

Urh Šenk¹, Andraž Perhavec²

Deeskalacija kirurškega zdravljenja v onkologiji

De-escalation of Surgical Treatment in Oncology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kirurška onkologija, deeskalacija onkološkega zdravljenja, radikalna mastektomija, ohranitvena operacija dojke, disekcija pazdušnih bezgavk, biopsija varovalnih bezgavk, bolniku prijazno zdravljenje

Čeprav predstavlja kirurška onkologija že od nekdaj temelj zdravljenja solidnih rakov, je napredek v dopolnilnem onkološkem zdravljenju omogočil deeskalacijo kirurškega zdravljenja, kar pomeni manj agresivne oblike zdravljenja ob enakem oz. pogosto celo boljšem izidu bolezni. Potrebna agresivnost kirurškega zdravljenja je namreč odvisna od prepleta bioloških značilnosti raka in učinkovitosti dopolnilnih metod zdravljenja (obsevanja in sistemskega zdravljenja). V tem prispevku navajamo primer deeskalacije kirurškega zdravljenja raka dojke, pri čemer se opiramo tudi na zgodovinski kontekst in razvoj različnih kirurških tehnik. Opisujemo prehod od radikalne mastektomije k ohranitvenim operacijam dojke ter prehod od disekcije pazdušnih bezgavk k biopsiji varovalne bezgavke in celo opustitvi posega v pazduhi pri skrbno izbranih bolnicah, kar izboljšuje kakovost življenja bolnic. Poleg tega obravnavamo vpliv neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja na izbiro konzervativnejših kirurških posegov tako na dojki kot v pazduhi. Proces deeskalacije kirurškega zdravljenja še ni končan, saj raziskave, ki še vedno potekajo, obetajo nadaljnji napredek na področju manj agresivnih in bolnikom prijaznejših kirurških posegov.

ABSTRACT

KEY WORDS: surgical oncology, de-escalation of oncologic treatment, radical mastectomy, breast-conserving surgery, axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy, patient-friendly treatment

Although surgical oncology has always been the mainstay of solid cancer therapy, advances in complementary oncology treatments have allowed for the de-escalation of surgical treatment, i.e. the implementation of less aggressive therapeutic measures, with the same or often better disease outcome. The necessary aggressiveness of surgical treatment depends on the interplay between the biology of the cancer and the efficacy of complementary treatment (radiation and systemic therapy). In this paper, we present an example of breast cancer surgery de-escalation, reviewing the historical context and the evolution of different surgical techniques. We describe the transition from a radical mastectomy to breast-conserving surgery, and the transition from axillary lymph node dissection to

¹ Urh Šenk, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; us2244@student.uni-lj.si

² Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

sentinel lymph node biopsy, and even the omission of axillary surgery in carefully selected patients, resulting in a better quality of life for the patient. Additionally, we discuss the impact of neoadjuvant systemic treatment, which allows us to perform more conservative surgical procedures on both the breast and axilla. The process of de-escalating surgical treatment is still ongoing, as ongoing research promises further advances in less aggressive and more patient-friendly surgical interventions.

UVOD

Zdravljenje onkoloških obolenj je multidisciplinarna panoga, ki zahteva tesno sodelovanje zdravnikov specialistov z različnih področij medicine, npr. internistične onkologije, kirurgije, radioterapije itd. Kirurška onkologija je torej le eden izmed temeljnih stebrov zdravljenja, ki se jih poslužujemo v spopadanju z rakavimi obolenji. V zadnjih nekaj desetletjih so nova dognanja in hiter napredek na področju onkologije omogočili t. i. deeskalacijo onkološkega zdravljenja – manj agresivno zdravljenje ob enakem oz. v večini primerov celo boljšem izhodu bolezni (1). Deeskalacija je do neke mere zajela celoten spekter onkološkega zdravljenja, v tem prispevku pa se bomo osredotočili predvsem na deeskalacijo kirurškega zdravljenja (1).

ZGODOVINA ONKOLOŠKE KIRURGIJE

Zgodovinsko so kirurški pristopi zdravljenja raka oz. onkoloških bolezni obstajali že dolgo pred uveljavitvijo onkološke kirurgije kot samostojne stroke. Prvi zapisi o tumorjih in rakavih boleznih segajo v čase starih Egipčanov (2, 3). Poleg zdravljenja z različnimi mazili in drugimi pripravki so prvi zdravlilci h kirurškemu zdravljenju tumorjev pristopili po načelu »čim več, tem bolje«, kar je pogosto pomenilo agresivnejše in bolniku neprijazne posege z namenom popolne odstranitve celotne bolezenske spremembe oz. vseh rakavih celic (2, 4).

