Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi

PRACA DOKTORSKA

„Zastosowanie nowoczesnych biomateriałów w chirurgii onkoplastycznej u chorych na raka piersi”.

Lek. Thomas Wow

Promotor:

Dr hab. n. med. Dawid Murawa, Prof. UZ

Łódź 2023

Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....3
2. Wstęp.....4
3. Cel pracy.....7
4. Streszczenie w języku polskim.....8
5. Streszczenie w języku angielskim.....10
6. Publikacje.....12
   I. **Thomas Wow**, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction. *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.....12
   II. Marcin Cieciorowski, **Thomas Wow,** Sławomir Cieśla, Agnieszka Kolacinska-Wow, Dawid Murawa. Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym. Pol Przegl Chir 2023; 95 (4): 1–5; **DOI:** 10.5604/01.3001.0016.0664.....24
   III. **Thomas Wow,** Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, Agnieszka Kolacinska-Wow. A retrospective analysis of treatment received by breast cancer patients from Ukraine, war refugees, in Poland, including access to breast reconstruction. *Pol Przegl Chir 2023, AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963*.....31
7. Wnioski.....35
8. Załączniki.....37

   8a. Oświadczenia współautorów.....38

   8b. Opinia Komisji Bioetycznej.....50

   8c. Dorobek Naukowy.....53

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

I. **Thomas Wow**, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa.

A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.

Cancers **2022,** *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188

IF: 6.575; Pkt. MNiSW: 140.

II. Marcin Cieciorowski, **Thomas Wow,** Sławomir Cieśla, Agnieszka Kolacinska-Wow, Dawid Murawa.

Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.

Pol Przegl Chir ***2023,*** 95 (4): 1–5; DOI: 10.5604/01.3001.0016.0664

Pkt. MNiSW: 100.

III. **Thomas Wow,** Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, Agnieszka Kolacinska-Wow.

A retrospective analysis of treatment received by breast cancer patients from Ukraine, war refugees, in Poland, including access to breast reconstruction.

Pol Przegl Chir ***2023,*** *AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963*

Pkt. MNiSW: 100.

2. Wstęp

Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet większości krajów świata. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2019 w Polsce na raka piersi zachorowało 19620 kobiet (22,9% wszystkich nowotworów złośliwych u płci żeńskiej). W 2019 roku zanotowano 6951 zgonów z powodu raka piersi u kobiet (15,13% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet, drugie miejsce po zgonach z powodu raka płuc u kobiet). [1]. Na podstawie danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization), w 2020 roku raka piersi zdiagnozowano u 2,3 mln kobiet na świecie oraz stwierdzono 685 tysięcy zgonów z tego powodu. Szacuje się, że obecnie na świecie żyje około 7,8 miliona kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi w ciągu ostatnich pięciu lat. [2].

U chorych na raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania złotym standardem leczenia jest zabieg oszczędzający [3, 4]. Jednakże w ostatnich latach na świecie obserwuję się wzrost liczby mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją. Związane jest to ze zwiększoną dostępnością badań genetycznych, postępem w technikach onkoplastycznych i rekonstrukcyjnych z użyciem nowoczesnych biomateriałów oraz zwiększonym wykorzystaniem precyzyjnej diagnostyki obrazowej [5].

Nowoczesne biomateriały stosowane w chirurgii piersi możemy podzielić na używane w rekonstrukcjach piersi oraz w zabiegach oszczędzających.

Biomateriały stosowane rekonstrukcjach wyniosłości piersiowej to, na przykład, ekspandery, implanty, siatki syntetyczne niewchłanialne, częściowo- lub całkowicie wchłanialne oraz bezkomórkowe macierze skórne. U każdej z pacjentek, u której wykonano rekonstrukcję piersi, użyto ekspander lub implant oraz całkowicie wchłanialną siatkę syntetyczną.

Charakterystyka powyższej siatki, to siatka wolno i całkowicie wchłanialna – do 36 miesięcy, splatana z 2 różnych resorbowalnych włókien syntetycznych o różnych parametrach degradacji, w której szybko resorbowalne włókno stanowi 40% wagowych matrycy siatki jest kopolimerem glikolidu, laktydu i węglanu trimetylenu. Wolno resorbowalne włókno stanowi około 60% wagowych matrycy siatki jest kopolimerem laktydu i węglanu trimetylenu.

W zależności od technik rekonstrukcji wyniosłości piersiowej możemy użyć różnych biomateriałów. Wśród technik możemy wyróżnić rekonstrukcje wyniosłości piersiowej:

Ze względu na użyte materiały: allogeniczne/alloplastyczne - biomateriały: implanty, siatki syntetyczne, bezkomórkowe macierze skórne (ADM, acelullar dermal matrix, bezkomórkowa macierz skórna); autologiczne - tkanki własne: płat uszypułowany (LD – latissimus dorsi, płat skórno-mięśniowy z mięśnia najszerszego grzbietu, TRAM - transverse rectus abdominis myocutaneous, płat skórno-mięśniowy z mięśnia prostego brzucha) lub wolny (DIEP - deep inferior epigastric perforator, płat oparty na perforatorach od tętnicy nabrzusznej dolnej głębokiej), transfer tłuszczu;

Ze względu na czas: jednoczasowe (IBR - immediate breast reconstruction, jednoczasowa rekonstrukcja piersi): jednoetapowe jednoczasowe (DTI - direct-to-implant, założenie implantu), jednoczasowe dwuetapowe (expander-to-implant, założenie expandera, a następnie wymiana na implant); odroczone (DBR - delayed breast reconstruction, wykonanie mastektomii a rekonstrukcji w późniejszym terminie); odroczone-jednoczasowe (delayed-immediate breast reconstruction, jednoczasowe założenie expandera, a następnie wymiana na implant lub użycie tkanek własnych w zależności od wskazań do pooperacyjnej radioterapii);

Ze względu na położenie implantu: prepektoralne, technika oszczędzająca mięsień piersiowy większy, w której proteza umieszczana jest nad mięśniem, zwykle z pokryciem za pomocą siatki syntetycznej lub ADM; retropektoralne, gdzie expander lub implant jest umieszczony pod mięśniem piersiowym większym, z lub bez wzmocnienia za pomocą siatki lub ADM [5-9].

W zabiegach oszczędzających u chorych na raka piersi w przypadku niepalpacyjnych guzów, należy zastosować metody lokalizacyjne z użyciem biomateriałów: metody igłowej (WL – Wire-Guided Localization), detekcji promieniowania jonizującego (RSL -Radioactive Seed Localization lub ROLL – Radioguided Occult Lesion Localization), pola magnetycznego (Magseed), promieniowania podczerwonego (Savi Scout) lub fal radiowych (LOCalizer chip) [10].

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów

www.onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf (31.10.2022)

2. Breast Cancer–WHO. Dostępne online: www.who.int (31.10.2022)

3. Fitzal, F.; Bolliger, M.; Dunkler, D.; et al. Retrospective, multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: Oncological and surgical outcomes in women with high-risk breast cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. Ann. Surg. Oncol. 2022, 29, 1061–1070

4. Veronesi, U.; Zurrida, S. Preserving life and conserving the breast. Lancet Oncol. 2009, 10, 736

5. Chopra, S.; Al-Ishaq, Z.; Vidya, R. The journey of prepectoral breast reconstruction through time. World J. Plast. Surg. 2021, 10, 3–13

6. Kaidar-Person, O.; Poortmans, P.; Offersen, B.V.; et al. What are the guidelines for immediate breast reconstruction? Eur. J. Surg. Oncol. 2021, 47, 1214–1215

7. Chang, E.I. Latest advancements in autologous breast reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 2021, 147, 111e–122e

8. Saldanha, I.J.; et al. Implant-based Breast Reconstruction after Mastectomy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2022. PMID: 35317462

9. Weber, W. P.; Shaw, J.; Pusic, A.; et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. Breast. 2022 Jun. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.008

10. Morgan, J.L.; Bromley, H.L.; Dave, R.V.; et al. iBRA-NET Localisation Study Group. Results of shared learning of a new magnetic seed localisation device - A UK iBRA-NET breast cancer localisation study. Eur J Surg Oncol. 2022. doi: 10.1016/j.ejso.2022.07.014

3. Cel pracy

Ocena zastosowania nowoczesnych biomateriałów w chirurgii onkoplastycznej u chorych na raka piersi.

Cele szczegółowe:

1. Porównanie wyników jednoczasowych prepektoralnych oraz subpektoralnych rekonstrukcji piersi z użyciem implantów oraz siatek syntetycznych, długoterminowo, dwuetapowo-wchłanialnych, u chorych na raka piersi (mastektomie terapeutyczne) oraz nosicielek mutacji (mastektomie zmniejszające ryzyko) (praca 1).

2. Analiza leczenia chorych na raka piersi z Ukrainy, uchodźczyń wojennych, ze szczególnym uwzględnieniem dostępności rekonstrukcji piersi z użyciem biomateriałów (praca 3).

3. Ocena zastosowania przedoperacyjnego oznaczania niepalpacyjnych guzów piersi przy użyciu znacznika magnetycznego w chorych na raka piersi poddanych zabiegom oszczędzającym onkoplastycznym (praca 2).

4. Streszczenie w języku polskim

Ze względu na obawy pacjentek dotyczące nawrotu raka piersi, częstsze stosowanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego piersi i badań genetycznych oraz postęp w technikach rekonstrukcji piersi, zaobserwowano wzrost częstości mastektomii w ciągu ostatniej dekady. Celem pracy jest porównanie wyników rekonstrukcji wyniosłości piersiowej prepektoralnych i subpektoralnych z użyciem implantów i siatek syntetycznych, całkowicie wchłanianych u nosicielek mutacji (chirurgia profilaktyczna, zmniejszająca ryzyko) i chorych na raka piersi. To retrospektywne, dwuośrodkowe badanie obejmowało 170 pacjentów po 232 zabiegach (jednostronne lub obustronne): w 156 przypadkach wykonano operację rekonstrukcję prepektoralną, w 76 subpektoralną. Chemioterapia przedoperacyjna wiązała się z częstszym występowaniem mniejszych powikłań późnych ($p < 0,001$), ale nie większych ($p = 0,101$), natomiast chemioterapia pooperacyjna wiązała się z częstszym występowaniem większych ($p = 0,005$) powikłań pooperacyjnych. Radioterapia pooperacyjna wiązała się z wyższym odsetkiem mniejszych powikłań (31,03%) niż grupa bez radioterapii (12,21%; $p < 0,001$). Wieloczynnikowa regresja logistyczna wykazała, że powikłania są istotnie statystycznie związane z założeniem ekspanderem (OR = 4,43), mastektomią redukującą skórę (OR = 9,97), mastektomią terapeutyczną w porównaniu z mastektomią zmniejszającą ryzyko (OR = 4,08) oraz pooperacyjną chemioterapią (OR = 12.89). Pacjenci, u których wykonano operacje prepektoralne, charakteryzowali się istotnie krótszą medianą czasu hospitalizacji ($p < 0,001$) i niższym odsetkiem mniejszych powikłań (5,77% vs 26,32% $p < 0,001$), ale podobnymi odsetkami większych późnych powikłań ($p = 0,915$). Rekonstrukcja piersi z użyciem implantów i siatek syntetycznych jest bezpieczną i skuteczną metodą odbudowy wyniosłości piersiowej, związaną z niskim odsetkiem powikłań i dobrym wynikiem estetycznym. Niemniej jednak potrzebne są prospektywne, wieloośrodkowe i długoterminowe badania, aby ocenić precyzyjnie korzyści z takiego leczenia.

Obecnie diagnozuje się coraz więcej chorych na raka piersi we wczesnych stadiach zaawansowania. Usunięcie minimalnej wymaganej objętości tkanki zapewnia zachowanie odpowiedniego kształtu piersi. Z drugiej strony ważne jest uzyskanie negatywnych marginesów tkankowych.

Przedstawienie doświadczeń z zastosowaniem przedoperacyjnego oznaczania guza piersi przy użyciu znacznika Magseed.

W przeddzień zabiegu podawano znacznik magnetyczny Magtrace do oznaczenia węzłów chłonnych oraz pod kontrolą usg znacznik magnetyczny Magseed do guza, a miejsce zmiany oznaczano markerem skórnym jako miejsce operowane. Przed nacięciem skóry, zmianę lokalizowano przy użyciu śródoperacyjnego USG i sondy Sentimag. Po wycięciu guza obecność znacznika potwierdzano w preparacie przy użyciu metody magnetycznej i zgodności obrazu usg przed i po zabiegu.

Grupę badawczą stanowiły 23 chore. Radykalność zabiegu uzyskano u 20 chorych (87%). Do oceny wielkości preparatu i guza zastosowano wzór z pracy Angarita i wsp na objętość elipsoidy. Oceniono jaką część wyciętego preparatu stanowił guz oznaczony przy użyciu znacznika Magseed. Porównano przy tym kohorty po 11 pacjentek na początku i końcu ocenianej grupy wykazując istotny wzrost tego parametru. Wraz z krzywą uczenia, można znacznie precyzyjniej zidentyfikować guza i oszczędzić zdrowe tkanki piersi poprawiając efekt estetyczny w zakresie piersi.

Metoda lokalizacji zmian niepalpacyjnych w gruczole piersiowym z wykorzystaniem znacznika Magseed jest prosta w użyciu, a wysoki wskaźnik detekcji bezpośrednio przekłada się na ograniczenie odsetka zabiegów nieradykalnych w przypadku leczenia oszczędzającego.

Celem pracy była analiza leczenia chorych na raka piersi z Ukrainy, uchodźczyń wojennych, które przybyły do Polski, ze szczególnym uwzględnieniem dostępności rekonstrukcji piersi.

Retrospektywnie przeanalizowano leczenie 25 chorych na raka piersi, uchodźczyń wojennych z Ukrainy. Pacjentki były leczone według podtypu i stopnia zaawansowania, m.in. chirurgia, hormonoterapia, terapia anty-HER2, chemioterapia, radioterapia. Siedem pacjentek było poddanych mastektomii z zaoszczędzeniem kompleksu brodawka-otoczka i jednoczasowym założeniem implantu prepektoralnie z użyciem siatki syntetycznej o dwustopniowym, długotrwałym wchłanianiu. W dwóch przypadkach pacjentki odmówiły rekonstrukcji piersi. Wszystkie chore zostały objęte polskim ubezpieczeniem zdrowotnym.

Wśród prawie 5,5 miliona uchodźców w całej Europie, którzy musieli opuścić Ukrainę z powodu wojny; zdecydowana większość szukała schronienia w Polsce. Wiele z nich to kobiety. Szacuje się, że z powodu wojny wskaźniki zgonów z powodu raka piersi będą rosły w Ukrainie, więc pomoc sąsiednich krajów jest konieczna.

5. Streszczenie w języku angielskim

In response to patient concerns about breast cancer recurrence, increased use of breast magnetic resonance imaging and genetic testing, and advancements in breast reconstruction techniques, mastectomy rates have been observed to rise over the last decade. The aim of the study i s to compare the outcomes of prepectoral and subpectoral implants and long-term, dual-stage resorbable mesh-based breast reconstructions in mutation carriers (prophylactic surgery) and breast cancer patients. This retrospective, two-center study included 170 consecutive patients after 232 procedures: Prepectoral surgery was performed in 156 cases and subpectoral was performed in 76. Preoperative chemotherapy was associated with more frequent minor late complications ($p < 0.001$), but not major ones ($p = 0.101$), while postoperative chemotherapy was related to more frequent serious ($p = 0.005$) postoperative complications. Post- operative radiotherapy was associated with a higher rate of minor complications (31.03%) than no-radiotherapy (12.21%; $p < 0.001$). Multivariate logistic regression found complications to be significantly associated with an expander (OR = 4.43), skin-reducing mastectomy (OR = 9.97), therapeutic mastectomy vs. risk-reducing mastectomy (OR = 4.08), and postoperative chemotherapy (OR = 12.89). Patients in whom prepectoral surgeries were performed demonstrated significantly shorter median hospitalization time ($p < 0.001$) and lower minor complication rates (5.77% vs. 26.32% $p < 0.001$), but similar major late complication rates ($p = 0.915$). Implant-based breast reconstruction with the use of long-term, dual-stage resorbable, synthetic mesh is a safe and effective method of breast restoration, associated with low morbidity and good cosmesis. Nevertheless, prospective, multicenter, and long-term outcome data studies are needed to further evaluate the benefits of such treatments.

