianie chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym i mastektomii

Chore na miejscowo zaawansowanego raka piersi (w klinicznym III stopniu zaawansowania, z cechą T4 i/lub N2/N3), po przedoperacyjnym leczeniu systemowym i mastektomii z limfadenektomią, mają zawsze wskazania do radioterapii pooperacyjnej na ścianę klatki piersiowej i regionalne węzły chłonne, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej i patologicznej po leczeniu systemowym. Dotyczy to nawet chorych z całkowitą patologiczną regresją zmian pCR, u których ryzyko nawrotu miejscowego i lokoregionalnego bez radioterapii wynosi 33%. Na podjęcie decyzji o radioterapii w tej grupie chorych ma wpływ wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu [102].

Napromienianie po mastektomii obejmuje teren ściany klatki piersiowej po usuniętej piersi i obszar węzłów nadobojczykowych, 3 pięter pachy oraz węzłów przymostkowych. Wątpliwości dotyczące celowości napromieniania węzłów chłonnych przymostkowych wynikają z faktu niskiego ryzyka nawrotu w tej grupie węzłowej, przy jednoczesnym wysokim ryzyku napromienienia względnie wysoką dawką pni naczyń wieńcowych zaopatrujących zarówno lewą, jak i prawą komorę serca. Według aktualnych rekomendacji napromienianie pooperacyjne węzłów chłonnych przymostkowych stosuje

się u chorych z rakiem zlokalizowanym w przyśrodkowych kwadrantach piersi, z licznymi przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, po upewnieniu się, że serce nie zostanie napromienione zbyt wysoką dawką [101].

Przy napromienianiu ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych wykorzystuje się techniki fotonowe 3D, techniki fotonowe IMRT (statyczne lub V-MAT), rzadziej techniki fotonowo-elektronowe. Zwykle podaje się dawkę całkowitą 50 Gy w 25 frakcjach. Dopuszcza się także hipofrakcjonowanie w dawce frakcyjnej 2,67 Gy, chociaż dowodów naukowych na bezpieczeństwo takiego leczenia u chorych po mastektomii jest mniej, niż u chorych po leczeniu oszczędzającym [75, 96]. W Polsce większość ośrodków radioterapeutycznych napromienia chore po mastektomii w dawce frakcyjnej 2,25 Gy i dawce całkowitej 45 Gy – zgodnie z wynikami badania klinicznego przeprowadzonego w Centrum Onkologii w Warszawie [99].

U chorych z cechą T3N1 po chemioterapii przedoperacyjnej, ze znaczną regresją w piersi, można rozważyć operację oszczędzającą, jednakże w każdym przypadku należy napromienić pooperacyjnie pierś i regionalne węzły chłonne.

Napromienianie uzupełniające chorych w stopniu zaawansowania pT3N0 stanowiło przedmiot kontrowersji z uwagi na brak badań klinicznych randomizowanych dotyczących tego zagadnienia. Na podstawie analizy 4291 chorych z rakiem piersi pT3N0 wykazano jednak korzyść kliniczną z napromieniania ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych – zmniejszenie ryzyka nawrotu i wydłużenie życia chorych, szczególnie <75. roku życia [103, 104].

Korzyści z zastosowania przedoperacyjnego leczenia systemowego u chorych leczonych z powodu raka piersi

Przedoperacyjne leczenie systemowe u chorych leczonych z powodu raka piersi:

- ułatwia wykonanie operacji w przypadku nieoperacyjnego raka piersi,
- ułatwia wykonanie operacji oszczędzającej zamiast mastektomii radykalnej,
- umożliwia uzyskanie informacji na temat indywidualnej odpowiedzi na zastosowane leczenie systemowe,
- pozwala na modyfikację leczenia adjuwantowego w przypadku częściowej odpowiedzi patologicznej (pPR) po leczeniu systemowym,
- zapewnia niezbędny czas na wykonanie badań genetycznych i ewentualną zmianę zakresu operacji,
- pozwala przygotować plan operacji rekonstrukcyjnej – u pacjentek, które decydują się na mastektomię [19].