S stalnim razvojem kirurških tehnik, perioperativne medicine, antiseptice in anti-

mikrobne zaščite je kirurgija do konca 19. stoletja predstavljala glavni način zdravljenja malignih bolezni, začetek uporabe radioaktivnega sevanja v terapevtske namene in odkritje prvih kemoterapevtikov pa sta v 20. stoletju korenito spremenila miselnost na področju onkologije (4–8). Ugotovitve o primerljivi uspešnosti posegov in preživetju bolnikov, zdravljenih s kombinacijo različnih terapevtskih pristopov, npr. s kombinacijo kirurškega zdravljenja in radioterapije za zdravljenje raka dojke, so omogočile, da so manj obsežni kirurški posegi v drugi polovici 20. stoletja v kombinaciji z ostalimi oblikami zdravljenja postopoma nadomestili številne radikalne operacije, ki so na področju onkologije prevladovale vse od njenih začetkov (8). Počasi in postopoma je torej prišlo do razvoja multimodalnega onkološkega zdravljenja, kot ga poznamo danes in za katerega je značilno prepletanje in medsebojno dopolnjevanje različnih terapevtskih prijemov, ki obsegajo tako lokalno kot tudi sistemsko terapijo.

VPLIV MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA NA ONKOLOŠKO KIRURGIJO

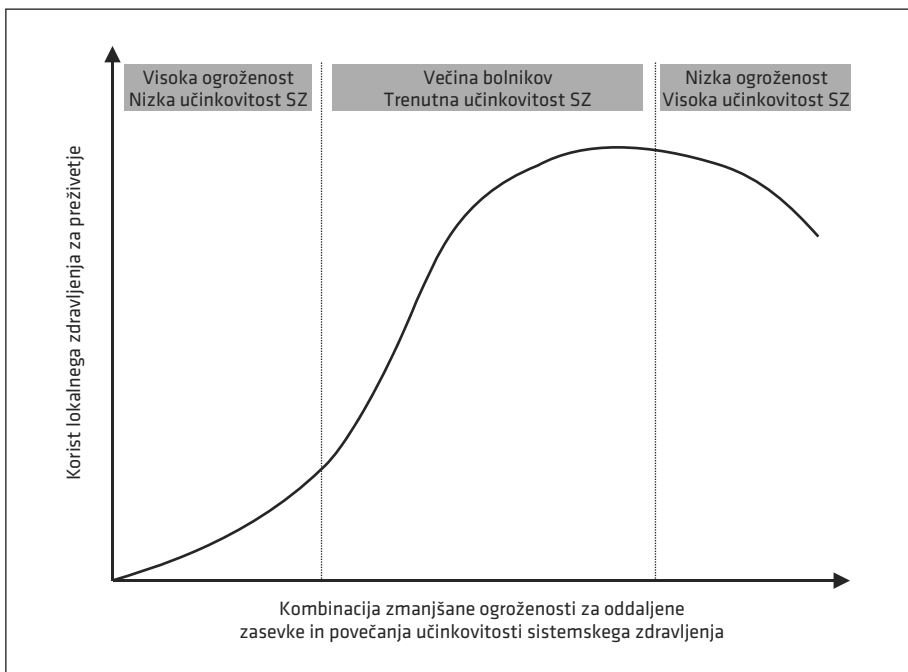
Kirurško zdravljenje je dandanes še vedno najuspešnejša posamezna metoda zdravljenja večine solidnih rakov, zaradi razvoja drugih načinov zdravljenja pa postaja čedalje manj agresivna. Razvijajo se manj invazivne kirurške tehnike, npr. laparoskopska in robotska kirurgija, ki omogočajo odlične estetske rezultate in manjšo obolenost z vidika manjše poškodbe tkiv, krajše bol-

nišnične oskrbe, hitrejšega okrevanja itd. Pomemben del kirurškega zdravljenja rakov so tudi rekonstruktivni posegi po odstranitvi obsežnih tumorjev, s katerimi skušamo zmanjšati funkcionalne izpade in izboljšati kakovost življenja bolnikov. Trend manj agresivnega kirurškega zdravljenja se še ni končal, saj nove dopolnilne metode zdravljenja onkološkemu kirurgu omogočajo, da je čedalje manj radikalen (9).