Currently, many patients has been diagnosed with early breast cancer. Removal of the minimally required glandular tissue volume allows breast surgeons to preserve the proper shape of the breast and to achieve adequate margins. The aim of the study was to analyze data from a single-institution study with the use of Magseed marker for preoperative localization of non-palpable breast lesions. Day before surgery, ultrasound-guided placement of Magseed marker to the tumor has been performed. Before skin incision, the lesion has been localized with the use of intraoperative ultrasound and Sentimag probe. After the excision of the tumor, the presence of marker has been confirmed with the use of the magnetic method and ultrasound examination before and after surgery. 23 breast cancer patients were included in the study.

Complete excision has been achieved in 20 patients (87%). To assess volume of the specimen and tumor, the mathematical formula of ellipsoid volume has been used according to Angarita et al. We compared cohorts of 11 patients at the beginning and at the end of the current study, showing that the learning curved improved. Thus, we could more precisely identify tumors and conserve healthy tissues, ameliorating cosmesis. The use of Magseed marker for the localization of non-palpable breast lesions seems to be a simple and effective method, and high detection rates translate into lower percentage of re- excisions after breast conserving surgery.

Following the Russian invasion, more than 3600000 refugees have fled Ukraine and settled down in Poland; this group includes a growing number of breast cancer patients whose treatment had been started in Ukraine and hence required urgent therapy in Poland. The aim of the study was to analyze the treatment of breast cancer patients from Ukraine, who entered Poland as war refugees, with a special emphasis on their access to breast reconstruction. The treatment of 25 consecutive breast cancer patients, war refugees from Ukraine was reviewed retrospectively. Patients were treated according to subtype and staging, e.g. surgery, endocrine, anti-HER2 therapy, chemotherapy, radiotherapy. Seven patients received an immediate implant, mesh-based breast reconstruction which was covered by Polish health insurance. In two cases, the patients refused breast reconstruction. Nearly 5.5 million refugees across Europe who have fled the combat zones in Ukraine; of these, the vast majority sought shelter in Poland, and many of whom are women. While it is expected that breast cancer mortality rates will rise and progress in oncology will slow as the war in Ukraine disrupts patient care and research, oncologists and patients in Ukraine, and their counterparts from neighboring countries, continue to strive to win the war with cancer.

6. Publikacje
Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej

cancers

MDPI

Article

A Retrospective Study Assessing the Outcomes of Immediate Prepectoral and Subpectoral Implant and Mesh-Based Breast Reconstruction

Thomas Wow [1], Agnieszka Kolacinska-Wow [2,3,*], Mateusz Wichtowski [1], Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz [3], Zuzanna Nowicka [4], Katarzyna Ploszka [4], Karolina Pieszko [1,5] and Dawid Murawa [1]

1 Department of General Surgery and Surgical Oncology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Zielona Gora, Zyty 26, 65-046 Zielona Gora, Poland; drthomaswow@gmail.com (T.W.); mawichto@gmail.com (M.W.); saurie@gmail.com (K.P.); dmurawa@gmail.com (D.M.)
2 Department of Oncological Physiotherapy, Medical University of Lodz, Paderewskiego 4, 93-509 Lodz, Poland
3 Breast Cancer Unit, Department of Surgical Oncology, Cancer Center, Copernicus Memorial Hospital, Paderewskiego 4, 93-509 Lodz, Poland; kkatarzynabboguszewska@gmail.com
4 Department of Biostatistics and Translational Medicine, Medical University of Lodz, Kosciuszki 4, 92-215 Lodz, Poland; zuzanna.nowicka@umed.lodz.pl (Z.N.); katarzyna.ploszka@stud.umed.lodz.pl (K.P.)
5 Department of Plastic Surgery and Burns, Hospital of Nowa Sol, Chalubinskiego 7, 67-100 Nowa Sol, Poland
* Correspondence: agnieszka.kolacinska@umed.lodz.pl; Tel.: +48-42-689-54-61

Simple Summary: The aim of the study is to compare the outcomes of implant and synthetic TIGR mesh-based breast reconstructions in breast cancer patients and women, who have higher lifetime risk for breast cancer, with mutated (changed) copy of genes: BRCA1, BRCA2, PALB2 or CHEK2. This study included 170 patients after 232 mastectomies and immediate breast reconstructions. Preoperative chemotherapy was associated with more frequent minor complications, but not major ones, while postoperative chemotherapy was related to more frequent serious postoperative complications. Postoperative radiotherapy was associated with a higher rate of minor complications than no-radiotherapy. Our research found complications to be significantly associated with expander, big- volume breast, mastectomy in breast cancer patients vs risk-reducing mastectomy/prophylactic surgery in women with mutated gene and postoperative chemotherapy. Patients in whom prepectoral (prosthesis is placed above the pectoralis major muscle) surgeries were performed demonstrated shorter hospitalization time, and lower minor complication rates, but similar major complication rates. Implant-based breast reconstruction with the use of synthetic mesh is a safe and effective method of breast restoration, associated with low morbidity and good cosmesis. Nevertheless, further studies are needed to evaluate the benefits of such treatments.

Abstract: (1) Introduction: In response to patient concerns about breast cancer recurrence, increased use of breast magnetic resonance imaging and genetic testing, and advancements in breast reconstruction techniques, mastectomy rates have been observed to rise over the last decade. The aim of the study is to compare the outcomes of prepectoral and subpectoral implants and long-term, dual-stage resorbable mesh-based breast reconstructions in mutation carriers (prophylactic surgery) and breast cancer patients. (2) Patients and methods: This retrospective, two-center study included 170 consecutive patients after 232 procedures: Prepectoral surgery was performed in 156 cases and subpectoral was performed in 76. (3) Results: Preoperative chemotherapy was associated with more frequent minor late complications ($p < 0.001$), but not major ones ($p = 0.101$), while postoperative chemotherapy was related to more frequent serious ($p = 0.005$) postoperative complications. Postoperative radiotherapy was associated with a higher rate of minor complications (31.03%) than no-radiotherapy (12.21%; $p < 0.001$). Multivariate logistic regression found complications to be significantly associated with an expander (OR = 4.43), skin-reducing mastectomy (OR = 9.97), therapeutic mastectomy vs. risk-reducing mastectomy (OR = 4.08), and postoperative chemotherapy (OR = 12.89). Patients in whom prepectoral surgeries were performed demonstrated significantly shorter median hospitalization time ($p < 0.001$) and lower minor complication rates (5.77% vs. 26.32% $p < 0.001$), but

check for updates

Citation: Wow, T.; Kolacinska-Wow, A.; Wichtowski, M.; Boguszewska-Byczkiewicz, K.; Nowicka, Z.; Ploszka, K.; Pieszko, K.; Murawa, D. A Retrospective Study Assessing the Outcomes of Immediate Prepectoral and Subpectoral Implant and Mesh-Based Breast Reconstruction. *Cancers* **2022**, *14*, 3188. https://doi.org/10.3390/cancers14133188

Academic Editor: Thaer Khoury

Received: 30 April 2022
Accepted: 24 June 2022
Published: 29 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

similar major late complication rates ($p = 0.915$). (4) Conclusions: Implant-based breast reconstruction with the use of long-term, dual-stage resorbable, synthetic mesh is a safe and effective method of breast restoration, associated with low morbidity and good cosmesis. Nevertheless, prospective, multicenter, and long-term outcome data studies are needed to further evaluate the benefits of such treatments.

Keywords: breast reconstruction; synthetic mesh

1. Introduction

The most common type of malignancy diagnosed in women worldwide is breast cancer, with a global annual mortality rate of 685,000, and an incidence of 2.3 million in 2020 [1]. In patients with early breast cancer, the gold standard in treatment is breast-conserving surgery [2,3]. However, due to patient concerns about breast recurrence, increased use of breast magnetic resonance imaging (MRI) and genetic testing, and advancements in breast reconstruction techniques, mastectomy rates have been observed to rise over the last decade [4], somewhat paradoxically in an era of de-escalation therapy. Among these reconstruction techniques, we can distinguish the following:

- Autologous (pedicled or free flaps, fat transfer) and allogeneic/alloplastic (implant-based, synthetic meshes, acellular dermal matrix ADM) breast reconstructions.
- Immediate (at the same time as mastectomy) and delayed (performed months or years after mastectomy) breast reconstructions.
- One-stage (direct-to-implant DTI) or two-stage (expander first and then permanent implant) breast reconstructions.
- Prepectoral reconstructions, a pectoralis-major-sparing technique where the prosthesis is placed above the muscle, usually with mesh or ADM coverage, and subpectoral reconstructions, where the breast implant is placed partially behind the pectoralis major muscle and partially behind the lower mastectomy skin flap, with or without lower pole reinforcement using mesh or ADM [5–7].

Prepectoral breast reconstruction avoids animation deformity, reduces postoperative pain and convalescence, and may be more tolerant to post-mastectomy radiotherapy. A prepectoral implant is also unaffected by pectoralis muscle fibrosis: When the pectoralis major muscle is radiated, it becomes fibrotic and shortens, thus elevating any underlying implant. However, one unwanted sequela of the procedure is the tightening of the skin envelope. It has been proposed that complete prosthesis coverage with ADM, sparing the pectoralis major, may provide greater protection against the adverse effect of radiotherapy compared to partial coverage [8]. Prepectoral breast reconstruction also achieves favorable aesthetic outcomes and seems to limit capsular contracture. However, it significantly increases the cost of surgery due to inter alia the use of meshes and ADMs [7].

Prepectoral breast reconstruction is not a new concept and was routinely carried out in the 1970s and 1980s. However, its use was linked to a high rate of complications, such as explantation and capsular contracture. Over the last decade, significant advancements have enabled breast surgeons to reconceptualize the concept of prepectoral breast reconstructions, and modern procedures include better surgical techniques such as nipple-sparing mastectomy (NSM), modern implants, meshes and ADMs, autologous fat grafting, and sophisticated tissue perfusion technologies [9–11].

The aim of the study is to compare the outcomes of prepectoral and subpectoral implant and long-term, dual-stage resorbable mesh-based breast reconstructions in mutation carriers (prophylactic surgery) and breast cancer patients.

2. Patients and Methods

This retrospective, two-center study included 170 consecutive patients undergoing 232 procedures. All were operated on in the Department of Surgical Oncology, Breast Cancer

Unit in Copernicus Memorial Hospital, Cancer Center, Medical University of Lodz, Poland and the Department of Surgical Oncology in Zielona Gora, Poland between March 2019 and October 2021. The follow-up proceeded until 30 November 2021. Inclusion criteria comprised the following: Age over 18, diagnosis of breast cancer or the presence of BRCA1, BRCA2, PALB2, or CHEK2 mutation, the use of nipple-sparing (NSM) or skin-sparing (SSM) or skin-reducing mastectomy (SRM) with immediate breast reconstruction (IBR): Implant-based with synthetic long-term, dual-stage resorbable TIGR™ mesh (in all cases) placed prepectoral or subpectoral, direct-to-implant one-stage or expander-to-implant two-stage. The exclusion criteria comprised the following: Patients with other cancers, male breast cancer patients, pregnant women, patients with delayed breast reconstructions, and patients with autologous breast reconstructions.

Concerning patient-reported outcome measures (PROMs), patients used the rating scale from 1 to 5 and completed the form 4 weeks after surgery.

Ethics committee approval was obtained from the Institutional Review Board, Collegium Medicum University of Zielona Gora, number RCM-CM-KBUZ. The statement from the President of the Ethics Committee, Collegium Medicum of Zielona Gora, Prof. J. Hiszkiewicz: "We declare that the study described in the application is not a medical experiment and does not require the opinion of the Bioethical Commission". Number RCM-CM-KBUZ. Date: 16 February 2022.

3. Statistical Analysis

For nominal variables, 2 × 2 tables with counts and percentages were used to assess the differences between study groups, and the statistical significance was determined using the Chi2 test with appropriate corrections. For continuous variables, the normality of distribution was confirmed with the Shapiro–Wilk test, and based on the result, the Mann–Whitney U-test was used to assess the differences between the groups. This test was also used for ordinal variables. Both continuous and ordinal variables were described using median with 25 and 75% quartile.

As several patients included in the study had undergone operations for both breasts, i.e., not all observations were independent, the assumptions of some statistical tests were not met; however, as the maximum number of non-independent observations per patient was two, and 108 patients had only received one procedure, compared to 62 with both breasts operated, the tests were nevertheless used in the study. A sensitivity analysis was performed to evaluate the potential effect of this violation by randomly excluding one additional observation per patient.

A composite endpoint was adopted, defined as the occurrence of minor or major complications. Univariate logistic regression was used to determine the statistical significance of risk factors influencing the composite endpoint. Multivariate logistic regression and logistic regression with stepwise backward feature elimination were used to assess the simultaneous effect of multiple variables on the endpoint. An odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI) was used as an effective measure for the univariate and multivariate logistic regression. For the regression model with backward feature elimination, a p-value of 0.15 was used as a cut-off. The model quality was assessed by the area under the ROC curve, with a 95% confidence interval, as well as the sensitivity and specificity of the test. The optimal cut-off value was determined using the Youden index. Statistical significance was assessed at $p < 0.05$. STATISTICA software version 13.1 (TIBCO Software 2022, Palo Alto, CA, USA) was used for statistical analysis.

4. Results

In total, 170 patients were included in the study. Two hundred and thirty-two procedures were performed, with prepectoral surgery in 156 cases (67.24%) and subpectoral in 76 (32.76%). The median follow-up for all patients was 20 months (range: 1–33 months). Patient and procedure-related characteristics are presented in Tables 1 and 2. The weight of the specimen ranged from 150 g to 840 g, and the volume of the implant from 195 mL to

685 mL. SRMs were performed in 17 patients (Table 2). Three patients (1.7%) demonstrated complications during hospitalization (e.g., hematoma, which required surgical revision). The length of the hospital stay was three days in five cases (2.94%), four days in 126 cases (74.12%), five days in 18 cases (10.59%), six days in 10 (5.88%), seven days in 9 (5.29%), and eight days in 2 cases (1.18%).

Table 1. Demographic characteristics of individual patients participating in the study.

Variables		Median (25–75%) Prepectoral with Mesh (*n* = 109)	Median (25–75%) Subpectoral with Mesh (*n* = 61)	Min–Max	*p*
BMI [kg/m^2]	-	21.49 (19.87–23.02)	22.21 (21.10–24.77)	15.06–34.00	**0.015**
Age [Years]	-	42.00 (37.00–46.00)	46.00 (41.00–50.00)	24.00–74.00	**0.002**
Smoking	Yes	4 (3.67%)	5 (8.20%)	-	0.285
	No	105 (96.33%)	56 (91.80%)		

BMI—body mass index. Bold: Statistically significant.

Table 2. Patient and procedure characteristics (each case in the table denotes a single surgery) in relation to the type of surgery.

Variables		Prepectoral with Mesh (*n* = 156)	Subpectoral with Mesh (*n* = 76)	*p*
Breast	Left	83 (53.21%)	43 (56.58%)	0.628
	Right	73 (46.79%)	33 (43.42%)	
Weight of the specimen [g]	-	400.00 (330.00–475.50)	380.00 (320.00–445.00)	0.332
Size of the implant [mL]	-	375.00 (300.00–450.00)	385.00 (300.00–450.00)	0.950
Expander or implant placement	Implant	143 (91.67%)	31 (40.79%)	**<0.001**
	Expander	13 (8.33%)	45 (59.21%)	
Type of surgery	TM	41 (26.28%)	68 (89.47%)	**<0.001**
	RRM	115 (73.72%)	8 (10.53%)	
Type of mastectomy	SSM	5 (3.21%)	42 (55.26%)	**<0.001**
	NSM	151 (96.79%)	34 (44.74%)	
	SRM	16 (10.26%)	1 (1.32%)	**0.014**
Type of therapy	Preoperative chemotherapy	22 (14.10%)	46 (60.53%)	**<0.001**
	Postoperative chemotherapy	9 (5.77%)	10 (13.16%)	**0.095**
	Preoperative radiotherapy	6 (3.85%)	0 (0.00%)	0.181
	Postoperative radiotherapy	7 (4.49%)	17 (22.37%)	**<0.001**
Restriction of arm mobility after surgery	Yes	3 (1.92%)	4 (5.26%)	0.221
	No	153 (98.08%)	72 (94.74%)	
Patient-reported aesthetic outcome [scale 1–5]	-	5.00 (4.00–5.00)	4.00 (3.50–5.00)	**<0.001**
Hospitalization time [days]	-	4.00 (4.00–4.00)	4.00 (4.00–6.00)	**<0.001**
Postoperative pain [scale 0–10]	-	6.00 (4.00–8.00)	6.00 (4.00–7.00)	0.544
Minor complications	Yes	9 (5.77%)	20 (26.32%)	**<0.001**
	No	147 (94.23%)	56 (73.68%)	
Major Complications	Yes	17 (10.90%)	7 (9.21%)	0.869
	No	139 (89.10%)	69 (90.79%)	
Seroma	Yes	32 (20.51%)	31 (40.79%)	**0.001**
	No	124 (79.49%)	45 (59.21%)	
Stage *	0	4 (9.76%)	5 (7.35%)	0.154
	I	9 (21.95%)	15 (22.06%)	
	II	25 (60.98%)	48 (70.59%)	
	III	3 (7.32%)	0 (0.00%)	
Histological type *	IDC	36 (87.80%)	60 (88.24%)	0.807
	DCIS	4 (9.76%)	5 (7.35%)	
	ILC	1 (2.44%)	3 (4.41%)	

DCIS—Ductal carcinoma in situ; IDC—Invasive Ductal Carcinoma; ILC—Invasive Lobular Carcinoma; NSM—nipple-sparing mastectomy; SRM—skin-reducing mastectomy; RRM—risk-reducing mastectomy; SSM—skin-sparing mastectomy; TM—therapeutic mastectomy; * applies to the TM group only. Bold: Statistically significant.