Oświadczenie autorów: artykuł powstał dzięki grantowi edukacyjnemu przekazanemu Polskiemu Towarzystwu Chirurgii Onkologicznej przez firmę Roche.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Wojciech M. Wysocki

5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie
Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej
ul. Wrocławska 1–3
30-901 Kraków
e-mail: wwwysocki@mp.pl

Otrzymało: 3 sierpnia 2020

Zaakceptowano: 16 listopada 2020

Piśmiennictwo

- Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894; 20(5): 497–555, doi: 10.1097/0000658-189407000-00075, indexed in Pubmed: 17860107.
- Ahmed SH. Safety of neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(9): 817–827, doi: 10.1080/14740338.2019.1644318, indexed in Pubmed: 31305174.
- Livingston-Rosanoff D, Schumacher J, Vande Walle K, et al. Does Tumor Size Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in the Modern Era of Biologically Driven Treatment? A Nationwide Study of US Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2019; 19(6): e741–e747, doi: 10.1016/j.clbc.2019.05.014, indexed in Pubmed: 31300338.
- Kim EY, Do SI, Yun JS, et al. Preoperative evaluation of mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Radiol.* 2020; 75(8): 641.e19–641.e27, doi: 10.1016/j.crad.2020.03.024, indexed in Pubmed: 32291081.
- Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, et al. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(6): 1492–1498, doi: 10.1245/s10434-016-5741-y, indexed in Pubmed: 28058550.
- Özkurt E, Sakai T, Wong SM, et al. Survival Outcomes for Patients With Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy: Is Omitting Surgery an Option? *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(10): 3260–3268, doi: 10.1245/s10434-019-07534-1, indexed in Pubmed: 31342356.
- Heil J, Pfob A, Sinn HP, et al. Abstract G55-03: Diagnosing residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by image-guided vacuum-assisted breast biopsy: Results of a prospective multicenter trial. *General Session Abstracts.* 2020, doi: 10.1158/1538-7445.sabcs19-gs-03.
- Tasoulis M, Lee HB, Yang W, et al. Abstract G55-04: Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict the presence of residual cancer: A multi-institutional pooled analysis. *General Session Abstracts.* 2020, doi: 10.1158/1538-7445.sabcs19-gs-04.
- Basik M, Cecchini R, Santos J, et al. Abstract G55-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *General Session Abstracts.* 2020, doi: 10.1158/1538-7445.sabcs19-gs-05.
- Peeters MJ, Loevezijn Av, Noordaa Mv, et al. Abstract G55-06: Towards omitting breast surgery in patients with a pathologic complete response after neoadjuvant systemic treatment: interim analysis of the MICRA trial (Minimally Invasive Complete Response Assessment). *General Session Abstracts.* 2020, doi: 10.1158/1538-7445.sabcs19-gs-06.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 27–39, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5, indexed in Pubmed: 29242041.
- Werutsky G, Untch M, Hantusch C, et al. Locoregional recurrence risk after neoadjuvant chemotherapy: A pooled analysis of nine prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Eur J Cancer.* 2020; 130: 92–101, doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.015, indexed in Pubmed: 32179450.
- van Bommel A, Spronk P, Mureau M, et al. Breast-Contour-Preserving Procedure as a Multidisciplinary Parameter of Esthetic Outcome in Breast Cancer Treatment in The Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(6): 1704–1711, doi: 10.1245/s10434-019-07265-3, indexed in Pubmed: 30830541.
- Chang JM, Kosiorek HE, Dueck AC, et al. Trends in mastectomy and reconstruction for breast cancer; a twelve year experience from a tertiary care center. *Am J Surg.* 2016; 212(6): 1201–1210, doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.08.020, indexed in Pubmed: 27866726.
- Kolacinska A, Hodorowicz-Zaniewska D, Bocian A, et al. Landscape of oncoplastic breast surgery across Poland. *Pol Przegl Chir.* 2017; 89(6): 14–19, doi: 10.5604/01.3001.0010.6735, indexed in Pubmed: 29335394.