Kljub hitremu razvoju drugih načinov onkološkega zdravljenja ostaja onkološka kirurgija pomemben in običajno prvi del zdravljenja solidnih rakov. S kirurgijo skušamo fizično odstraniti vso ali veliko večino bolezni, radioterapija in sistemsko zdravljenje pa sta dopolnilni metodi zdravljenja po kirurškem posegu (ali redkeje pred njim), s katerima zatremo morebitni mikroskopski ostanek bolezni. Zato je kirurgija še vedno najuspešnejša posamična metoda zdravljenja, s katero bi pozdra-

vili največ bolnikov, če bi jih zdravili samo z eno metodo. Pri večini rakov zagotavlja tudi najboljši lokalni in regionalni nadzor bolezni (9).

Korist kirurškega zdravljenja je močno odvisna od sposobnosti raka za tvorbo oddaljenih zasevkov in učinkovitosti dopolnilnega zdravljenja, tako radioterapije kot sistemskega zdravljenja, ki je na voljo. Ker prognozo bolezni največkrat določajo oddaljeni zasevki, je pomen agresivnega lokalnega zdravljenja (tako kirurškega zdravljenja kot obsevanja) manjši, če je verjetnost oddaljenih zasevkov velika, dopolnilno sistemsko zdravljenje, ki bi zatrla morebitne mikrozasveke, pa slabo učinkovito. Po drugi strani ima agresivno lokalno zdravljenje velik pomen, če je bolezen lokalno agresivna z majhno sposobnostjo tvorbe oddaljenih zasevkov ali če imamo na voljo učinkovito dopolnilno sistemsko zdravljenje, ki zatere morebitne mikrozasveke. Katera



Slika 1. Korist lokalnega zdravljenja raka za preživetje bolnikov v odvisnosti od ogroženosti za oddaljene zasevke in učinkovitosti sistemskega zdravljenja (10). SZ - sistemsko zdravljenje.

oblika lokalnega zdravljenja (kirurško ali obsevanje) je primernejša, je odvisno od radiosenzibilnosti in lege tumorja in s tem obolevnosti, ki jo povzroči eno in drugo zdravljenje. Navadno je potrebna kombinacija obeh. Slika 1 prikazuje korist lokalnega zdravljenja za preživetje v odvisnosti od ogroženosti za oddaljene zasevke in učinkovitosti sistemskega zdravljenja (10).

DEESKALACIJA KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA NA PRIMERU RAKA DOJKE

Radikalna mastektomija

Kirurško zdravljenje raka dojke že od samih začetkov kirurške stroke temelji na radikalnih posegih (2). Konec 19. stoletja je ameriški kirurg William S. Halsted (1852–1922) izpopolnil in uvedel postopek radikalne mastektomije, za katerega je poleg *en bloc* resekcije tumorja in žleznega tkiva dojke značilna še odstranitev prekrivajoče kože, pektoralnih mišic, limfnih vodov in istostranskih pazdušnih bezgavk. S posegom je Halsted lokalno ponovitev boleznih s 50–80-% ponovitve uspel zmanjšati na 6-% v obdobju treh let po operaciji. Operacija je zaradi agresivnega pristopa povezana s precejšnjo pooperativno obolevnostjo, npr. kroničnim limfedemom zgornje okončine ter zmanjšano močjo in gibljivostjo v ramenskem sklepu po odstranitvi pektoralnih mišic. Poleg tega ne smemo pozabiti na psihološke posledice in negativen vpliv na samopodobo žensk kot posledico hude telesne iznakaženosti zaradi obsežnosti posega. Kljub temu je Halstedova tehnika radikalne mastektomije z manjšimi spremembami postala poglavitna metoda kirurškega zdravljenja raka dojke v obdobju do konca 20. stoletja (6, 11).