In addition, minor and major complications were observed after discharge from the hospital. Minor complications occurred after 29 (12.50%) surgeries, including 5.77% of prepectoral and 26.32% of subpectoral procedures ($p < 0.001$). These complications included superficial necrosis in 13 cases (5.60%), infection in 10 (4.31%), and erythema in 1 case (0.43%).

Major complications occurred in 24 (10.34%) patients. These complications included full-thickness skin necrosis 8 (3.45%) and implant loss in 19 patients (8.19%), including 17 (10.90%) prepectoral vs. 7 (9.21%) subpectoral, as well as severe infection in 4 patients (1.72%) and skin fistula in 1 patient (0.43%). Postoperative pain intensity was recorded on the 11-point NRS (numeric rating scale), ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable), and the results are presented in Figure 1. None of the patients suffered from diabetes.

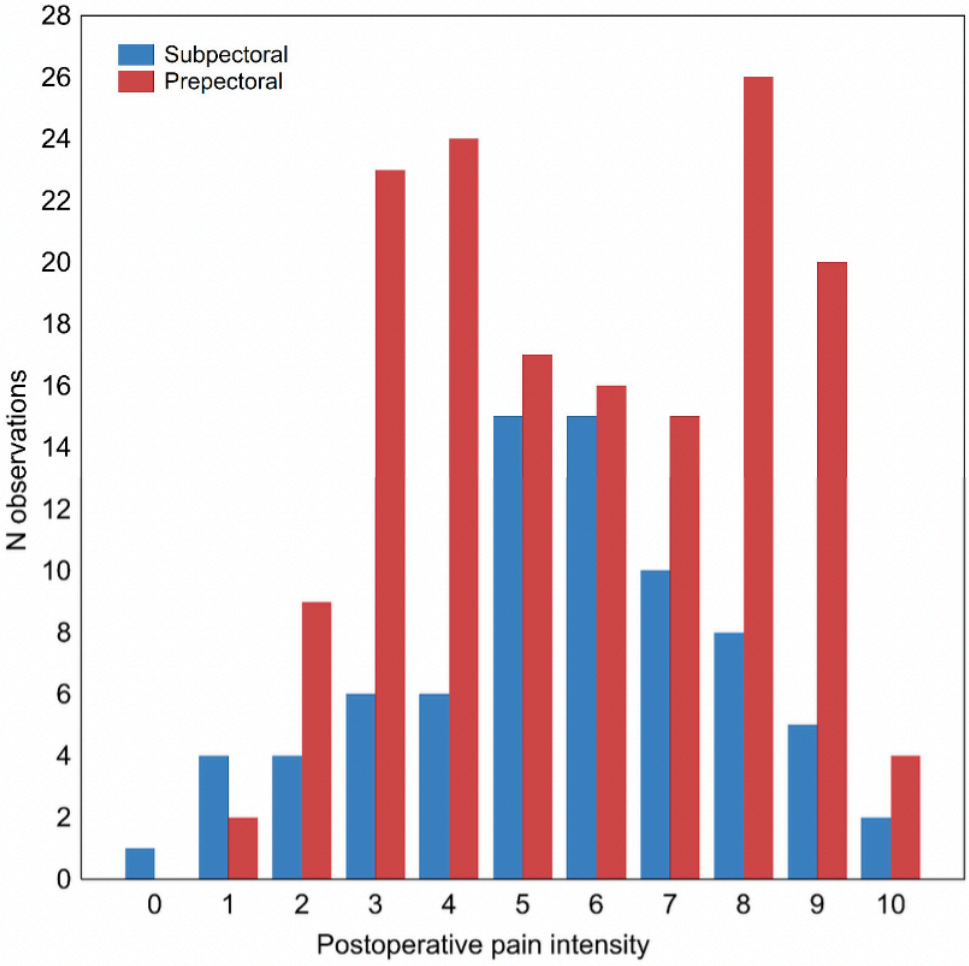


Figure 1. Distribution of postoperative pain intensity on 11-point numeric rating scale in patients undergoing subpectoral or prepectoral breast reconstruction surgery. Postoperative pain intensity, categorized by type of surgery performed (prepectoral vs. subpectoral).

Prepectoral (n = 156) and subpectoral (n = 76) breast reconstruction surgeries, as well as therapeutic (TM, n = 109) and risk-reducing mastectomies (RRM, n = 123), were compared with regard to therapeutic outcomes. To account for the non-independence of some observations, such as in the case of patients who had undergone operations for both

breasts, a sensitivity analysis was performed where only one observation was randomly chosen per patient; this yielded very similar results (not shown).

Patients operated on with the prepectoral method also demonstrated a significantly shorter median hospitalization time ($p < 0.001$) (Table 2, Figure 2A). Hospitalization time was also shorter in patients operated on with RRM in contrast to TM ($p < 0.001$) (Figure 2B). Patients undergoing prepectoral surgery also reported significantly higher post-operative patient-reported aesthetic outcomes on a scale of 1 to 5 ($p < 0.001$) (5.00, 25–75%: 4.00–5.00) compared to those receiving subpectoral breast reconstructions (4.00, 25–75%: 3.50–5.00) (Figure 2C). RRM was associated with a significantly better final aesthetic effect ($p < 0.001$), with a median score of 5.00 (4.00–5.00) compared with 4.00 (3.00–5.00) for TM (Figure 2D).

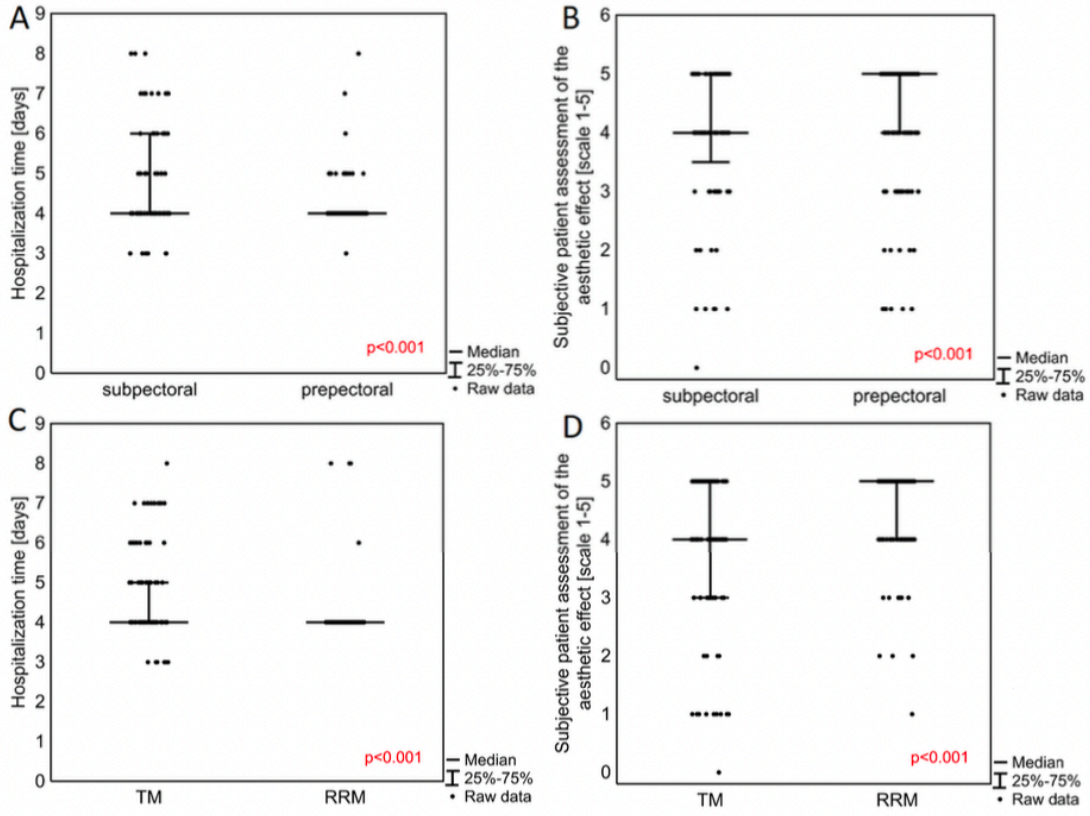


Figure 2. Hospitalization time (**A**) and subjective patient assessment of the aesthetic effect of surgery (**B**) in patients undergoing subpectoral vs. prepectoral breast reconstruction technique and in patients undergoing therapeutic (TM) or risk-reducing mastectomy (RRM) (**C**,**D**). *p*-values obtained with Mann–Whitney U test. Box plots comparing the duration of hospitalization after the procedure, in days, and the subjective patient assessment of the final effect (patient-reported aesthetic outcome) on a scale from 1 to 5, according to subpectoral vs. prepectoral breast reconstructions (**A**,**C**), and also type of surgery, i.e., TM vs. RRM (**B**,**D**).

Minor complication rates were noted more often in the subpectoral (26.32%) than the prepectoral (5.77%) group ($p < 0.001$) (Table 2). However, the rate of major late complications did not differ significantly ($p = 0.869$) between the groups. Preoperative chemotherapy was associated with a significantly more frequent occurrence of minor postoperative complications ($p < 0.001$), but not major ones ($p = 0.101$, Supplementary Materials Tables S1 and S2). Postoperative chemotherapy was associated with a more frequent occurrence of only serious postoperative complications ($p = 0.005$) (Supplementary Materials Tables S1 and S2).

Postoperative radiotherapy was also associated with a higher rate of minor complications: 31.03% in radiotherapy vs. 7.39% in no-radiotherapy ($p < 0.001$, Supplementary Materials Table S2). No such difference was noted for preoperative radiotherapy ($p > 0.999$). No statistically significant difference in the occurrence of late major complications was found between the radiotherapy and no-radiotherapy groups (Supplementary Materials Tables S1 and S2).

Longer hospitalization time was also noted in breast cancer patients who received therapeutic mastectomies compared to mutation carriers (prophylactic surgery) in whom risk-reducing mastectomies were carried out ($p < 0.001$). No difference in postoperative pain was found between the therapeutic and risk-reducing mastectomy (prophylactic mastectomy) groups ($p = 0.450$, Table 3).

Table 3. Surgery outcomes after therapeutic and risk-reducing mastectomies.

Variables	Median (25–75%)		*p*
	TM	RRM	
Hospitalization time [days]	4.00 (4.00–5.00)	4.00 (4.00–4.00)	**<0.001**
Postoperative pain [scale 0–10]	5.50 (4.00–7.00)	6.00 (4.00–8.00)	0.450
Patient-reported aesthetic outcome [scale 1–5]	4.00 (3.00–5.00)	5.00 (4.00–5.00)	**<0.001**

Bold: Statistically significant.

5. Univariate and Multivariate Logistic Regression

The influence of the following statistically significant factors on the development of the composite endpoint, defined as the occurrence of minor complications or major complications, including the presence of seroma, was determined using univariate logistic regression (Table 4). These factors comprised age (OR = 1.06, 95% CI 1.02–1.09), BMI (OR = 1.22, 95% CI 1.11–1.33), smoking (OR = 17.63, 95% CI: 2.12–140.22), expander or permanent implant placement (OR = 4.95, 95% CI: 2.62–9.37), SSM performed (OR = 2.34, 95% CI 1.22–4.48), SRM performed (OR = 5.83, 95% CI: 1.84–18.49), preoperative chemotherapy (OR = 2.98, 95% CI: 1.66–5.34), postoperative chemotherapy (OR = 16.30, 95% CI: 3.67–72.50), postoperative radiotherapy (OR = 2.43, 95% CI: 1.03–5.74), and TM vs. RRM (OR = 4.87, 95% CI: 2.75–8.63). For TM patients, Stage I was a factor that influenced the development of the composite endpoint (OR = 0.12, 95% CI: 0.02–0.71).

After introducing the same factors into the multivariate model (Table 5), only smoking (OR = 10.53, 95% CI: 1.07–103.86), reconstruction method—expander (OR = 4.70, 95% CI: 1.39–15.91), SRM mastectomy performed (OR = 12.86, 95% CI: 2.93–56.51), and postoperative chemotherapy (OR = 16.72, 95% CI: 3.27–85.53) were found to significantly increase the chance of developing the composite endpoint, but not the prepectoral vs. subpectoral technique ($p = 0.578$). Separate analyses were performed in TM, also accounting for tumor histology and stage (Supplementary Materials Table S3), and in RRM (Supplementary Materials Table S4).

A multivariate regression model with backward stepwise feature selection was also prepared to identify a minimal set of variables useful for predicting surgery complications, using all factors considered for the whole model as input: Age, BMI, specimen weight, implant size, smoking, method of reconstruction, SSM vs. NSM, SRM, pre- and post-operative chemotherapy and radiotherapy, and types of surgery: TM vs. RRM. In this model, the following factors were found to significantly affect the occurrence of the endpoint: The use of expander vs. implant (OR = 4.43, 95% CI: 1.40–14.01), postoperative chemotherapy (OR = 12.89, 95% CI: 2.60–63.98), type of mastectomy—SRM (OR = 9.97, 95% CI: 2.52–39.35), and types of surgery: TM vs. RRM (OR = 4.08, 95% CI: 1.85–9.04) (Table 6). Other features included in the model were BMI, preoperative radiotherapy, type of mastectomy (SSM vs. NSM), and smoking. The area under the ROC curve (AUC) for the model was equal to 0.834 (95% CI: 0.777–0.891) (Figure 3). Sensitivity was 78.90% and specificity was 78.70% (cut-off = 0.39).

Table 4. Univariate logistic regression of factors potentially associated with the composite endpoint (postoperative minor and major complications including presence of seroma).

Variables	Effect Level	Coefficient	OR (95% CI)	*p*
Age [Years]	-	0.056	1.06 (1.02–1.09)	**<0.001**
BMI [kg/m^2]	-	0.197	1.22 (1.11–1.33)	**<0.001**
Weight of the specimen [g]	-	0.002	1.00 (1.00–1.00)	0.131
Size of the implant [mL]	-	0.001	1.00 (0.99–1.00)	0.259
Smoking	Yes vs. No	2.869	17.63 (2.12–140.22)	**0.007**
Expander or implant placement	Expander vs. Implant	1.599	4.95 (2.62–9.37)	**<0.001**
Type of mastectomy	SSM vs. NSM	0.850	2.34 (1.22–4.48)	**0.010**
Type of mastectomy—SRM	Yes vs. No	1.762	5.83 (1.84–18.49)	**0.003**
Preoperative chemotherapy	Yes vs. No	1.092	2.98 (1.66–5.34)	**<0.001**
Postoperative chemotherapy	Yes vs. No	2.791	16.30 (3.67–72.50)	**<0.001**
Preoperative radiotherapy	Yes vs. No	1.180	3.26 (0.58–18.16)	0.178
Postoperative radiotherapy	Yes vs. No	0.889	2.43 (1.03–5.74)	**0.043**
Type of surgery	TM vs. RRM	1.583	4.87 (2.75–8.63)	**<0.001**
Histological type *	DCIS vs. IDC	0.959	2.61 (0.52–13.22)	0.247
	ILC vs. IDC	−1.392	0.25 (0.03–2.48)	0.235
Stage *	I vs. 0	−2.140	0.12 (0.02–0.71)	**0.020**
	II vs. 0	−0.661	0.52 (0.10–2.67)	0.431
	III vs. 0	0.560	0.57 (0.03–10.07)	0.702

BMI—body mass index; DCIS—Ductal carcinoma in situ; IDC—Invasive Ductal Carcinoma; ILC—Invasive Lobular Carcinoma; NSM—nipple-sparing mastectomy; RRM—risk-reducing mastectomy; SSM—skin-sparing mastectomy; TM—therapeutic mastectomy; * applies to the TM group only. Bold: Statistically significant.