- Flanagan MR, Zabor EC, Romanoff A, et al. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Breast-Conserving Surgery and Mastectomy with Implant Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(10): 3133–3140, doi: 10.1245/s10434-019-07548-9, indexed in Pubmed: 31342397.
- Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(9): 2730–2737, doi: 10.1245/s10434-019-07408-6, indexed in Pubmed: 31037439.
- Kim EY, Do SI, Yun JS, et al. Preoperative evaluation of mammographic microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Radiol.* 2020; 75(8): 641.e19–641.e27, doi: 10.1016/j.crad.2020.03.024, indexed in Pubmed: 32291081.
- Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer Breast Cancer. *J R Soc Med.* 2016; 70: 515–517, doi: 10.1016/B978-0-323-71184-5.00276-7.
- Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(5): 1700–1707, doi: 10.1245/s10434-019-08089-x, indexed in Pubmed: 31873929.
- Levy A, Borget I, Bahri M, et al. Loco-regional control after neo-adjuvant chemotherapy and conservative treatment for locally advanced breast cancer patients. *Breast J.* 2014; 20(4): 381–387, doi: 10.1111/tbj.12277, indexed in Pubmed: 24890310.
- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1700–1712, doi: 10.1093/annonc/mdx308, indexed in Pubmed: 28838210.
- Jamaris S, Akpolat-Basci L, Stephanou M, et al. Re-Excision Rates in Breast-Conserving Surgery for Invasive Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy with and without the Use of a Radiopaque Tissue Transfer and X-ray System. *Breast Care (Basel).* 2019; 14(5): 302–307, doi: 10.1159/000493017, indexed in Pubmed: 31798390.
- Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(4): 1118–1127, doi: 10.1245/s10434-014-4122-7, indexed in Pubmed: 25297900.
- Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer.* 2018; 9(8): 1437–1447, doi: 10.7150/jca.23969, indexed in Pubmed: 29721054.
- Brzezinska M, Dixon JM. Inflammatory breast cancer: no longer an absolute contraindication for breast conservation surgery following good response to neoadjuvant therapy. *Gland Surg.* 2018; 7(6): 520–524, doi: 10.21037/gs.2018.08.04, indexed in Pubmed: 30687625.
- Hansson E, Elander A, Hallberg H, et al. Should immediate breast reconstruction be performed in the setting of radiotherapy? An ethical analysis. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020; 54(2): 83–88, doi: 10.1080/2000656X.2019.1688165, indexed in Pubmed: 31702410.
- Valero MG, Muhsen S, Moo TA, et al. Increase in Utilization of Nipple-Sparing Mastectomy for Breast Cancer: Indications, Complications, and Oncologic Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(2): 344–351, doi: 10.1245/s10434-019-07948-x, indexed in Pubmed: 31823173.
- Régis C, Le J, Chauvet MP, et al. Variations in the breast reconstruction rate in France: A nationwide study of 19,466 patients based on the French medico-administrative database. *Breast.* 2018; 42: 74–80, doi: 10.1016/j.breast.2018.07.009, indexed in Pubmed: 30193185.
- Sigalove S. Prepectoral breast reconstruction and radiotherapy—a closer look. *Gland Surg.* 2019; 8(1): 67–74, doi: 10.21037/gs.2019.01.01, indexed in Pubmed: 30842930.
- Riggio E, Toffoli E, Tartaglione C, et al. Local safety of immediate reconstruction during primary treatment of breast cancer. Direct-to-implant versus expander-based surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019; 72(2): 232–242, doi: 10.1016/j.bjps.2018.10.016, indexed in Pubmed: 30497914.
- Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, et al. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(13): 3849–3857, doi: 10.1245/s10434-018-6759-0, indexed in Pubmed: 30225833.
- Pollom EL, Qian Y, Chin AL, et al. Rising rates of bilateral mastectomy with reconstruction following neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer.* 2018; 143(12): 3262–3272, doi: 10.1002/ijc.31747, indexed in Pubmed: 29992582.

34. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer*. 2013; 119(7): 1402–1411, doi: 10.1002/cncr.27795, indexed in Pubmed: 23359049.
35. Corradini S, Reitz D, Pazos M, et al. Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers*. 2019; 11(2): 160, doi: 10.3390/cancers11020160.
36. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, et al. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(12): 3836–3845, doi: 10.1245/s10434-015-4441-3, indexed in Pubmed: 25743325.
37. Fisher S, Gao H, Yasui Y, et al. Survival in stage I-III breast cancer patients by surgical treatment in a publicly funded health care system. *Ann Oncol*. 2015; 26(6): 1161–1169, doi: 10.1093/annonc/mdv107, indexed in Pubmed: 25712459.
38. Hofvind S, Holen Å, Aas T, et al. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(10): 1417–1422, doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.002, indexed in Pubmed: 26253193.
39. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, et al. Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery and Mastectomy Revisited: Community Experience and the Role of Radiation Therapy. *Clin Med Res*. 2015; 13(2): 65–73, doi: 10.3121/cmr.2014.1245, indexed in Pubmed: 25487237.
40. Chen K, Liu J, Zhu L, et al. Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: A NCDB analysis. *Oncotarget*. 2015; 6(37): 40127–40140, doi: 10.18632/oncotarget.5394, indexed in Pubmed: 26517676.
41. Chen QX, Li JJ, Wang XX, et al. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2017; 8(3): 4773–4780, doi: 10.18632/oncotarget.13976, indexed in Pubmed: 27999201.
42. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1–N20 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011; 29(21): 2852–2858, doi: 10.1200/JCO.2010.33.4714, indexed in Pubmed: 21670451.
43. Johns N, Dixon JM. Should patients with early breast cancer still be offered the choice of breast conserving surgery or mastectomy? *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(11): 1636–1641, doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.016, indexed in Pubmed: 27665053.
44. Agresti R, Sandri M, Gennaro M, et al. Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple-Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17(3): 219–231, doi: 10.1016/j.clbc.2016.12.003, indexed in Pubmed: 28087389.
45. Young WA, Degnim AC, Hoskin TL, et al. Outcomes of > 1300 Nipple-Sparing Mastectomies with Immediate Reconstruction: The Impact of Expanding Indications on Complications. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(10): 3115–3123, doi: 10.1245/s10434-019-07560-z, indexed in Pubmed: 31342370.
46. Wengler CA, Valente SA, Al-Hilli Z, et al. Determinants of short and long term outcomes in patients undergoing immediate breast reconstruction following neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2017; 116(7): 797–802, doi: 10.1002/jso.24741, indexed in Pubmed: 28699269.
47. Adachi Y, Okumura S, Sawaki M, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy on operative adverse events and chemotherapy and radiotherapy in patients undergoing immediate breast reconstruction. *Breast Cancer*. 2020; 27(4): 716–723, doi: 10.1007/s12282-020-01065-4, indexed in Pubmed: 32162180.
48. Vidya R, Berna G, Sbitany H, et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons. *Ecancermedicalscience*. 2019; 13: 927, doi: 10.3332/ecancer.2019.927, indexed in Pubmed: 31281424.
49. Kaplan J, Wagner RD, Braun TL, et al. Prepectoral Breast Reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2019; 33(4): 236–239, doi: 10.1055/s-0039-1696966, indexed in Pubmed: 31632206.
50. Chandarana M, Harries S. National Braxton Audit Study Group. Multicentre study of prepectoral breast reconstruction using acellular dermal matrix. *BJs Open*. 2020; 4(1): 71–77, doi: 10.1002/bjs5.50236, indexed in Pubmed: 32011819.