Danes se radikalna mastektomija opravlja le še v zelo redkih primerih lokoregionalno hudo napredovale boleznih (predstavlja 0,05 % vseh mastektomij) (12). Nova dognanja na področju onkologije in ume-

stitev ostalih terapevtskih modalnosti v proces zdravljenja raka dojke so omogočili postopno uvedbo manj agresivnih kirurških posegov ob ohranjenem enakem ali celo ugodnejšem izhodu boleznih (1). Radikalno mastektomijo so torej nadomestile manj obsežne oblike kirurškega zdravljenja, kot so enostavna mastektomija, pri kateri odstranimo dojko s kožnim pokrovom, mastektomija z ohranitvijo kože in mastektomija z ohranitvijo kolobarja in bradavice (13).

Treba je dodati, da so bile kljub današnjim smernicam obsežne radikalne operacije v preteklosti do neke mere upravičene. Zaradi slabše ozaveščenosti javnosti, odsotnosti presejalnih programov in težje dostopnosti diagnostičnih preiskav so bili raki dojke namreč pogosto odkriti šele v napredovalem stadiju, ko manjši posegi niso bili smiselni. Posebej zanimiv vpogled v takratno pojmovanje boleznih nam omogoča Halstedovo poročilo, v katerem je tumor premera osem cm opisal kot »majhno« lezijo (11). Poleg tega v preteklosti ni bilo na voljo učinkovitega dopolnilnega zdravljenja, ki prav tako prispeva k lokoregionalnemu nadzoru boleznih in dopušča manj obsežne kirurške posege.

Ohranitvene operacije

Bistvo tovrstnih posegov je odstranitev tumorskega tkiva v zdravo in ohranitev čim več preostalega tkiva dojke (13). Ohranitveni posegi torej predstavljajo najmanj agresivno obliko kirurškega zdravljenja karcinoma dojke in kot taki predstavljajo manjše breme za kakovost bolničinega življenja po operaciji. V kombinaciji z dopolnilno radioterapijo nudijo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje kot mastektomija. Dodatek obsevanja zmanjša verjetnost lokoregionalne ponovitve boleznih (1, 13, 14). Danes opravimo ohranitveno operacijo, ko nam razmerje med velikostjo tumorja in dojke to dopušča. Poleg neugodnega razmerja med velikostjo tumorja in dojke je mastektomija

indicirana tudi pri vnetnem raku dojke, in ko dopolnilno obsevanje iz kakršnega koli razloga ni možno (14). Novejše raziskave so dokazale, da je ohranitvena operacija dojke varna tudi v primeru več tumorjev bodisi v istem ali različnih kvadrantih dojke (14–17).

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje omogoča ohranitev dojke tudi v primeru neugodnega razmerja med velikostjo tumorja in dojke ob postavitvi diagnoze, saj se lahko s tovrstnim zdravljenjem tumor zmanjša do te mere, da je ohranitvena operacija možna (1, 14). Poleg zmanjšanja primarnega tumorja in posledično manjšega kirurškega posega ima uvedba neoadjuvantnega sistema zdravljenja številne druge prednosti pri skrbno izbranih bolnicah, kot so npr. manj obsežni kirurški posegi v pazduhi, spremljanje učinka zdravljenja in prilagoditev dopolnilnega zdravljenja glede na odgovor, točnejša določitev prognoze idr. (14).

Velik napredek dopolnilnega zdravljenja se kaže tudi na primeru čedalje manjšega varnostnega roba pri ohranitvenih operacijah. Včasih je bil zaželen varnostni rob, tj. plašč zdravega tkiva okrog tumorja, vsaj en cm. Danes je dovolj, če je tumor odstranjen v zdravo, torej odsotnost tumorskih celic v robu preparata, obarvanem s tušem (angl. »no ink on tumor«). Priporočilo temelji na rezultatih obsežne metaanalize, ki ni dokazala statistično pomembne povezave med izrezom tumorja s širšim varnostnim robom in manjšo verjetnostjo lokalne ponovitve bolezni. Pred objavo teh smernic je bil pri pomembnem deležu žensk s sicer negativnim, vendar ozkim varnostnim robom po ohranitveni operaciji opravljen ponoven izrez. Tovrstni dodatni kirurški posegi niso povezani le z višjimi stroški zdravljenja, temveč lahko vodijo v slabše estetske rezultate ter dodaten stres za bolnice in njihove družine (18). V nekaj letih po spremembi priporočil se je številno ponovnih operacij oz. dodatnih izrezov

dojke ali celo mastektomij hitro in pomembno zmanjšalo (1, 19).