Table 5. Multivariate logistic regression of factors potentially associated with achievement of the composite endpoint (minor and major complications after breast reconstruction including presence of seroma).

Variables	Effect Level	Coefficient	OR (95% CI)	*p*
Intercept	-	0.667	1.95 (0.05–77.45)	0.723
Age [Years]	-	0.031	1.03 (0.99–1.08)	0.152
BMI [kg/m^2]	-	0.127	1.13 (1.00–1.30)	0.057
Weight of the specimen [g]	-	−0.003	1.00 (1.00–1.00)	0.267
Size of the implant [mL]	-	0.001	1.00 (1.00–1.01)	0.770
Smoking	Yes vs. No	1.177	10.53 (1.07–103.86)	**0.044**
Reconstruction methods	Expander vs. Implant	0.774	4.70 (1.39–15.91)	**0.013**
Type of mastectomy	SSM vs. NSM	−0.499	0.37 (0.11–1.21)	0.099
Type of mastectomy—SRM	Yes vs. No	1.277	12.86 (2.93–56.51)	**0.001**
Preoperative chemotherapy	Yes vs. No	0.154	1.36 (0.47–3.94)	0.571
Postoperative chemotherapy	Yes vs. No	1.408	16.72 (3.27–85.53)	**<0.001**
Preoperative radiotherapy	Yes vs. No	0.814	5.09 (0.56–46.58)	0.149
Postoperative radiotherapy	Yes vs. No	0.334	1.95 (0.62–6.10)	0.250
Type of surgery	TM vs. RRM	0.421	2.32 (0.79–6.82)	0.126

BMI—body mass index; NSM—nipple-sparing mastectomy; RRM—risk-reducing mastectomy; SSM—skin-sparing mastectomy; TM—therapeutic mastectomy. Bold: Statistically significant.

Table 6. Multivariate logistic stepwise backward regression of factors potentially associated with achievement of the composite endpoint (minor and major complications after breast reconstructions including presence of seroma).

Variables	Effect Level	Coefficient	OR (95% CI)	*p*
Intercept	-	1.180	3.26 (1.13–85.21)	0.479
BMI [kg/m^2]	-	0.102	1.11 (0.99–1.24)	0.069
Reconstruction methods	Expander vs. Implant	0.744	4.43 (1.40–14.01)	**0.011**
Postoperative chemotherapy	Yes vs. No	1.278	12.89 (2.60–63.98)	**0.002**
Preoperative radiotherapy	Yes vs. No	0.845	5.42 (0.58–50.89)	0.139
Type of mastectomy—SRM	Yes vs. No	1.150	9.97 (2.52–39.35)	**0.001**
Type of mastectomy	SSM vs. NSM	−0.428	0.42 (0.13–1.34)	0.145
Smoking	Yes vs. No	1.055	8.25 (0.91–74.70)	0.060
Type of surgery	TM vs. RRM	0.704	4.08 (1.85–9.04)	**<0.001**

BMI—body mass index; RRM—risk-reducing mastectomy; TM—therapeutic mastectomy; SRM—skin-reducing mastectomy. Bold: Statistically significant.

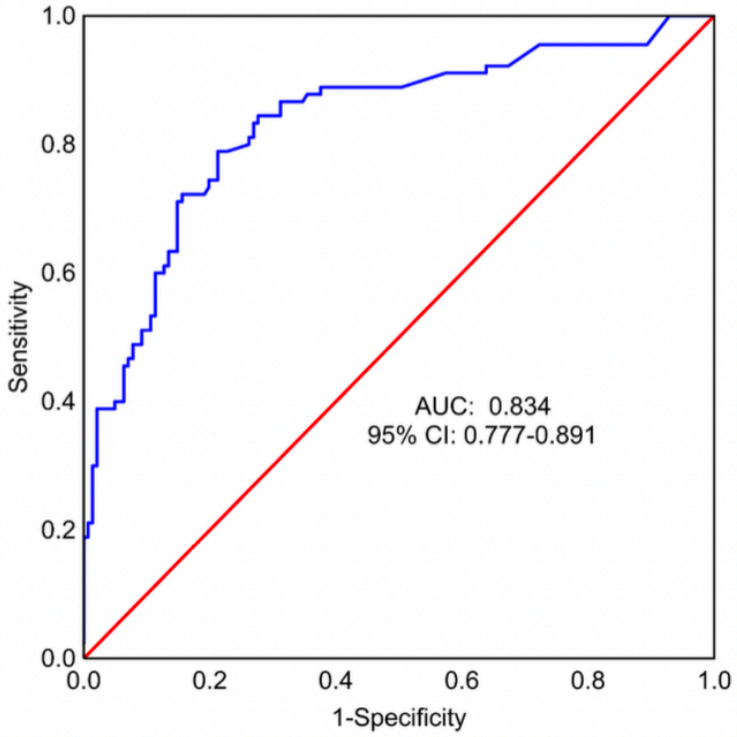


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve for multivariate model built using backward feature selection for predicting minor and major complications following breast reconstruction surgery. AUC—area under the ROC curve, 95% CI −95% confidence interval. Confidence intervals were calculated using formula by Hanley and McNeil. Model quality assessment using the ROC curve.

6. Discussion

This retrospective, two-center study compared outcomes of immediate alloplastic breast reconstruction with the long-term, dual-stage resorbable synthetic mesh TIGR Matrix® (Novus Scientific, Uppsala, Sweden). The TIGR is less expensive than biological meshes, but with a similar rate of postsurgical complication [12–15]. We analyzed subgroups of:

- Therapeutic (in breast cancer patients) and risk-reducing (in mutation carriers) mastectomies.
- Prepectoral and subpectoral breast reconstructions.
- Immediate one-stage direct-to-implant and immediate two-stage expander-to-implant breast reconstructions.

The area under the ROC curve for the multivariate logistic regression model was obtained with stepwise backward feature elimination, which included patients with the expander reconstruction method, postoperative chemotherapy (yes or no), type of mastectomy, and type of surgery (TM vs. RRM) was 0.83 (95% CI: 0.78-0.89), indicating a high predictive value for the occurrence of the composite endpoint.

These observations are in line with those given in previous studies [16,17]. Bettinger et al. showed higher expander and implant complications with obesity and advanced breast cancer often treated with chemotherapy and radiotherapy. Furthermore, univariate analysis showed that therapeutic mastectomy and contralateral prophylactic mastectomy at the same time led to a higher complication rate [16].

In our study, the type of mastectomy, implant or expander-based breast reconstruction, and the use of preoperative or postoperative chemotherapy and postoperative radiotherapy

differed significantly between prophylactic and therapeutic surgery groups, which are limitations of our study. Mutation carriers in whom risk-reducing mastectomies (prophylactic surgery) were performed had significantly shorter hospitalization, better aesthetic outcomes, and lower complication rates as compared to breast cancer patients in whom therapeutic mastectomies were performed. More patients requiring RRM and NSM implant-based breast reconstruction had a prepectoral plane, which could indicate less aggressive treatment, shorter hospitalization time, and better patient-reported aesthetic outcomes.

We excluded patients with rippling (two cases) and capsular contracture (four cases) from our analysis owing to the fact that longer follow-up is needed [18,19].

In the present study, skin-reducing mastectomy in large, ptotic breasts and postoperative chemotherapy were associated with a composite endpoint comprising a higher complication rate and the presence of seroma. These predisposing factors were also reported by other authors [20]. Furthermore, postoperative chemotherapy increased the chance of both minor and major complications after breast reconstruction, while preoperative chemotherapy and postoperative radiotherapy increased the rate of minor complications. No statistically significant differences in terms of late major complications were found between the radiotherapy and no-radiotherapy groups in the present study; however, the follow-up time was short and the sample size of irradiated patients was small. Sigalove et al. reported that postmastectomy radiotherapy did not influence the significant increase in surgical complications for patients undergoing prepectoral breast reconstruction [8]. Indeed, long-term follow-up will be required to elucidate the true effectiveness of prosthetic prepectoral mesh-based breast reconstructions in the case of radiotherapy and the capsular contracture rate [16,21].

Previous studies indicate that the prepectoral technique is associated with less postoperative pain and the need for painkillers compared to the submuscular plane. However, our present findings do not suggest any statistically significant differences in postoperative pain between prepectoral and subpectoral cohorts. This could be explained by the fact that most of the subpectoral procedures (56.96%) used an expander and all (100%) used mesh, which reduced tension and thus pain. Nelson et al. report that prepectoral patients demonstrated lower pain on postoperative days 1 to 2 but no differences on days 3 to 10 [16]. Baker et al. have found that early postoperative pain and quality of life at 3 months are equivalent between groups [17].

The finding of our study is that minor surgical complications (5.77% vs. 26.32%, $p < 0.001$) and the occurrence of seroma (20.51% vs. 40.79%, $p = 0.001$) were significantly less frequent in the prepectoral group than in the subpectoral group. Nelson et al. found an increased rate of seroma in the prepectoral group (prepectoral 16.9% vs. 3.4%; $p < 0.001$), likely because of a higher use of acellular dermal matrixes and an early learning curve relating to drain management. Then, their practice for prepectoral reconstruction drain removal has become more conservative, requiring output to be less than 30 cc for consecutive days before removal. Thus, the seroma rate decreased following this adjustment in postoperative care [22]. In our study, we used long-term resorbable synthetic meshes, not ADMs, and direct-to-implant breast reconstructions in 90.63% of prepectoral surgeries (Nelson et al. used expander-based breast reconstruction). We removed drains when less than 30 cc.

One of the major limitations of this study is its short follow-up. Other limitations of our study include non-homogeneity regarding BMI, age, radiotherapy, and chemotherapy. However, our findings are consistent with those of other investigators who compared the therapeutic and prophylactic, prepectoral, and subpectoral techniques in breast reconstructions [23–26]. Our results confirm that the mesh-based approach can be a safe technique. Nevertheless, prospective, multicenter, and long-term outcome data studies are needed to further evaluate the benefits of such treatments.

7. Conclusions

High body mass index (BMI), tobacco use, postoperative chemotherapy, expander-based breast reconstructions, skin-reducing mastectomies, and therapeutic mastectomies were linked to more adverse effects on breast reconstruction outcomes.

Patients in whom prepectoral surgeries were performed demonstrated significantly shorter median hospitalization time. They also were characterized by lower minor complication rates, but similar major late complication rates.

Implant-based breast reconstruction with the use of long-term, dual-stage, resorbable, synthetic mesh has emerged as an effective, safe method of breast restoration, associated with low morbidity and good cosmesis.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers14133188/s1. Table S1. Major postoperative complications among patients receiving pre- and/or postoperative therapy, Table S2. Minor postoperative complications among patients receiving pre- and/or postoperative therapy, Table S3. Multivariate logistic of all factors potentially associated with achievement of the composite endpoint (minor and major complications, including presence of seroma) for TM group, Table S4. Multivariate logistic of all factors potentially associated with achievement of the composite endpoint (minor and major complications, including presence of seroma) for RRM group.

Author Contributions: Conceptualization, T.W. and A.K.-W. and D.M.; methodology, T.W. and A.K.-W.; software, Z.N. and K.P. (Katarzyna Ploszka); validation, T.W., A.K.-W., D.M., M.W. and K.B.-B.; formal analysis, T.W., A.K.-W., D.M., M.W., K.B.-B.; investigation, T.W., A.K.-W., M.W., K.B.-B.; resources, T.W., A.K.-W.; data curation, T.W., A.K.-W., M.W., K.B.-B.; writing—original draft preparation, T.W., A.K.-W., D.M., M.W., K.P. (Katarzyna Ploszka), Z.N., K.B.-B., K.P. (Karolina Pieszko); writing—review and editing, T.W., A.K.-W., D.M., M.W., K.P. (Katarzyna Ploszka), Z.N., K.P. (Karolina Pieszko); visualization, K.P. (Katarzyna Ploszka), Z.N.; supervision, A.K.-W.; project administration, T.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by Ethics committee approval was obtained from the Institutional Review Board, Collegium Medicum University of Zielona Gora, number RCM-CM-KBUZ. Date: 16 February 2022. The statement from the President of the Ethics Committee, Collegium Medicum of Zielona Gora, Prof. J. Hiszkiewicz: "We declare that the study described in the application is not a medical experiment and does not require the opinion of the Bioethical Commission".

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Breast Cancer–WHO. Available online: www.who.int (accessed on 10 January 2022).
2. Fitzal, F.; Bolliger, M.; Dunkler, D.; Geroldinger, A.; Gambone, L.; Heil, J.; Riedel, F.; de Boniface, J.; Andre, C.; Matrai, Z.; et al. Retrospective, multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: Oncological and surgical outcomes in women with high-risk breast cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. *Ann. Surg. Oncol.* **2022**, *29*, 1061–1070. [CrossRef] [PubMed]
3. Veronesi, U.; Zurrida, S. Preserving life and conserving the breast. *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 736. [CrossRef]
4. Tan, M.P.; Silva, E. Addressing the paradox of increasing mastectomy rates in an era of de-escalation of therapy: Communication strategies. *Breast* **2018**, *38*, 136–143. [CrossRef] [PubMed]
5. Kaidar-Person, O.; Poortmans, P.; Offersen, B.V.; Boersma, L.J.; de Ruysscher, D.; Noy, V.; Hermann, N.; Kühn, T. What are the guidelines for immediate breast reconstruction? *Eur. J. Surg. Oncol.* **2021**, *47*, 1214–1215. [CrossRef]
6. Chang, E.I. Latest advancements in autologous breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* **2021**, *147*, 111e–122e. [CrossRef]
7. Chopra, S.; Al-Ishaq, Z.; Vidya, R. The journey of prepectoral breast reconstruction through time. *World J. Plast. Surg.* **2021**, *10*, 3–13. [CrossRef]
8. Sigalove, S. Prepectoral breast reconstruction and radiotherapy- a closer look. *Gland Surg.* **2019**, *8*, 67–74. [CrossRef]