51. Manrique OJ, Charafeddine A, Abu-Ghname A, et al. Two-Staged Implant-Based Breast Reconstruction: A Long-Term Outcome Study in a Young Population. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(8), doi: 10.3390/medicina55080481, indexed in Pubmed: 31416221.
52. Sigalove S, Maxwell GP, Sigalove NM, et al. Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiotherapy: Short-Term Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017; 5(12): e1631, doi: 10.1097/GOX.0000000000001631, indexed in Pubmed: 29632799.
53. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, et al. Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(10): 2899–2908, doi: 10.1245/s10434-018-6602-7, indexed in Pubmed: 29978367.
54. Marta GN, Poortmans P, de Barros AC, et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(11): 2036–2043, doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.014, indexed in Pubmed: 28967564.
55. Papassotiropoulos B, Güth U, Chiesa F, et al. Prospective Evaluation of Residual Breast Tissue After Skin- or Nipple-Sparing Mastectomy: Results of the SKINI-Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(5): 1254–1262, doi: 10.1245/s10434-019-07259-1, indexed in Pubmed: 30830538.
56. Papassotiropoulos B, Güth U, Dubsky P, et al. ASO Author Reflections: A Call for Surgeon Experience and Surgical Radicality to Prevent Residual Breast Tissue After Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(Suppl 3): 694–695, doi: 10.1245/s10434-019-07729-6, indexed in Pubmed: 31414292.
57. Giannotti DG, Hanna SA, Cerri GG, et al. Analysis of Skin Flap Thickness and Residual Breast Tissue After Mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 102(1): 82–91, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.023, indexed in Pubmed: 30102208.
58. Herly M, Ørholt M, Larsen A, et al. Efficacy of breast reconstruction with fat grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018; 71(12): 1740–1750, doi: 10.1016/j.jbjs.2018.08.024, indexed in Pubmed: 30245019.
59. Gandhi A, Coles C, Makris A, et al. Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy - Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31(9): 664–668, doi: 10.1016/j.clon.2019.05.021, indexed in Pubmed: 31229382.
60. Thill M, Jackisch C, Janni W, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14(4): 224–245, doi: 10.1159/000501000, indexed in Pubmed: 31558897.
61. Pilewskie M, Zabor EC, Mamtani A, et al. The Optimal Treatment Plan to Avoid Axillary Lymph Node Dissection in Early-Stage Breast Cancer Patients Differs by Surgical Strategy and Tumor Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(12): 3527–3533, doi: 10.1245/s10434-017-6016-y, indexed in Pubmed: 28762114.
62. de Barros AC, de Andrade DA. Extended Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients who Achieve Complete Nodal Response with Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Breast Health*. 2020; 16(2): 99–105, doi: 10.5152/ejbh.2020.4730, indexed in Pubmed: 32285030.
63. Boughey JC. Identifying Residual Nodal Disease in Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(12): 3794–3797, doi: 10.1245/s10434-019-07733-w, indexed in Pubmed: 31429022.
64. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3475–3480, doi: 10.1245/s10434-016-5463-1, indexed in Pubmed: 27469123.
65. Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L, et al. Correlation Between Pathologic Complete Response in the Breast and Absence of Axillary Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg*. 2020; 271(3): 574–580, doi: 10.1097/SLA.0000000000003126, indexed in Pubmed: 30557203.
66. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(2): 343–352, doi: 10.1007/s10549-018-5004-7, indexed in Pubmed: 30343457.
67. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012; 30(32): 3960–3966, doi: 10.1200/JCO.2011.40.8369, indexed in Pubmed: 23032615.