Disekcija pazdušnih bezgavk in biopsija varovalnih bezgavk

Disekcijo pazdušnih bezgavk je kot sestavni del radikalne mastektomije opisal že Halsted (20, 21). Poseg zagotavlja odličen regionalni nadzor bolezni, a je povezan z veliko obolenostjo (limfedem, slabša razgibanost rame, parestezije itd.) (22). V zadnjih desetletjih se je kot alternativa disekciji pazdušnih bezgavk uveljavila biopsija varovalne bezgavke, ki jo izvedemo, če pred operacijo nismo dokazali zasevkov v pazdušnih bezgavkah. Gre za poseg, pri katerem odstranimo le prve bezgavke (redko več kot pet), ki drenirajo limfo iz področja tumorja. To so namreč prve bezgavke, ki so prizadete, če je rak že zaseval v bezgavke. Če je prizadeta varovalna bezgavka, je velika verjetnost, da je prizadeta tudi katera od preostalih, še neodstranjenih bezgavk, zato smo sprva pri vseh bolnicah s prizadeto varovalno bezgavko opravili disekcijo pazdušnih bezgavk (23). Korenito spremembo v obravnavi takšnih primerov je prinesla objava rezultatov raziskave združenja ACOSOG (The American College of Surgeons Oncology Group) Z0011 leta 2011. Raziskava je vključevala bolnice z rakom dojke premera do pet cm in z največ dvema pozitivnima varovalnima bezgavkama, ki so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojke z dopolnilnim obsevanjem, ter jih randomizirala v skupini z disekcijo pazdušnih bezgavk ali brez nje. Raziskava ni pokazala razlik v regionalni kontroli bolezni in preživetju, zato pri bolnicah, ki izpolnjujejo opisane vključitvene kriterije, disekcije pazdušnih bezgavk ne opravljamo več (1, 22). Med letoma 2010 in 2011 se je v populaciji bolnic z rakom dojke velikosti do 5 cm in z do dvema pozitivnima bezgavkama, ki so imele opravljeno ohranitveno operacijo dojke in bile naknadno obsevane, delež opravljenih pazdušnih disekcij zmanjšal za 62 %

na 31 %, leta 2016 pa je znašal le še 14 % (24).

Neoadjuvantna sistemska terapija je omogočila manjši poseg v pazduhi tudi pri bolnicah, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah. Znano je namreč, da pride pri 13–60 % bolnic, ki smo jim pred pričetkom zdravljenja z neoadjuvantno sistemske terapijo dokazali zasevke v pazdušnih bezgavkah, do popolnega patološkega odgovora bolezni v pazduhi (25). V tem primeru opravimo prilagojeno biopsijo varovalnih bezgavk, tako da za označitev varovalnih bezgavk uporabimo dvojno metodo (radioizotop in modriilo) in odstranimo vsaj tri varovalne bezgavke. Ugotovljeno je, da je stopnja lažno negativnih varovalnih bezgavk v tem primeru manj kot 10 %, kar je podobno kot pri bolnicah, pri katerih smo zdravljenje začeli z operacijo in ne neoadjuvantno sistemske terapijo (26–28). Z namenom dodatnega izboljšanja stopnje lažno negativnih primerov so se uveljavile še druge minimalno invazivne tehnike odstranitve pazdušnih bezgavk pri teh bolnicah, ki jih pod skupnim imenom imenujemo ciljano pazdušna disekcija (angl. *targeted axillary dissection*, TAD). Pri tej metodi odstranimo tako varovalne bezgavke kot tudi označene, dokazano pozitivne bezgavke. Poznamo različne metode označitve dokazano pozitivnih bezgavk. V eno skupino sodijo s sponkami (angl. *clips*) ali s t. i. semeeni označene bezgavke, v drugo skupino pa s pigmentom označene bezgavke. V obeh primerih dokazano pozitivno bezgavko označimo pred pričetkom neoadjuvantne sistemske terapije in jo odstranimo med operacijo skupaj z varovalnimi bezgavkami (29). Tako biopsija treh varovalnih bezgavk kot TAD nam omogočata ohranitev pazdušnih bezgavk pri približno 40 % bolnicah, ki bi jim morali opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk, če ne bi prejemale neoadjuvantne sistemske terapije (30).