9. Nahabedian, M.Y. Current approaches to prepectoral breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* **2018**, *142*, 871–880. [CrossRef]
10. Nahabedian, M.Y. What are the long-term aesthetic issues in prepectoral breast reconstruction? *Aesthetic. Surg. J.* **2020**, *17*, S29–S37. [CrossRef]
11. Chatterjee, A.; Nahabedian, M.Y.; Gabriel, A.; Sporck, M.; Parekh, M.; Macarios, D.; Hammer, J.; Sigalove, S. Assessing postsurgical outcomes with prepectoral breast reconstruction: A literature review and meta-analysis update. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* **2021**, *9*, e3825. [CrossRef]
12. Sheckter, C.C.; Matros, E.; Momeni, A. Assessing value in breast reconstruction: A systematic review of cost-effectiveness studies. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic. Surg.* **2018**, *71*, 353–365. [CrossRef] [PubMed]
13. Hansson, E.; Edvinsson, A.C.; Elander, A.; Kölby, L.; Hallberg, H. Five-year complications after immediate breast reconstruction with a biological and a synthetic mesh in the same patients: A randomized controlled study. *J. Surg. Oncol.* **2021**, *123*, 80–88. [CrossRef] [PubMed]
14. Cuffolo, G.; Holford, N.C.; Contractor, K.; Tenovici, A. TIGR matrix for implant-based breast reconstruction-a long-term resorbable mesh. *Expert Rev. Med. Dev.* **2018**, *15*, 689–691. [CrossRef] [PubMed]
15. Pompei, S.; Evangelidou, D.; Arelli, F.; Ferrante, G. The use of TIGR matrix in breast aesthetic and reconstructive surgery: Is a resorbable synthetic mesh a viable alternative to acellular dermal matrices? *Clin. Plast. Surg.* **2018**, *45*, 65–73. [CrossRef]
16. Bettinger, L.N.; Waters, L.M.; Reese, S.W.; Kutner, S.E.; Jacobs, D.I. Comparative Study of Prepectoral and Subpectoral Expander-Based Breast Reconstruction and Clavien IIIb Score Outcomes. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* **2017**, *5*, e1433. [CrossRef]
17. Baker, B.G.; Irri, R.; MacCallum, V.; Chattopadhyay, R.; Murphy, J.; Harvey, J.R. A Prospective Comparison of Short-Term Outcomes of Subpectoral and Prepectoral Strattice-Based Immediate Breast Reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* **2018**, *141*, 1077–1084. [CrossRef]
18. King, C.A.; Bartholomew, A.J.; Sosin, M.; Avila, A.; Famiglietti, A.L.; Dekker, P.K.; Perez-Alvarez, I.M.; Song, D.H.; Fan, K.L.; Tousimis, E.A. A critical appraisal of late complications of prepectoral versus subpectoral breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy. *Ann. Surg. Oncol.* **2021**, *28*, 9150–9158. [CrossRef]
19. Li, Y.; Xu, G.; Yu, N.; Huang, J.; Long, X. Prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *Ann. Plast. Surg.* **2020**, *85*, 437–447. [CrossRef]
20. Reitsamer, R.; Peintinger, F.; Klaassen-Federspiel, F.; Sir, A. Prepectoral direct-to-implant breast reconstruction with complete ADM or synthetic mesh coverage-36-Months follow-up in 200 reconstructed breasts. *Breast* **2019**, *48*, 32–37. [CrossRef]
21. Kappos, E.A.; Schulz, A.; Regan, M.M.; Moffa, G.; Harder, Y.; Ribi, K.; Potter, S.; Pusic, A.L.; Fehr, M.K.; Hemkens, L.G.; et al. Prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction after skin-sparing mastectomy or nipple-sparing mastectomy (OPBC-02/PREPEC): A pragmatic, multicenter, randomized, superiority trial. *BMJ Open* **2021**, *2*, e045239. [CrossRef]
22. Nelson, J.A.; Shamsunder, M.G.; Vorstenbosch, J.; Polanco, T.O.; Matros, E.; Coriddi, M.R.; Mehrara, B.J.; Allen, R.J.; Dayan, J.H.; Disa, J.J. Prepectoral and subpectoral tissue expander-based breast reconstruction: A propensity- matched analysis of 90-day clinical and health-related quality-of-life outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* **2022**, *149*, 607e–616e. [CrossRef] [PubMed]
23. Reitsamer, R.; Peintinger, F.; Klaassen-Federspiel, F.; Sir, A. The iBAG study—A milestone? *J. Surg. Oncol.* **2021**, *123*, 1845. [CrossRef] [PubMed]
24. Michno, V.; Malter, W.; Paepke, S.; Thill, M.; Kelling, K.; Meiré, A.; Tofall, S.; Nolte, E.; Christ, H.; Eichler, C. Impact of demographic and perioperative risk factors on complication rates in skin-sparing/nipple-sparing mastectomy with implant-based reconstruction using titanized polypropylene mesh. *Surg. Oncol.* **2022**, *40*, 101675. [CrossRef] [PubMed]
25. Momeni, A.; Remington, A.C.; Wan, D.C.; Nguyen, D.; Gurtner, G.C. A Matched-Pair Analysis of Prepectoral with Subpectoral Breast Reconstruction: Is There a Difference in Postoperative Complication Rate? *Plast. Reconstr. Surg.* **2019**, *144*, 801–807. [CrossRef] [PubMed]
26. Walia, G.S.; Aston, J.; Bello, R.; Mackert, G.A.; Pedreira, R.A.; Cho, B.H.; Carl, H.M.; Rada, E.M.; Rosson, G.D.; Sacks, J.M. Prepectoral Versus Subpectoral Tissue Expander Placement: A Clinical and Quality of Life Outcomes Study. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* **2018**, *6*, e1731. [CrossRef]

INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL

ARTYKUŁ ORYGINALNY / ORIGINAL ARTICLE

Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym

Evaluation of Magseed marker in location of non-palpable breast lesions

Marcin Cieciorowski[1], Thomas Wow[1], Sławomir Cieśla[1], Agnieszka Kołacińska-Wow[2], Dawid Murawa[1]

[1]Department of General Surgery and Surgical Oncology, Karol Marcinkowski University Hospital, Zielona Góra, Poland; Head: prof. UZ Dawid Murawa, MD PhD
[2]Department of Oncology Physiotherapy, Medical University of Łódź, Poland

Historia artykułu: Otrzymano: 05.08.2022 Zaakceptowano: 21.10.2022 Opublikowano: 24.10.2022

STRESZCZENIE:

Wstęp: Obecnie coraz więcej przypadków raka piersi wykrywamy we wczesnych fazach zaawansowania. Usunięcie minimalnej wymaganej objętości tkanki zapewnia zachowanie odpowiedniego kształtu piersi. Z drugiej strony ważne jest uzyskanie negatywnych marginesów tkankowych.

Cel: Celem niniejszego artykułu było przedstawienie własnych doświadczeń z zastosowaniem przedoperacyjnego oznaczania guza piersi przy użyciu znacznika Magseed.

Materiał i metody: W przeddzień zabiegu podawano znacznik magnetyczny Magtrace do oznaczenia węzłów chłonnych oraz pod kontrolą USG znacznik magnetyczny Magseed do guza, a miejsce zmiany oznaczano markerem skórnym jako miejsce operowane. Przed nacięciem skóry zmianę lokalizowano przy użyciu śródoperacyjnego USG i sondy Sentimag. Po wycięciu guza obecność znacznika potwierdzano w preparacie przy użyciu metody magnetycznej i zgodności obrazu USG przed i po zabiegu.

Wyniki: Grupę badawczą stanowiły 23 chore. Radykalność zabiegu uzyskano u 20 chorych (87%). Do oceny wielkości preparatu i guza zastosowano wzór z pracy Angarita i wsp. na objętość elipsoidy. Oceniono, jaką część wyciętego preparatu stanowił guz oznaczony przy użyciu znacznika Magseed. Porównano przy tym kohorty 11 pacjentek na początku i końcu ocenianej grupy, wykazując istotny wzrost tego parametru. Wraz z krzywą uczenia można znacznie precyzyjniej zidentyfikować guza i oszczędzić zdrowe tkanki piersi, poprawiając efekt estetyczny w zakresie piersi.

Wnioski: Metoda lokalizacji zmian niepalpacyjnych w gruczole piersiowym z wykorzystaniem znacznika Magseed jest prosta w użyciu, a wysoki wskaźnik detekcji bezpośrednio przekłada się na ograniczenie odsetka zabiegów nieradykalnych w przypadku leczenia oszczędzającego.

SŁOWA KLUCZOWE: lokalizacja zmian niepalpacyjnych piersi, magseed

ABSTRACT:

Introduction: Currently, there is an increasing number of breast cancer cases detected at an early stage. Removal of the minimum tissue volume that is necessary ensures that the correct shape of the breast is preserved. On the other hand, it is important to maintain negative tissue margins.

Aim: The aim is to present our own experience with pre-operative breast tumor marking using the Magseed marker.

Material and methods: On the day before surgery, the Magtrace magnetic marker was placed to map the lymph nodes, together with the Magseed magnetic marker placed in the tumor under ultrasound guidance, and the site of the lesion was marked with the skin marker as the surgical site. Before skin incision, the lesion was located using intraoperative ultrasound and the Sentimag probe. After the tumor was cut out, the presence of the marker was confirmed within the specimen using the magnetic method and the compatibility of the ultrasound image before and after the procedure.

Results: The study group consisted of 23 patients. Radical surgery was achieved in 20 patients (87%). To assess the sample and tumor sizes, we used the formula for the volume of the ellipsoid published by Angarita et al. We assessed how much of the sample was occupied by the tumor marked with the Magseed marker. We compared the cohorts of 11 patients at the beginning and at the end of the group, showing a significant increase in this parameter. Along with the learning curve, it is possible to more precisely identify the tumor and save healthy breast tissue while improving the aesthetic effect of the breast.

Conclusions: The method of localizing non-palpable lesions in the breast using the Magseed marker is simple to use, and its high detection rate directly translates into a reduced rate of non-radical resection during breast-conserving surgery.

KEYWORDS: location of non-palpable breast lesions, Magseed

WYKAZ SKRÓTÓW

ACR – Amerykańskie Stowarzyszenie Radiologii
BIRADS – ang. *Breast Imaging-Reporting and Data System*
BMI – wskaźnik masy ciała
CT – tomografia komputerowa
DCIS – ang. *ductal carcinoma in situ*
FDA – Agencja Żywności i Leków
MRI – rezonans magnetyczny
ROLL – ang. *radio-guided occult lesion location*
RSL – ang. *radioactive seed location*
SLNB – biopsja węzła wartowniczego
SSR – ang. *SCOUT SAVI radar*
WL – ang. *wire-guided location*
USG – badanie ultrasonograficzne

WSTĘP

Dzięki postępowi technicznemu w metodach obrazowania piersi i upowszechnieniu badań skriningowych coraz więcej przypadków nowotworów piersi wykrywamy we wczesnych fazach zaawansowania, co umożliwia leczenie oszczędzające. Ze względu na rozpowszechnienie choroby (najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce – w 2019 roku rozpoznano 19620 nowych zachorowań [1]) i oczekiwania społeczne dotyczące jakości życia (skuteczne leczenie onkologiczne z dobrym efektem estetycznym po operacji), istotnym problemem jest jak najbardziej precyzyjne oznaczenie guza przed operacją. Usunięcie minimalnej objętości tkanki zapewnia zachowanie odpowiedniego kształtu piersi, jednak nie może się to odbywać kosztem nieradykalności zabiegu. Obecnie stosuje się wiele metod lokalizacyjnych. Oprócz najdłużej stosowanej metody igłowej (ang. *Wire-Guided Localization*; WL), wykorzystuje się detekcję promieniowania jonizującego (ang. *Radioactive Seed Localization*; RSL lub ang. *Radioguided Occult Lesion Localization*; ROLL), pola magnetycznego (Magseed), promieniowania podczerwonego (Savi Scout) lub fal radiowych (LOCalizer chip).

CEL

Celem pracy jest przedstawienie własnych doświadczeń z zastosowaniem przedoperacyjnego oznaczania guza piersi przy użyciu znacznika Magseed.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiły kolejne 23 chore na raka piersi z onkologicznymi wskazaniami do wykonania zabiegu oszczędzającego wycięcia niepalpacyjnych zmian. Każda pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu zgodnie ze standardami onkologicznymi po decyzjach konsylium wielodyscyplinarnego. Przed zabiegiem w ramach diagnostyki wykonano u wszystkich pacjentek USG piersi, mammografię według wskazań oraz biopsję gruboigłową. Pacjentki z rozpoznanym rakiem miały wykonane także USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej.

Z udziału w badaniu wykluczały: ciąża lub laktacja, obecność implantów metalowych w pobliżu miejsca podania znacznika, stan po wszczepieniu kardiostymulatora, obecność przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego (brak możliwości doszczętnego usunięcia guza pierwotnego, brak możliwości uzyskania dobrego efektu estetycznego, przebyta wcześniej radioterapia piersi, kolagenozy).

W ramach badania kwalifikowane do zabiegu oszczędzającego były chore ze zmianami piersi niewyczuwalnymi palpacyjnie, z rozpoznanym rakiem lub zmianami opisanymi w USG jako BIRADS 4 lub 5, u których wcześniejsza diagnostyka biopsyjna dała wynik niejednoznaczny i które wymagały biopsji otwartej. Przed zabiegiem zmiana kwalifikowana do wycięcia była lokalizowana za pomocą USG. Następnie, pod kontrolą USG, w okolicę zmiany podawano znacznik magnetyczny Magseed firmy Endomagnetics Ltd. Dodatkowo miejsce zlokalizowanej zmiany oznaczano markerem skórnym jako miejsce operowane. Procedurę tę wykonywano w przeddzień zabiegu, łącząc ją z podaniem znacznika magnetycznego do oznaczenia węzłów chłonnych. W kilku przypadkach, kiedy nie wykonywano biopsji węzła wartowniczego, procedurę wykonywano w dzień zabiegu.

W trakcie operacji, przed nacięciem skóry, guz ponownie lokalizowano przy użyciu śródoperacyjnego USG oraz sondy Sentimag. Po wycięciu zmiany obecność znacznika potwierdzano w preparacie, stosując metodę magnetyczną oraz zgodność obrazu USG wyciętej zmiany z obrazem przedoperacyjnym. Preparat po standardowym oznaczeniu nitkami oddawano do badania histopatologicznego. Lożę po wyciętym guzie oznaczono klipsami. Dalsze leczenie pacjentek prowadzono zgodnie ze standardami onkologicznymi (radioterapia, ewentualna hormono- i chemioterapia).

Analiza statystyczna

Średni wiek pacjentek w badanej grupie to 60 lat (najmłodsza – 44 lata, najstarsza – 77 lat). Średnia wartość BMI (ang. *Body Mass Index*) wynosiła 28,37; dwie pacjentki wykazywały otyłość patologiczną (BMI >35), natomiast w przypadku trzech pacjentek BMI wynosiło powyżej 30. Tylko u jednej chorej zastosowano chemioterapię przedoperacyjną. U znaczącej większości (96%) wykonano zabieg z wykorzystaniem technik onkoplastycznych. Radykalność zabiegu uzyskano u 20 chorych (87%). Na trzy chore, zakwalifikowane do reoperacji, u dwóch przyczyną nieradykalności były ogniska DCIS (ang. *ductal carcinoma in situ*) w granicy cięcia preparatu (Tab. I.). Do oceny wielkości preparatu oraz guza zastosowano wzór z pracy Angarita i wsp. [2] na objętość elipsoidy ($V = 4/3\ \Pi\ a/2\ b/2\ c/2$, gdzie a, b, c to wymiary guza w 3 płaszczyznach). Następnie oceniono, jaką część wyciętego preparatu stanowił guz, oznaczony przy użyciu znacznika Magseed. Porównano przy tym kohorty jedenastu pacjentek na początku i końcu ocenianej grupy, wykazując istotny wzrost tego parametru (Tab. II.). Według autora, wraz z nabywaniem doświadczenia w używaniu metody (krzywa uczenia), można znacznie precyzyjniej zidentyfikować guz, a w konsekwencji oszczędzić zdrowe tkanki piersi, poprawiając efekt estetyczny piersi.

DYSKUSJA

Jako pierwszą metodę lokalizacji wprowadzono od wczesnych lat 70. XX wieku oznaczanie guza przy użyciu kotwicy – najczęściej metalowego drutu (WL) [3]. Drut jest umieszczony w okolicy guza, w dniu zabiegu przez radiologa. Wykorzystuje się do właściwego oznaczenia zmiany –najczęściej USG, rzadziej mammografię, MRI albo TK (zawsze powinna być to jednak metoda, w której guz jest dobrze widoczny – obowiązuje również kontrola radiologiczna

DOI: 10.5604/01.3001.0016.0664

Tab. I.

KOLEJNY NUMER	RADYKALNOŚĆ	ZAAWANSOWANIE
1.	Tak	T1c No
2.	Tak	T1bNo
3.	Tak	T1bNo
4.	Tak	T1bNo
5.	Nie	T1cNo
6.	Tak	T1bNo
7.	Tak	T2No
8.	Nie, DCIS, FEA	T1cN1a
9.	Tak	T1bNo
10.	Nie, DCIS	T1cNo
11.	Tak, po chemioterapii	T3No
12.	Tak, dwa ogniska	T1bNo
13.	Tak	T1cNo
14.	Tak	T2No
15.	Tak	T1bNo
16.	Tak	T1cNo
17.	Tak	T1bNo
18.	Tak	T1No
19.	Tak	T1cNo
20.	Tak	T1bNo
21.	Tak	T1bNo
22.	Tak	T1cNo
23.	Tak	T2No

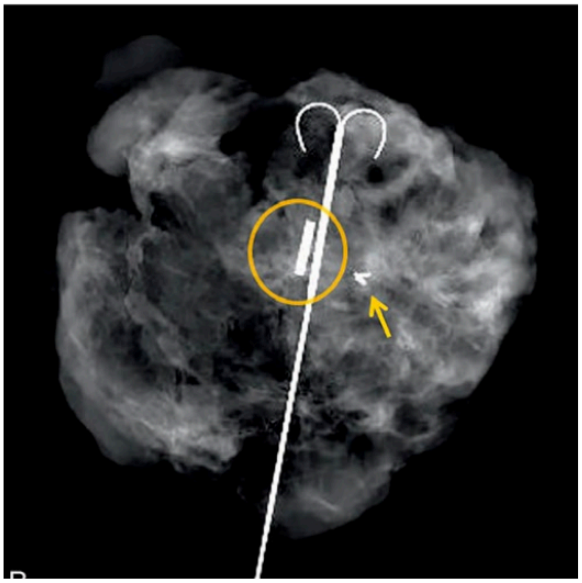
Tab. II.