68. Kuru B. The Adventure of Axillary Treatment in Early Stage Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2020; 16(1): 1–15, doi: 10.5152/ejbh.2019.5157, indexed in Pubmed: 31912008.
69. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2018; 29(10): 2153, doi: 10.1093/annonc/mdx806, indexed in Pubmed: 29733336.
70. American Society of Breast Surgeons. Position Statement on Management of the Axilla in Patients With Invasive Breast Cancer. 2011: 1–4.
71. Samiei S, van Kaathoven BN, Boersma L, et al. Risk of Positive Sentinel Lymph Node After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-Negative Breast Cancer: Implications for Postmastectomy Radiation Therapy and Immediate Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(12): 3902–3909, doi: 10.1245/s10434-019-07643-x, indexed in Pubmed: 31359276.
72. Di Micco R, Zuber V, Fiaccio E, et al. Sentinel node biopsy after primary systemic therapy in node positive breast cancer patients: Time trend, imaging staging power and nodal downstaging according to molecular subtype. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(6): 969–975, doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.219, indexed in Pubmed: 30744944.
73. Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN, et al. Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(9): 2596–2602, doi: 10.1245/s10434-018-6637-9, indexed in Pubmed: 29978369.
74. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
75. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1541–1557, doi: 10.1093/annonc/mdz235, indexed in Pubmed: 31373601.
76. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative - A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2019; 24: 18, doi: 10.4103/jrms.JRMS_127_18, indexed in Pubmed: 30988686.
77. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017; 3(4): 549–555, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4163, indexed in Pubmed: 27918753.
78. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeve S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(6): 1488–1494, doi: 10.1245/s10434-018-6429-2, indexed in Pubmed: 29572705.
79. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeve S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(6): 1488–1494, doi: 10.1245/s10434-018-6429-2, indexed in Pubmed: 29572705.
80. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1821–1828, doi: 10.1200/JCO.2009.25.3286, indexed in Pubmed: 20231683.
81. Wu S, Wang Y, Zhang Na, et al. Intraoperative Touch Imprint Cytology in Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients with Initial Axillary Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(11): 3150–3157, doi: 10.1245/s10434-018-6548-9, indexed in Pubmed: 30083833.
82. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3467–3474, doi: 10.1245/s10434-016-5246-8, indexed in Pubmed: 27160528.
83. Laws A, Hughes ME, Hu J, et al. Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(12): 3846–3855, doi: 10.1245/s10434-019-07515-4, indexed in Pubmed: 31222687.
84. Green M, Neamonitou F, Vidya R. Conservative Management of Positive Axilla After Neoadjuvant Systemic Therapy-The Need for, and Review of, Techniques Used for Lymph Node Localization. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18(5): e739–e742, doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.001, indexed in Pubmed: 29983380.
85. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(2): 341–353, doi: 10.1007/s00404-019-05428-x, indexed in Pubmed: 31897672.
86. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(3): 784–791, doi: 10.1245/s10434-017-6270-z, indexed in Pubmed: 29197044.
87. Namura M, Tsunoda H, Kobayashi D, et al. The Loss of Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Cytology-proven Axillary Node-positive Primary Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19(4): 278–285, doi: 10.1016/j.clbc.2019.03.001, indexed in Pubmed: 30975473.
88. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, et al. Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(10): 2925–2934, doi: 10.1245/s10434-017-5958-4, indexed in Pubmed: 28766207.
89. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(18): 2946–2953, doi: 10.1200/JCO.2008.19.5750, indexed in Pubmed: 19364968.
90. Bonneau C, Hequet D, Estevez JP, et al. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(8): 998–1004, doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.003, indexed in Pubmed: 25986854.
91. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25(28): 4414–4422, doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823, indexed in Pubmed: 17785706.
92. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, et al. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007; 50(4): 409–417, doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x, indexed in Pubmed: 17448015.
93. Bantema-Joppe EJ, Vredevelde EJ, de Bock GH, et al. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother Oncol*. 2013; 108(2): 269–272, doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.037, indexed in Pubmed: 24055289.
94. Schubert L, Gondi V, Sengbusch E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother Oncol*. 2011; 100(2): 241–246, doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.004, indexed in Pubmed: 21316783.
95. Latty D, Stuart KE, Wang W, et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci*. 2015; 62(1): 74–81, doi: 10.1002/jmrs.96, indexed in Pubmed: 26229670.
96. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1086–1094, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3, indexed in Pubmed: 24055415.
97. Haffty BG. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2010; 21(3): 267–268, doi: 10.1016/s1043-321x(10)79594-1.
98. Valachis A, Mamounas EP, Mittendorf EA, et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. *Cancer*. 2018; 124(14): 2923–2930, doi: 10.1002/cncr.31518, indexed in Pubmed: 29723396.
99. Gałecki J, Hliniak A, Bujko K, et al. Wczesne wyniki pooperacyjnej radioterapii w skróconym czasie u chorych na raka piersi - Badanie populacyjne. *Nowotwory*. 2007; 57: 20–28.
100. Gałecki J, Nagadowska M, Pięrkowski T, et al. i in. Przeżycie i czynniki prognostyczne u chorych na wczesnego raka piersi po leczeniu oszczędzającym w dwóch okresach leczenia: przed i po wprowadzeniu łagodnej hipofrakcyjnej radioterapii i zintensyfikowanej chemioterapii pooperacyjnej. *Nowotwory J Oncol*. 2012; 62: 85–93.

101. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016; 34(36): 4431–4442, doi: 10.1200/JCO.2016.69.1188, indexed in Pubmed: 27646947.
102. Akyurek S, Yavas G. Role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Exp Oncol*. 2013; 35(4): 267–271, indexed in Pubmed: 24382436.
103. Francis SR, Frandsen J, Kokeny KE, et al. Outcomes and utilization of postmastectomy radiotherapy for T3N0 breast cancers. *Breast*. 2017; 32: 156–161, doi: 10.1016/j.breast.2017.02.001, indexed in Pubmed: 28193571.
104. Johnson ME, Handorf EA, Martin JM, et al. Postmastectomy radiation therapy for T3N0: a SEER analysis. *Cancer*. 2014; 120(22): 3569–3574, doi: 10.1002/cncr.28865, indexed in Pubmed: 24985911.