Dodatne možnosti deeskalacije

Poleg naštetih primerov deeskalacije, ki so že bili uspešno umeščeni na področje kirurškega zdravljenja raka dojke, so raziskave pokazale, da bi lahko opustili tudi nekatere druge kirurške prakse, ki jih v manjšem obsegu še vedno izvajamo (24). Poleg tega potekajo številne raziskave, ki preučujejo varnost dodatne deeskalacije kirurškega zdravljenja, zato lahko z veliko verjetnostjo pričakujemo nadaljevanje trenda deeskalacije tudi v prihodnje.

Primer kirurške prakse, ki bi jo lahko opustili, je preventivna kontralateralna mastektomija, pri kateri odstranimo nepričakovano dojko z namenom zmanjšanja ogroženosti za nastanek kontralateralnega raka. Z izjemo žensk z visoko družinsko ogroženostjo za raka dojke (prisotnost mutacij v genih za rak dojke (angl. *breast cancer gene 1/2*, *BRCA1/2*) idr.) ta poseg ne vpliva na preživetje (31). V zadnjih desetletjih se je delež obojestranskih mastektomij predvsem v ZDA povečal, čeprav je bil v istem obdobju zabeležen pomemben upad incidence razvoja kontralateralnega raka dojke (24, 31, 32). Vzroki za porast kontralateralnih mastektomij niso povsem jasni. Največkrat se kot razlog navajajo želje bolnic in izboljšanje njihovega duševnega počutja po posegu, vendar pa raziskave na tem področju niso potrdile boljših rezultatov v primerjavi z enostransko mastektomijo (19).

Obetavni so tudi rezultati nedavne randomizirane raziskave SOUND (Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultrasound), ki so bili predstavljeni na konferenci za raka dojke v St. Gallenu leta 2023 (33). Raziskava je randomizirala bolnice z enostranskim rakom dojke velikosti do dva cm brez kliničnih in ultrazvočnih znakov prizadetosti pazdušnih bezgavk, pri katerih sta bila predvidena ohranitveni kirurški poseg in pooperativna radioterapija, v skupino z biopsijo varovalne bezgavke in brez nje. Namen raziskave je bil ocena varnosti opustitve biopsije varovalnih bezgavk v popu-

laciji bolnic, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem. Rezultati kažejo, da opustitev kirurškega posega v pazduhi ni bila povezana s slabšim izidom zdravljenja raka dojke. Pričakujemo lahko, da bo na podlagi rezultatov te raziskave opustitev biopsije varovalne bezgavke pri skrbno izbranih bolnicah kmalu vključena v mednarodne smernice.

Potekajo tudi raziskave, ki preučujejo varnost opustitve disekcije pazdušnih bezgavk pri bolnicah s prizadetimi varovalnimi bezgavkami po neoadjuvantni sistemski terapiji. Pri teh bolnicah se disekcija pazdušnih bezgavk dandanes še vedno rutinsko izvaja. Pričakujemo lahko, da se bo obseg kirurškega zdravljenja v pazduhi še naprej zmanjševal.

ZAKLJUČEK

Kirurška onkologija je v zadnjih desetletjih doživela razcvet in danes pomeni temelj

zdravljenja solidnih rakov. Hkrati se razvijajo tudi dopolnilne metode zdravljenja, kot sta sistemsko zdravljenje in radioterapija. Te omogočajo izbiro manj obsežnih kirurških posegov ob enakem ali pogosto boljšem izidu bolezni. Obsežni kirurški posegi niso povezani le z višjimi stroški zdravljenja, temveč lahko povzročijo tudi velike telesne in duševne obremenitve za bolnike in njihove družine. Lep primer deeskalacije kirurškega zdravljenja je rak dojke, ki smo ga še pred nekaj desetletji zdravili izključno z radikalno mastektomijo, danes pa je večina bolnic deležnih ohranitvene operacije dojke z biopsijo varovalne bezgavke. V prihodnje lahko pričakujemo, da bo kirurško zdravljenje raka dojke še manj obsežno, saj se proces deeskalacije še ni končal.