KOLEJNY NUMER	WIELKOŚĆ GUZA (CM)	WIELKOŚĆ PREPARATU (CM)	STOSUNEK OBJĘTOŚCI GUZA DO PREPARATU %
1,	1,2 × 1 × 1,3	4 × 4,5 × 2,5	1,8
2,	0,6 × 0,5 × 0,6	5,5 × 4,5 × 4,5	0,08
3,	1,1 × 0,9 × 0,9	7 × 4 × 3	0,55
4,	0,7 × 0,8 × 0,8	5,5 × 3,5 × 6,2	0,19
5,	1,5 × 1,3 × 1	9,5 × 7 × 3	0,51
6,	0,7 × 0,6 × 0,8	4 × 3,5 × 4	0,32
7,	1 × 1,8 × 4,5	11,5 × 7,5 × 2,5	1,9
8,	2 × 2,2 × 1,6	2,3 × 5 × 5	6,4
9,	0,7	8,5 × 3 × 8,5	0,08
10,	1,6 × 1,1 × 0,8	2 × 6 × 6,5	0,95
11,		8,5 × 9 × 3	
12,	0,5 × 0,6		
0,8	8 × 6 × 5	0,05	
13,	1,5 × 1 × 1,5	8,5 × 6 × 3	0,77
14,	3 × 2,3 × 3	9 × 12 × 4,5	2,2
15,	0,7	4,5 × 5 × 2,5	0,32
16,	1,2 × 1,1 × 0,9	2 × 6,5 × 4,5	1,07
17,	0,6	12 × 7 × 2,5	0,05
18,	1,2 × 1,2 × 1,5	3,5 × 5,5 × 2,5	2,3
19,	1,5 × 1 × 1,5	8,5 × 6 × 3,5	0,66
20,	0,8 × 1 × 1,2	8 × 6,5 × 3,5	0,27
21,	1,8 × 2,2 × 2,5	7,5 × 5 × 3	4,6
22,	1,5 × 1 × 1	4 × 4,5 × 2	2,2
23,	2 × 0,9 × 2,3	7 × 2,5 × 5	2,4
Mean 1–23	1,35		
Mean 1–12	1,17		
Mean 13–23	1,53		

wyciętego preparatu z kotwicą) (Ryc. 1.). Następnie pacjent jest przekazywany na blok operacyjny, gdzie chirurg dokonuje wycięcia oznaczonego miejsca. Obowiązujące jest oznaczenie granic preparatu w sposób umożliwiający lokalizację przestrzenną (najczęściej nitkami albo klipsami) [4]. Granice loży po usuniętym guzie również oznacza się klipsami, aby precyzyjnie zaplanować radioterapię ze zwiększoną dawką na okolicę loży.

Wykorzystanie metody igłowej do lokalizacji zmian niepalpacyjnych ma jednak wady. Konieczność precyzyjnego wprowadzenia igły wymusza odpowiednią organizację pracy w szpitalu i zaangażowanie dodatkowego personelu (chirurg dostosowuje się do radiologa wprowadzającego igłę) [5–7]. Ze względów technicznych (najlepszy obraz USG powstaje przy kącie odbicia fali bliskiej 90°) drut wprowadza się w pewnej odległości od zmiany. Powoduje to konieczność wycięcia dodatkowych tkanek wokół wprowadzonej kotwicy. Metoda igłowa utrudnia zastosowanie technik onkoplastycznych (miejsce wkłucia igły nie odpowiada planowanym cięciom skórnym) i może niweczyć efekt estetyczny. Drut wystaje ze skóry pacjenta, więc może się przesunąć, co jest istotnym problemem, zwłaszcza jeżeli ze względów logistycznych pacjent oczekuje dłuższy czas na operację. W badaniach obecność pozytywnych marginesów dla tej metody stwierdzano w zakresie od 20 do nawet 70% [8]. Dodatkowym, negatywnym aspektem jest dyskomfort i doznania bólowe u operowanej chorej. Mimo tych wad lokalizacja igłowa w wielu instytucjach pozostaje podstawową techniką z powodu niskiego kosztu i łatwej dostępności.

Naturalnym sposobem poszukiwania nowych metod lokalizacyjnych było zastosowanie radioizotopu, co było konsekwencją licznych doświadczeń w biopsji węzła wartowniczego, gdzie metoda radiofarmaceutyku jest rutynowo stosowana. Przed operacją, jednocześnie z podaniem radioizotopu do oznaczenia węzła wartowniczego, radiolog umieszcza radioaktywny znacznik w miejscu podejrzanej zmiany w piersi. Wyróżnia się dwie odmiany tego sposobu oznaczania – można używać znaczników stałych (metoda RSL) albo płynnej zawiesiny radiokoloidu (metoda ROLL) (Ryc. 2.). W pierwszej używa się do oznaczenia zmiany znaczników tytanu z radioaktywnym izotopem jodu I-125, wprowadzanych również pod kontrolą badania obrazowego – najczęściej USG. W ROLL podaje się natomiast koloid albuminy znakowanej Tc-99m (Ryc. 3.).



Ryc. 1. Porównanie lokalizacji guza przy użyciu kotwiczki i znacznika.

Następnie, w trakcie operacji, za pomocą gamma kamery wycina się miejsce w piersi wykazujące największą radioaktywność. Prawidłowość lokalizacji potwierdza brak promieniowania z pozostawionych tkanek piersi.

Metody te są pozbawione wielu wad oznaczania zmiany za pomocą kotwicy, przede wszystkim ograniczając ryzyko przypadkowego przemieszczenia drutu. Zarówno Tc-99m, jak i I-125 może zostać wprowadzony do guza wcześniej niż w dniu operacji. Udowodniono, że metody z zastosowaniem radioizotopu powodują mniej bólu i większą całkowitą wygodę dla pacjentów [9]. Niemniej stosowanie tych znaczników wymaga ścisłego reżimu związanego z ochroną przed promieniowaniem jonizującym, co jest głównym ograniczeniem w stosowaniu wspomnianych metod w warunkach szpitalnych. RSL ma przewagę nad ROLL pod względem możliwości uwidocznienia znacznika w mammografii albo w ultrasonografii (widoczny metalowy klips oprócz użycia gamma kamery) i poprawy w logistyce planowania operacji z powodu dłuższego okresu półtrwania I-125 (60 dni), w porównaniu do radioizotopu Tc-99m, który wymaga podania do guza maksymalnie 24 godzin przed zabiegiem chirurgicznym [3]. To minus ze względu na konieczność odzyskania znacznika w preparacie pooperacyjnym, a następnie jego odpowiedniej utylizacji. W badaniach częstość marginesów wolnych od nowotworu po wycięciu guza waha się od 73% do 92,8% w metodzie RSL, w porównaniu do 54 do 87% z WL i 89,1% z ROLL [4, 10–12]. Langhans i wsp. w swojej pracy, obejmującej analizę 390 przypadków pacjentek, zakwalifikowanych do RSL i WL, zauważyli znacznie większą liczbę dodatnich marginesów w przypadku obecności DCIS poza obszarem raka inwazyjnego [4]. Angarita i wsp. w dużym badaniu (747 pacjentek poddanych procedurze WL i 577 RSL) wykazali, że w przypadku metod radioaktywnych objętość wyciętych tkanek jest mniejsza, przy zachowaniu doszczętności onkologicznej [2]. W grupie pacjentek operowanych przez Horwooda i wsp. czas trwania zabiegu dla metody RSL był znacząco dłuższy (104 min vs. 82 min) [13]. Autorzy tłumaczą tę różnicę krzywą uczenia. Według Tran i wsp., przy porównywalnym niskim odsetku dodatnich marginesów (odpowiednio 3% RSL i 2,8% WL), RSL znacząco ułatwia zastosowanie technik onkoplastycznych [14].

Ryc. 2. Znacznik używany w technice ROLL.

Ryc. 3. Metoda ROLL – podawanie znacznika.

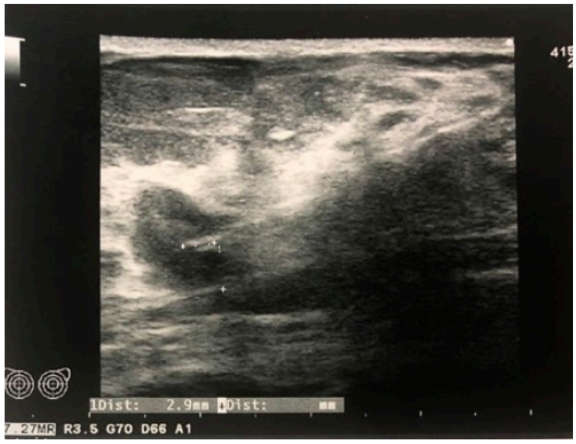
Obecnie wprowadzono dwie nowe technologie, które nie wykorzystują radioizotopu do oznaczania niepalpacyjnych zmian w piersi [15]. SCOUT SAVI (Cianna Medical, Viejo Aliso, Kalifornia) używa specjalnego znacznika, który służy jako reflektor odbijający fale z zakresu promieniowania podczerwonego. Fala odbita jest rejestrowana w odbiorniku. Reflektor wielkości 12 mm jest przezskórnie umieszczony pod kontrolą obrazową (ultrasonograficzną albo mammograficzną) do 7 dni przed operacją. Mango i wsp. w pilotażowej pracy uzyskali w grupie 13 pacjentów 100% doszczętności resekcji w zakresie wolnych marginesów [16]. W pierwszych publikacjach opisujących stosowanie metody SCOUT SAVI (SSR) częstość reoperacji sięga od 0% do 18,5%. Wadą techniki jest ograniczenie głębokości umieszczenia znacznika do 45 mm ze względu na techniczną możliwość penetracji fali promieniowania podczerwonego – grozi to ryzykiem niewykrycia reflektora po wprowadzeniu (2,0– 2,5%) [16, 17].

Magseed (Endomag, Austin, TX) jest magnetycznym metalicznym markerem o wielkości 1 × 5 mm (Ryc. 4.), który jest umieszczony w sterylnej igle wielkości 18G i wprowadzony do zmiany pod kontrolą mammografii albo ultrasonografii nawet do 30 dni przed operacją (zgodnie z rejestracją produktu). Procedura jest wykonywana w znieczuleniu miejscowym (Ryc. 5.). Natychmiast po umieszczeniu znacznika można potwierdzić prawidłowe wprowadzenie badaniem

Ryc. 4. Znacznik magnetyczny Magseed.

Ryc. 5. Zakładanie znacznika Magseed pod kontrolą USG.

obrazowym (nośnik jest echogeniczny w USG i jednocześnie wyraźnie widoczny w obrazie mammograficznym) (Ryc. 6.). Ponadto znacznik jest wykrywalny w trakcie używania sondy Sentimag (Ryc. 7.) w ten sam sposób, jak przy użyciu wskaźnika magnetycznego Magtrace w biopsji węzła wartowniczego. Można go zlokalizować z dowolnego kierunku, bez względu na orientację znacznika. Sonda Sentimag wytwarza zmienne pole magnetyczne, które przejściowo magnetyzuje cząstki tlenku żelaza zawarte w Magseed. Sonda prezentuje wartość liczbową i wytwarza sygnał akustyczny, który jest powiązany z siłą pola magnetycznego i zależy od odległości znacznika umieszczonego w guzie od sondy detektora. Można oznaczać więcej zmian jednocześnie pod warunkiem, że znaczniki znajdują się w odległości większej niż 10–20 mm od siebie nawzajem. Znacznik jest cylindryczny, gładki, nie ma żadnych ruchomych części i nie może zostać uszkodzony w trakcie zakładania. Główną zaletą Magseed i SCOUT SAVI jest brak radioaktywności, więc nie wymagają one przestrzegania ograniczeń związanych z przepisami prawa jądrowego i bezpieczeństwem pacjenta i otoczenia.



Ryc. 6. Obraz USG w trakcie zakładania znacznika Magseed.

Ryc. 7. Widok sondy Sentimag.

Niektórzy autorzy sugerują nawet, że użycie znacznika magnetycznego może być preferowaną techniką lokalizacyjną w ośrodkach nieposiadających centrów medycyny nuklearnej [18]. W badaniu porównawczym na modelu zwierzęcym nie wykazano różnic w dokładności identyfikacji i czasie trwania procedury względem metod wykorzystujących gamma kamerę [19]. Srour i wsp., porównując w badanej grupie 293 pacjentki, nie stwierdzili różnic między kohortami WL, RSL i SSR w odniesieniu do częstości dodatnich marginesów, objętości preparatów ani powikłań przez 30 dni [20].

Od czasu zaaprobowania znacznika Magseed przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w 2016 r. pojawiają się doniesienia z wielu ośrodków na całym świecie dotyczące jego stosowania. W publikowanych pracach autorzy podkreślają porównywalną z innymi technikami skuteczność onkologiczną i stosunkowo prostą implementację tej techniki w nowych ośrodkach [21]. Skuteczność znalezienia

znaczników w trakcie operacji sięga 100% [22, 23]. Zacharioudakis w swoim artykule, porównując technikę Magseed z lokalizacją igłową, podkreśla różnicę w kierunku zmniejszenia objętości i masy preparatu po zastosowaniu lokalizacji magnetycznej, jednak bez istotności statystycznej [24]. W doświadczeniach własnych zastosowania metody z użyciem znacznika Magseed (od lipca 2019 r. do lutego 2020 r. oznaczyliśmy 23 pacjentki) wykazaliśmy dużą zgodność śródoperacyjnego obrazu USG z lokalizacją przy użyciu sondy Sentimag. Nie stwierdziliśmy przypadków przemieszczenia znacznika, opisywanego w pojedynczych przypadkach w innych doniesieniach [22]. Magseed w naszym ośrodku był umieszczany w dniu poprzedzającym operację lub w dniu operacji. W pracy Žatecký i wsp. średni okres od umieszczenia znacznika do zabiegu wynosił 9,5 dnia [22]. Podobnie kilkudniowy odstęp czasowy od wprowadzenia znacznika podaje McCamley (mediana 7 dni), choć w pojedynczych przypadkach ten okres znacznie się wydłużał [18]. Fung i wsp. podają w 9 przypadkach implantację od 6 do 56 dni przed zabiegiem bez migracji znacznika [25]. Najdłuższy odstęp czasowy, jaki opisywano w literaturze, to 183 dni, co znacznie przekracza czas sugerowany w charakterystyce produktu (30 dni) [18]. Według chirurgów wykonujących tę procedurę jest ona łatwa do nauczenia i bardzo precyzyjnie lokalizuje oznaczoną zmianę. Podobne wnioski, dotyczące krótkiej krzywej uczenia nowej techniki, przedstawiają też inni autorzy [22, 23]. Singh podaje, że prawie wszystkie znaczniki zostały umieszczone przez radiologa za pierwszym razem; również użycie sondy Sentimag przez chirurga nie wpływało istotnie na czas operacji w trakcie krzywej uczenia [23]. Sygnał z sondy nie jest odbierany już w odległości 1–2 cm od miejsca położenia znacznika. Z ogromną pewnością potwierdza też obecność źródła sygnału magnetycznego w materiale pobranym do badania histopatologicznego. W publikowanych pracach podkreśla się precyzję w lokalizacji zmian przy użyciu Magseed – Singh umieścił 100% znaczników w odległości poniżej 1 cm do zmiany, a w doniesieniu McCamley 90% znajdowało się nie dalej niż 5 mm [18, 23]. Podczas operacji naszych pacjentek nie mieliśmy trudności z przezskórną lokalizacją Magseed w piersi – sonda Sentimag w 100% odbierała sygnał przed wykonaniem nacięcia skóry, nawet w zmianach położonych przy powięzi mięśnia piersiowego. Podawana przez producenta głębokość umieszczenia znacznika wynosi 30 mm. Jednak Hayes w swoim artykule określa ją jako 4 cm, a u Žatecký i wsp. maksymalna głębokość wprowadzenia znacznika wynosiła 50 mm [22, 26]. Nieco więcej problemów sprawia właściwa interpretacja sygnału w przypadku lokalizacji guza w górnym zewnętrznym kwadrancie piersi i jednoczesnego użycia metody magnetycznej do oznaczenia węzła wartowniczego. Sytuacja taka wymaga zastosowania odpowiedniej modyfikacji – podania płynnego znacznika do identyfikacji wartowniczych węzłów chłonnych w inne miejsce, w odpowiedniej odległości od guza. Jako potencjalne utrudnienie autorzy z Czech podają konieczność częstej rekalibracji sondy Sentimag [22]. Jednak w naszych doświadczeniach nie wpływało to istotnie na przebieg operacji – sygnał metalowego znacznika jest odbierany znacznie silniej niż płynna zawiesina paramagnetyku, używana do oznaczania SLNB (ang. *Sentinel Lymph Node Biopsy*).

Całkowicie nową metodą jest wykorzystanie do przedoperacyjnego oznaczania wszczepialnego chipa, emitującego fale o częstotliwości radiowej, wykrywanego za pomocą specjalnej sondy. Do 2019 r. opublikowano dane o 121 przypadkach zastosowania tej metody na świecie [27]. Opatentowana metoda stosuje urządzenie amerykańskiej firmy Faxitron (Hologic, Inc., Marlborough, MA, USA) LOCalizer™ chip. Sposób wprowadzenia jest podobny do wcześniej opisanych metod – znacznik wprowadza się do zmiany pod kontrolą techniki obrazowej, tj. USG, mammografia. Różnica polega na wielkości emitora fal – chip ma wielkość 2 mm × 10,6 mm, czyli jest mniej więcej dwa razy większy niż klipsy stosowane w innych metodach. Oznacza to, że wprowadzanie chipu jest trudniejsze i z nieco większym dyskomfortem dla pacjenta, jeśli piersi są głównie gruczołowe (typ 3. i 4. według systemu oceny radiologicznej gęstości piersi wg ACR – ang. *American College of Radiologists*). Z tego powodu nie nadaje się do oznaczenia małych zmian (poniżej 5 mm wielkości), natomiast sprawdza się w dużych ogniskach zwapnień w przypadku DCIS. Mogłoby być również pomocne przy planowaniu cięć chirurgicznych podczas mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją u chorych z niepalpacyjnymi rakami. Zaletą jest też łatwość uwidocznienia chipa w usuniętym preparacie, gdyż jest on widoczny nawet bez stosowania metod obrazowych [28–31].

PODSUMOWANIE

Metoda lokalizacji zmian niepalpacyjnych w gruczole piersiowym z wykorzystaniem magnetycznego znacznika Magseed jest prosta w zastosowaniu, a wysoki wskaźnik detekcji bezpośrednio przekłada się na ograniczenie odsetka zabiegów nieradykalnych w przypadku leczenia oszczędzającego. Jej dodatkową zaletą jest wykorzystanie sprzętu używanego rutynowo do biopsji węzła wartowniczego.

PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów, Nowotwory złośliwe w Polsce 2019. http://onkologia.org.pl (23.07.2022).
2. Angarita F.A., Acuna S.A., Down N. et al.: Comparison of Radioactive Seed Localized Excision and Wire Localized Excision of Breast Lesions: A Community Hospital's Experience. Clin Breast Cancer., 2019; 19: e364–e369.
3. Harvey J.R., Lim Y., Murphy J. et al.: Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multi-centre, open-label cohort study. Breast Cancer Res. Treat., 2018; 169(3): 531–536.
4. Langhans L., Tvedskov T.F., Klausen T.L. et al.: Radioactive Seed Localization or Wire-guided Localization of Nonpalpable Invasive and In Situ Breast Cancer. A Randomized, Multicenter, Open-label Trial. Ann. Surg., 2017; 266(1): 29–35.
5. Ahmed M., Rubio I.T., Klaase J.M., Douek M.: Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol., 2015; 12(11): 645–663.
6. Goudreau S.H., Joseph J.P., Seiler S.J.: Preoperative Radioactive Seed Localization for Nonpalpable Breast Lesions: Technique, Pitfalls, and Solutions. Radiographics., 2015; 35(5): 1319–34.
7. Pouw B., de Wit-van der Veen L.J., Stokkel M.P.M. et al.: Heading toward radioactive seed localization in non-palpable breast cancer surgery? A meta-analysis. J. Surg. Oncol., 2015; 111(2): 185–191.
8. Besic N., Zgajnar J., Hocevar M. et al.: Breast biopsy with wire localization: Factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. Eur. Radiol., 2002; 12: 2684–2689.
9. Bloomquist E.V., Ajkay N., Patil S. et al.: A Randomized Prospective Comparison of Patient-Assessed Satisfaction and Clinical Outcomes with Radioactive Seed Localization versus Wire Localization. Breast J., 2016; 22(2): 151–157.
10. Zhang Y., Seely J., Cordeiro E. et al.: Radioactive Seed Localization Versus Wire-Guided Localization for Nonpalpable Breast Cancer: A Cost and Operating Room Efficiency Analysis. Ann. Surg. Oncol., 2017; 24(12): 3567–3573.
11. Theunissen C.I.J.M., Rust E.A.Z., Edens M.A. et al.: Radioactive seed localization is the preferred technique in nonpalpable breast cancer compared with wire-guided localization and radioguided occult lesion localization. Nucl. Med. Commun., 2017; 38(5): 396–401.

12. van der Noordaa M.E.M., Pengel K.E., Groen E. et al.: The use of radioactive iodine-125 seed localization in patients with non-palpable breast cancer: A comparison with the radioguided occult lesion localization with 99m technetium. Eur. J. Surg. Oncol., 2015; 41(4): 553–558.
13. Horwood C.R., Grignol V., Lahey S. et al.: Radioactive seed vs wire localization for nonpalpable breast lesions: A single institution review. Breast J., 2019; 25: 282–285.
14. Tran V.T., David J., Patocskai E. et al.: Comparative Evaluation of Iodine-125 Radioactive Seed Localization and Wire Localization for Resection of Breast Lesions. Can Assoc Radiol J., 2017; 68: 447–455.
15. Jeffries D., Dossett L., Jorns J.: Localization for Breast Surgery: The Next Generation. Arch Pathol Lab Med., 2017; 141: 1324–1329.
16. Mango V., Ha R., Gomberawalla A., Wynn R., Feldman S.: Evaluation of the SAVI SCOUT Surgical Guidance System for Localization and Excision of Nonpalpable Breast Lesions: A Feasibility Study. AJR. Am. J. Roentgenol., 2016; 207(4): 69–72.
17. Cox C.E., Russell S., Prowler V. et al.: A Prospective, Single Arm, Multi-site, Clinical Evaluation of a Nonradioactive Surgical Guidance Technology for the Location of Nonpalpable Breast Lesions during Excision. Ann. Surg. Oncol., 2016; 23(10): 3168–3174.
18. McCamley Ch., Ruyssers N., To H. et al.: Multicentre evaluation of magnetic technology for localisation of non-palpable breast lesions and targeted axillary nodes. ANZ J Surg., 2021; 91: 2411–2417.
19. Aydogan T., Sezgin E., Ilvan S. et al.: Comparison of Radio-guided Occult Lesion Localization (ROLL) and Magnetic Occult Lesion Localization (MOLL) for Non-palpable Lesions: A Phantom Model Study. Clin Breast Cancer., 2020; 20(1): e9–e13.
20. Srour M.K., Kim S., Amersi F., Giuliano A.E., Chung A.: Comparison of wire localization, radioactive seed, and Savi scout® radar for management of surgical breast disease. Breast J., 2020; 26(3): 406–413.
21. Hersi A., Eriksson S., Ramos J. et al.: A combined, totally magnetic technique with a magnetic marker for non-palpable tumour localization and superparamagnetic iron oxide nanoparticles for sentinel lymph node detection in breast cancer surgery. Eur J Surg Oncol., 2019; 45: 544–549.
22. Žatecký J., Kubala O., Coufal O. et al.: Magnetic Seed (Magseed) Localisation in Breast Cancer Surgery: A Multicentre Clinical Trial. Breast Care (Basel), 2021; 16: 383–388.
23. Thekkinkattil D., Kaushik M., Hoosein M.M. et al.: A prospective, single-arm, multicentre clinical evaluation of a new localisation technique using non-radioactive Magseeds for surgery of clinically occult breast lesions. Clin Radiol., 2019; 74: 974.e7–974.e11.
24. Zacharioudakis K., Down S., Bholah Z. et al.: Is the future magnetic? Magseed localisation for non-palpable breast cancer. A multi-centre non-randomised control study. Eur J Surg Oncol., 2019; 45: 2016–2021.
25. Fung W.Y., Wong T., Yu E.L.M. et al.: Safety and efficacy of magnetic seed localisation of non-palpable breast lesions: pilot study in a Chinese population. Hong Kong Med J., 2020; 26: 500–509.
26. Hayes M.K.: Update on preoperative breast localization. Radiol Clin North Am., 2017; 55: 591–603.
27. Malter W., Holtschmidt J., Thangarajah F. et al.: First Reported Use of the Faxitron LOCalizer™ Radiofrequency Identification (RFID) System in Europe – Feasibility Trial, Surgical Guide and Review for Non-palpable Breast Lesions. In Vivo., 2019; 33: 1559–1564.
28. King T., Borgen P.: Biopsja piersi z lokalizacją igłową. In: Atlas chirurgii piersi, ed. T.A. King, P.I. Borgen. MediPage, Warszawa 2006, 11–23.
29. Manca G., Mazzarri S., Rubello D. et al.: Radioguided Occult Lesion Localization: Technical Procedures and Clinical Applications. Clin Nucl Med., 2017; 42: e498–e503.
30. Kalambo M., Parikh J.: Implementing the SAVI SCOUT System in Community Radiology Practice. J Am Coll Radiol., 2017; 14: 1234–1238.
31. Nicolae A., Dillon J., Semple M., Look Hong N., Ravi A.: Evaluation of a Ferromagnetic Marker Technology for Intraoperative Localization of Nonpalpable Breast Lesions. AJR Am J Roentgenol., 2019; 212: 727–733.

Spis treści: https://ppch.pl/resources/html/articlesList?issueId=0 Tabele: 2 Ryciny: 7 Piśmiennictwo: 31

Prawa autorskie: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

The content of the journal „Polish Journal of Surgery" is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.

This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode

Autor do korespondencji: Thomas Wow; Department of General Surgery and Surgical Oncology, Karol Marcinkowski University Hospital, Zielona Góra, Poland; Zyty Street 26, 65-046 Zielona Góra, Poland; E-mail: doctor.thomaswow@gmail.com

Cytowanie pracy: Cieciorowski M., Wow T., Ciesla S., Kolacinska-Wow A., Murawa D.: Evaluation of Magseed marker in location of non-palpable breast lesions; Pol Przegl Chir 2023; 95 (4): 1–7; DOI: 10.5604/01.3001.0016.0664

INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective analysis of treatment, including access to breast reconstructions, of breast cancer patients – war refugees from Ukraine in Poland – the experience of a single tertiary care institution

Authors' Contribution:
A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

Thomas Wow[1ABCD], Dawid Murawa[1AD], Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz[2D], Jacek Burzyński[3C], Aleksandra Ryk[3C], Agnieszka Kolacinska-Wow[2,4ABD]

[1]Department of General Surgery and Surgical Oncology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Zielona Gora, Poland
[2]Department of Surgical Oncology, Breast Cancer Unit, Cancer Center, Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland
[3]Department of Biostatistics and Translational Medicine, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
[4]Department of Oncological Physiotherapy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Article history: Received: 30.12.2022 Accepted: 03.03.2023 Published: 15.03.2023

ABSTRACT:

Introduction: Following the Russian invasion, more than 3600000 refugees have fled Ukraine and settled down in Poland; this group includes a growing number of breast cancer patients whose treatment had been started in Ukraine and hence required urgent therapy in Poland.

Aim: The aim of the study was to analyze the treatment of breast cancer patients from Ukraine, who entered Poland as war refugees – the experience of a single tertiary care institution.

Material and methods: The treatment of 25 consecutive breast cancer patients, war refugees from Ukraine was reviewed retrospectively.

Results: Patients were treated according to subtype and staging, e.g. surgery, endocrine, anti-HER2 therapy, chemotherapy, radiotherapy. 7 patients received an immediate implant, mesh-based breast reconstruction. In 2 cases, the patients refused breast reconstruction.

Conclusions: Nearly 5.5 million refugees across Europe who have fled the combat zones in Ukraine; of these, the vast majority sought shelter in Poland, and many of whom are women. It is expected that breast cancer mortality rates may rise and progress in oncology may slow as the war in Ukraine disrupts routine patient care, clinical trials and research. Hence, support from neighboring countries is mandatory.

KEYWORDS: breast cancer, war refugees

ABBREVIATIONS

WHO – World Health Organization

INTRODUCTION

World Health Organization (WHO), GLOBOCAN and National Cancer Registry data published in March 2021 indicate the incidence of breast cancer among women in Ukraine to be 12824 (does not include cases of Donetsk and Luhansk oblast, Crimea and Sevastopol city) with a total mortality of 4998 in the year 2020 [1–3]. Following the Russian invasion, more than 3600000 refugees have fled Ukraine and settled down in Poland; this group includes a growing number of breast cancer patients whose treatment had been started in Ukraine and hence required urgent therapy in Poland [2]. Fortunately, the Polish government, Ministry of Health and Polish Society of Surgical Oncology, as well as various Cancer Institutes and Centers, individual doctors and Patient Advocates, were able to provide comprehensive care for these patients, who were doubly aggrieved by disease and war.

AIM

The aim of the study was to analyze the treatment of breast cancer patients from Ukraine, who entered Poland as war refugees - the experience of a single tertiary care institution.

METHODS

The treatment of 25 consecutive breast cancer patients, war refugees from Ukraine was reviewed retrospectively. All patients were treated in the Breast Cancer Unit, Cancer Center, Copernicus Memorial Hospital in Lodz, Poland between 1st March and 10th June 2022.

RESULTS

The studied group were aged between 32 and 70, median 55 years. In total, 19 patients were diagnosed or started therapy in Ukraine, 7 patients were diagnosed in Poland. TNM staging, grading and breast cancer subtypes are shown in Tab. I. The patients started

Tab. I. TNM staging, grading and subtypes of breast cancer patients, war refugees from Ukraine.

VARIABLE	N	%
T (N=23, N=2 patients no data*)		
1	11	44%
2	6	24%
2m	2	8%
3	3	12%
4	1	4%
N (N=23, N=2 patients no data*)		
0	11	44%
1	6	24%
2	3	12%
3	2	8%
x	1	4%
M (N=23, N=2 patients no data*)		
0	20	80%
1	3	12%
G (N=20, N=5 patients no data*)		
1	2	8%
2	6	24%
3	12	48%
Cancer subtype (N=23, N=2 patients no data*)		
Luminal A	4	16%
Luminal B HER2-	6	24%
Luminal B HER2+	6	24%
Non luminal HER2+	2	8%
Triple negative	5	20%

* data lost due to war, medical records left in Kyiv and Kharkiv.

Tab. II. Characteristics of locoregional treatment of breast cancer patients, war refugees from Ukraine.

VARIABLE		N	%
Breast surgery (N=25)			
No breast surgery		2	8%
Breast conserving surgery (BCS) in	**Poland**	**2**	**8%**
	Ukraine	**5**	**20%**
Nipple-sparing mastectomy with immediate implant, mesh-based breast reconstruction (NSM) in Poland		5	20%
Skin-reducing mastectomy with immediate implant, mesh-based breast reconstruction (SRM) in Poland		2	8%
Mastectomy in	**Poland**	**3**	**12%**
	Ukraine	**5**	**20%**
Toilet mastectomy in Poland		1	4%
MDT decision after neoadjuvant chemotherapy		5	20%
Axillary surgery (N=24, N=1 patient no data)**			
No axillary surgery		3	12%
Sentinel node biopsy SNB in Poland		6	24%
Axillary lymph node dissection ALND in	**Poland**	**4**	**16%**
	Ukraine	**6**	**24%**
MDT decision after neoadjuvant chemotherapy		5	20%
Radiotherapy (N=24, N=1 patient no data)**			
No radiotherapy		8	32%
Treated in	**Poland**	**7**	**28%**
	Ukraine	**3**	**12%**
MDT decision after neoadjuvant chemotherapy		5	20%
Palliative		1	4%

MDT – multidisciplinary team

treatment after arrival to Lodz, Poland within 3 and 14 days, median 7 days. Their systemic and locoregional treatment characteristics are presented in Tab. II and Tab. III.

In 2 patients, discrepancies in receptor status were observed between the Ukraine and Poland diagnoses, *viz.* ER-positive in Ukraine and ER-negative in Poland, and HER2-positive versus HER2--negative. 7 patients received an immediate implant, mesh-based breast reconstruction. 2 patients refused breast reconstruction.

As many as 7 of 25 patients received palliative therapy; hence, they were not candidates for any surgery.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Since the beginning of the Russia-Ukraine war on February 24, 2022, Ukraine has experienced a health and humanitarian crisis. The UN Refugee Agency has recorded nearly 5.5 million refugees across Europe who have fled the combat zones in Ukraine; of these, the vast majority sought shelter in Poland, and many of whom are women [4].

The present study shows the experience of a single tertiary care institution in the therapy of 25 breast cancer patients who arrived from Ukraine to Poland as war refugees. All patients were treated without delay and free of charge. A Ukrainian-Polish interpreter was employed immediately in order to improve communication between Ukrainian patients and Polish doctors; indeed, the patients reported no difficulties in communicating with the medical staff in their medical history. The breast cancer patients also received psychological support following their experience with both cancer and the war.