LITERATURA

1. Varsanik MA, Shubeck SP. De-escalating Breast Cancer Therapy. *Surg Clin North Am.* 2023; 103 (1): 83–92.
2. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, part 1. *Cancer.* 2011; 117 (5): 1097–102.
3. Zargaran A, Fazelzadeh A, Mohagheghzadeh A. Surgeons and Surgery from Ancient Persia (5,000 years of surgical history). *World J Surg.* 2013; 37 (8): 2002–4.
4. Lizarraga IM, Nau PN, Mezahir JJ, et al. Evolution of Surgical Oncology. In Morita SY, Balch CM, Klimberg VS, et al., editors. *Textbook of complex general surgical oncology*, New York, NY, USA. McGraw-Hill Education: 2018.
5. Lawrence W, Lopez MJ. Radical Surgery for Cancer: A Historical Perspective. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005; 14 (3): 441–6.
6. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, part 4. *Cancer.* 2012; 118 (20): 4914–28.
7. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 2008; 68 (21): 8643–53.
8. Hajdu SI, Vadmal M. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 6. *Cancer.* 2013; 119 (23): 4058–82.
9. Perhavec A, Žgajnar J. Onkološka kirurgija. In Strojjan P, Hočevar M, editors. *Onkologija: Učbenik za študente medicine*, Ljubljana, Slovenija. Onkološki inštitut Ljubljana: 2018, pp. 177–82.
10. Poortmans P. Postmastectomy Radiation in Breast Cancer with One to Three Involved Lymph Nodes: Ending the Debate. *Lancet.* 2014; 383 (9935): 2104–6.
11. Halsted CP, Benson JR, Jatoi I. A Historical Account of Breast Cancer Surgery: Beware of Local Recurrence But Be Not Radical. *Future Oncol.* 2014; 10 (9): 1649–57.
12. Jones C, Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2018; 98 (4): 835–44.

13. Takač I, Arko D, Gorišek B. Zdravljenje raka dojk. *Med Razgl.* 1996 (35): 75–86.
14. Leidenius M. Surgery to the Breast: Breast Conservation Techniques. In Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, et al., editors. *Breast cancer management for surgeons*, Cham, Switzerland. Springer International Publishing; 2018, pp. 213–27.
15. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Conservative Surgery in Patients with Multifocal/multicentric Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113 (3): 577–83.
16. Kadioğlu H, Yücel S, Yildiz Ş, et al. Feasibility of Breast Conserving Surgery in Multifocal Breast Cancers. *Am J Surg.* 2014; 208 (3): 457–64.
17. Shaikh T, Tam TY, Li T, et al. Multifocal and Multicentric Breast Cancer is Associated with Increased Local Recurrence Regardless of Surgery Type. *Breast J.* 2015; 21 (2): 121–6.
18. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-conserving Surgery with Whole-breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (3): 704–16.
19. Shubeck SP, Morrow M, Dosssett LA. De-escalation in Breast Cancer Surgery. *NPJ Breast Cancer.* 2022; 8 (1): 25.
20. Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907; 46 (1): 1–19.
21. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol.* 2020; 47 (6): 341–52.
22. Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2011; 305 (6): 569.
23. Bergkvist L, Frisell J. Management of the Axilla: Sentinel Lymph Node Biopsy. In Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, et al., editors. *Breast Cancer Management for Surgeons*, Cham, Switzerland. Springer International Publishing; 2018, pp. 275–84.
24. Wang T, Bredbeck BC, Sinco B, et al. Variations in Persistent Use of Low-value Breast Cancer Surgery. *JAMA Surg.* 2021; 156 (4): 353.
25. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, et al. Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients with Initially Clinically Node-positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021; 156 (6): e210891.
26. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node Biopsy in Patients with Breast Cancer Before and After Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): A Prospective, Multicentre Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (7): 609–18.
27. Boughey JC. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) Clinical Trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1455.
28. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, et al. The False-Negative Rate of Sentinel Node Biopsy in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis. *World J Surg.* 2012; 36 (9): 2239–51.
29. Song Y, Xu Z, Liang M, et al. Diagnostic Accuracy of De-escalated Surgical Procedure in Axilla for Node-positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Med.* 2022; 11 (22): 4085–103.
30. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van Der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 269 (3): 432–42.
31. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, et al. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite No Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg.* 2017; 265 (3): 581–9.
32. Chung A, Huynh K, Lawrence C, et al. Comparison of Patient Characteristics and Outcomes of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Unilateral Total Mastectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (8): 2600–6.
33. Gentilini OD. Omission of Surgical Staging of the Axilla. *Breast.* 2023; 68: S7.