It has been noted that the war in Ukraine has created challenges for the cancer care system in Poland, particularly those associated with the rapid increase in the number of patients [5]. In addition, many cases were characterized by loss of documentation (receptors and TNM classification), interrupted treatment (endocrine, anti-HER2, chemotherapy) and canceled surgery. In case of insufficient and lost documentation, we repeated the examination in Poland. In case of interrupted or canceled treatment in Ukraine, we continued this in Poland.

In some cases, discrepancies in receptor status were observed between the Ukraine and Poland diagnoses. Such differences could have a significant impact on treatment choice.

In 7 patients we performed immediate implant, mesh-based breast reconstruction covered by Polish health insurance, free of charge. Before the war, these patients were offered paid breast reconstruction in hospitals in Ukraine – not covered by health insurance.

Some patients refused breast reconstruction in Poland, electing for more simplistic surgery, i.e. mastectomy without breast reconstruction, that allowed them to return to work as soon as possible due to extreme poverty.

Comparing the clinical characteristics of Ukrainian patients with Polish counterparts, we have noted more advanced nodal disease in the former group.

It is expected that breast cancer mortality rates may rise and progress in oncology may slow as the war in Ukraine disrupts routine patient care, clinical trials and research. Hence, support from neighboring countries is mandatory [6].

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Mr Edward Lowczowski, Foreign Language Center, Medical University of Lodz, for linguistic comments that greatly improved the manuscript.

STATEMENT OF ETHICS

Ethics approval was not required, due to retrospective analysis and standard treatment of patients.

The appropriate participants' informed consent in compliance with the Helsinki Declaration was used.

The research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Tab. III. Characteristics of systemic treatment of breast cancer patients, war refugees from Ukraine.

VARIABLE	N	%
Anti-HER2 treatment (N=24, N=1 patient no data)**		
0	17	68%
Treated in Poland	5	20%
Treated in Ukraine, continued in Poland	2	8%
Endocrine treatment – tamoxifen, letrozole, LHRH analogue (N=24, N=1 patient no data)**		
0	9	36%
Treated in Poland	9	36%
Treated in Ukraine, continued in Poland	4	16%
Treated in Ukraine	1	4%
MDT decision after neoadjuvant chemotherapy	1	4%
Neoadjuvant chemotherapy (N=24, N=1 patient no data)**		
0	11	44%
Treated in Poland	5	20%
Treated in Ukraine, continued in Poland	3	12%
Treated in Ukraine	5	20%
Adjuvant chemotherapy (N=24, N=1 patient no data)**		
0	18	72%
Treated in Poland	1	4%
Treated in Ukraine, continued in Poland	2	8%
MDT decision after neoadjuvant chemotherapy	3	12%
Palliative chemotherapy (N=24, N=1 patient no data)**		
0	17	68%
Treated in Poland	5	20%
Treated in Ukraine, continued in Poland	2	8%

** data lost due to war, medical records left in Ukraine. MDT – multidisciplinary team. 0 – no such therapy

REFERENCES

1. WHO, Breast Cancer. www.who.int (10.06.2022).
2. National Cancer Registry of Ukraine. www.ncru.inf.ua (20.06.2022).
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin., 2021; 71(3): 209–249.
4. Tessler I., Yehuda F.O., Gershman E. et al.: Ad-hoc medical mission for refugees in the Ukraine–Russia war: from vision to practice. The Lancet, 2022; 400(10347): 157–158.
5. Didkowska J.A., Baranska K., Wojciechowska U. et al.: War in Ukraine creates challenges for the cancer care system in Poland. The Lancet Oncol, 2022; 23(10): 1239–1240. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00384-9.
6. No authors listed. War in Ukraine Disrupts Trials, Cancer Care. Cancer Discov, 2022; 12(5): 1178. doi: 10.1158/2159-8290.CD-ND2022-0004.

Table of content: https://ppch.pl/resources/html/articlesList?issueId=0 Page of count: 4 Tables: 3 Figures: – References: 6

Copyright: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

The content of the journal „Polish Journal of Surgery" is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.

This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode

Corresponding author: Thomas Wow; Department of General Surgery and Surgical Oncology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Zielona Gora; Zyty street 26, 65-046, Zielona Gora, Poland; Phone: +48794353559; E-mail: doctor.thomaswow@gmail.com

Cite this article as: Wow T., Murawa D., Boguszewska-Byczkiewicz K., Burzynski J., Ryk A., Kolacinska-Wow A.: Retrospective analysis of treatment, including access to breast reconstructions, of breast cancer patients – war refugees from Ukraine in Poland – the experience of a single tertiary care institution; Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

7. Wnioski

Zastosowanie biomateriałów u pacjentek poddanych rekonstrukcji wyniosłości piersiowej:

1. Pacjentki poddane prepektoralnej rekonstrukcji wyniosłości piersiowej z użyciem implantu oraz siatki syntetycznej, długoterminowo, dwuetapowo-wchłanialnej, charakteryzował istotnie statystycznie: krótszy czas hospitalizacji, mniejsza częstość powikłań mniejszych, ale podobna częstość powikłań większych oraz wyższa subiektywna samoocena estetyczna w porównaniu z pacjentkami poddanymi rekonstrukcji subpektoralnej (praca 1)

2. Pacjentki- nosicielki mutacji, poddane mastektomii zmniejszającej ryzyko z jednoczasową rekonstrukcją wyniosłości piersiowej z użyciem implantu oraz siatki syntetycznej, długoterminowo, dwuetapowo-wchłanialnej, charakteryzował istotnie statystycznie: krótszy czas hospitalizacji oraz wyższa subiektywna samoocena estetyczna w porównaniu z chorymi na raka piersi, poddanymi mastektomii terapeutycznej z jednoczasową rekonstrukcją (praca 1)

3. U Pacjentek z otyłością, palących tytoń, poddanych mastektomii z redukcją skóry, terapeutycznej mastektomii oraz pooperacyjnej chemioterapii, stwierdzono wyższą częstość powikłań pooperacyjnych (praca 1).

4. Rekonstrukcja wyniosłości piersiowej z użyciem implantu oraz siatki syntetycznej, długoterminowo, dwuetapowo-wchłanialnej, jest bezpieczną i skuteczną metodą, związaną z niską częstością powikłań chirurgicznych oraz dobrym wynikiem estetycznym. Jednakże, konieczne są dalsze prospektywne, wieloośrodkowe badania z dłuższym okresem obserwacji, aby precyzyjnie ocenić korzyści tej techniki onkoplastyczno-rekonstrukcyjnej (praca 1)

5. Chore na raka piersi z Ukrainy, uchodźczynie wojenne, otrzymały wielodyscyplinarne, bezpłatne leczenie onkologiczne w Polsce, wraz z zabiegami operacyjnymi rekonstrukcji wyniosłości piersiowej z użyciem nowoczesnych biomateriałów. Chore te zgłaszały, iż w Ukrainie istnieje ograniczona dostępność do takich zabiegów rekonstrukcyjnych w ramach ubezpieczenia zdrowotnego (praca 3)

Zastosowanie biomateriałów u pacjentek poddanych zabiegom oszczędzającym onkoplastycznym:

6. Metoda lokalizacji zmian niepalpacyjnych w gruczole piersiowym z wykorzystaniem magnetycznego znacznika jest prosta w zastosowaniu, a wysoki wskaźnik detekcji bezpośrednio przekłada się na ograniczenie odsetka zabiegów nieradykalnych w przypadku zabiegów oszczędzających onkoplastycznych u chorych na raka piersi. Dodatkową zaletą metody jest wykorzystanie sprzętu używanego rutynowo do biopsji węzła wartowniczego (praca 2).

8. Załączniki

8a. Oświadczenia współautorów publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

8b. Opinia Komisji Bioetycznej

8c. Dorobek naukowy

8a. Oświadczenia współautorów publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Zielona Góra, 31.10.2022

dr hab. n. med. Dawid Murawa, prof. UZ
Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski
ul. Żyty 26
65-046 Zielona Góra

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, **Dawid Murawa. A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188

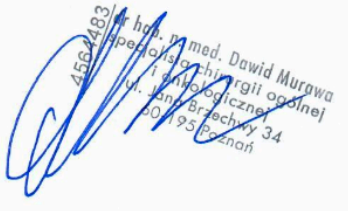
opracowaniu koncepcji pracy, opiece merytorycznej, zbieraniu danych klinicznych, korekcie pracy przed złożeniem do druku

2. Marcin Cieciorowski; Thomas Wow; Sławomir Cieśla; Agnieszka Kolacinska-Wow; **Dawid Murawa. Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.** Pol Przegl Chir 2023; 95 (4): 1–5; **DOI:** 10.5604/01.3001.0016.0664

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, opracowaniu danych kliniczno-patologicznych pacjentek, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądu piśmiennictwa, pisaniu manuskryptu

1. Thomas Wow, **Dawid Murawa,** Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, Agnieszka Kolacińska-Wow. **Retrospektywna analiza leczenia pacjentów z rakiem piersi z Ukrainy, uchodźców wojennych, w Polsce, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi**. Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

opracowaniu koncepcji pracy, opiece merytorycznej, korekcie pracy przed złożeniem do druku



Zielona Góra, 31.10.2022

dr n. med. Mateusz Wichtowski
Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski
ul. Żyty 26
65-046 Zielona Góra

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Agnieszka Kolacinska-Wow, **Mateusz Wichtowski,** Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

opiece merytorycznej, zbieraniu danych klinicznych, korekcie pracy przed złożeniem do druku

dr n. med. Mateusz Wichtowski
specjalista chirurgii onkologicznej
NPWZ 2080387

Łódź, 31.10.2022

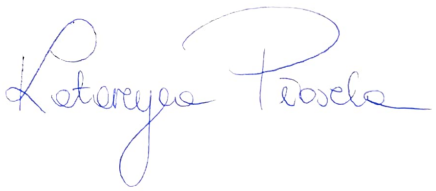
mgr Katarzyna Płoszka
Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kościuszki 4
92-215 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, **Katarzyna** Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, **Katarzyna Ploszka,** Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

wykonaniu analizy statystycznej oraz interpretacji uzyskanych wyników, korekcie pracy przed złożeniem do druku



Zielona Góra, 31.10.2022

dr n. med. Karolina Pieszko
Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski
ul. Żyty 26
65-046 Zielona Góra

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

korekcie pracy przed złożeniem do druku

Karolina Pieszko

Zielona Góra, 31.01.2023

lek. Marcin Cieciorowski
Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski
ul. Żyty 26
65-046 Zielona Góra

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. **Marcin Cieciorowski;** Thomas Wow; Sławomir Cieśla; Agnieszka Kolacinska-Wow; Dawid Murawa. **Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.**
   Polish Journal of Surgery 95(4):1-5. DOI:10.5604/01.3001.0016.0664.

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, opracowaniu danych kliniczno-patologicznych pacjentek, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądu piśmiennictwa, pisaniu manuskryptu

Cieciorowski

Zielona Góra, 31.01.2023

Dr n. med. Sławomir Cieśla
Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski
ul. Zyty 26
65-046 Zielona Góra

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Marcin Cieciorowski; Thomas Wow; **Sławomir Cieśla;** Agnieszka Kolacinska-Wow; Dawid Murawa. **Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.**
   Polish Journal of Surgery 95(4):1-5. DOI:10.5604/01.3001.0016.0664.

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, pisaniu manuskryptu

Łódź, 31.01.2023

Mgr Aleksandra Ryk
Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Mazowiecka 15
92-215 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

- Thomas Wow, Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, **Aleksandra Ryk,** Agnieszka Kolacińska-Wow. **Retrospektywna analiza leczenia pacjentów z rakiem piersi z Ukrainy, uchodźców wojennych, w Polsce, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi**. Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

wykonaniu analizy statystycznej oraz interpretacji uzyskanych wyników,

Aleksandra Ryk

Łódź, 31.01.2023

Jacek Burzyński
Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Mazowiecka 15
92-215 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, **Jacek Burzyński,** Aleksandra Ryk, Agnieszka Kolacińska-Wow. **Retrospektywna analiza leczenia pacjentów z rakiem piersi z Ukrainy, uchodźców wojennych, w Polsce, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi**. Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

wykonaniu analizy statystycznej oraz interpretacji uzyskanych wyników,

Łódź, 31.10.2022

lek. Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz
Breast Cancer Unit
Oddział Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Szpital im. Kopernika,
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, **Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz,** Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

zbieraniu danych klinicznych, korekcie pracy przed złożeniem do druku

2. Thomas Wow, Dawid Murawa, **Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz,** Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, Agnieszka Kolacińska-Wow. **Retrospektywna analiza leczenia pacjentów z rakiem piersi z Ukrainy, uchodźców wojennych, w Polsce, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi**. Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

korekcie pracy przed złożeniem do druku

Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz

Łódź, 31.10.2022

lek. Zuzanna Nowicka
Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kościuszki 4
92-215 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, **Zuzanna Nowicka,** Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

wykonaniu analizy statystycznej oraz interpretacji uzyskanych wyników, korekcie pracy przed złożeniem do druku

Łódź, 30.04.2023

lek. Thomas Wow
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. **Thomas Wow,** Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, opracowaniu danych kliniczno-patologicznych pacjentek, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądu piśmiennictwa, pisaniu manuskryptu, korekcie pracy przed złożeniem do druku

2. Marcin Cieciorowski; **Thomas Wow;** Sławomir Cieśla; Agnieszka Kolacinska-Wow; Dawid Murawa. **Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.** Pol Przegl Chir 2023; 95 (4): 1–5; **DOI:** 10.5604/01.3001.0016.0664

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, opracowaniu danych kliniczno-patologicznych pacjentek, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądu piśmiennictwa, pisaniu manuskryptu

3. **Thomas Wow,** Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, Agnieszka Kolacińska-Wow. **Retrospektywna analiza leczenia pacjentów z rakiem piersi z Ukrainy, uchodźców wojennych, w Polsce, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi.** Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, opracowaniu danych kliniczno-patologicznych pacjentek, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądu piśmiennictwa, pisaniu manuskryptu, korekcie pracy przed złożeniem do druku

THOMAS WOW
LEKARZ
3636755

Scanned with CamScanner

Łódź, 30.04.2023

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Kolacińska-Wow
Klinika Fizjoterapii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź

Oświadczenie o współautorstwie

Oświadczam, że w poniżej wymienionych pracach mój udział polegał na:

1. Thomas Wow, **Agnieszka Kolacinska-Wow,** Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa. **A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.** *Cancers* 2022, *14*,3188. https://doi.org/10.3390/ cancers14133188.

opracowaniu koncepcji pracy, opiece merytorycznej, zbieraniu danych klinicznych, korekcie pracy przed złożeniem do druku

2. Marcin Cieciorowski; Thomas Wow; Sławomir Cieśla; **Agnieszka Kolacinska-Wow;** Dawid Murawa. **Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.** Pol Przegl Chir 2023; 95 (4): 1–5; **DOI:** 10.5604/01.3001.0016.0664

opracowaniu koncepcji pracy, zbieraniu danych klinicznych, opracowaniu danych kliniczno-patologicznych pacjentek, przygotowaniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przeglądu piśmiennictwa, pisaniu manuskryptu

1. Thomas Wow, Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, **Agnieszka Kolacińska-Wow. Retrospektywna analiza leczenia pacjentów z rakiem piersi z Ukrainy, uchodźców wojennych, w Polsce, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi.** Pol Przegl Chir AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963

opracowaniu koncepcji pracy, opiece merytorycznej, zbieraniu danych klinicznych, korekcie pracy przed złożeniem do druku

Scanned with CamScanner

8b. Opinia Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
przy Collegium Medicum
Uniwersytetu Zielonogórskiego
ul. Zyty 28 bud. F
65-046 Zielona Góra

Zielona Góra dnia, 16.02.2022 r.

OŚWIADCZENIE KOMISJI BIOETYCZNEJ
do wniosku o numerze RCM-CM-KBUZ.031.05.2022

Przygotowywany przez lek. Thomas'a Wow program badawczy pt. „Ocena wyników prepektoralnych i subpektoralnych rekonstrukcji wyniosłości piersiowej z użyciem siatek syntetycznych o dwustopniowym wchłanianiu u chorych na raka piersi nosicielek mutacji" ma charakter wyłącznie retrospektywny, nie jest eksperymentem medycznym.

Oświadczam, że opisane w złożonym wniosku badanie nie jest eksperymentem medycznym i nie wymaga opinii Komisji Bioetycznej.
I declare that the study described in the application is not a medical experiment and does not require the opinion of the Bioethical Commission.

PRZEWODNICZĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ
Collegium Medicum
Uniwersytet Zielonogórski
Dr hab. n. med. Jarosław Kłęczkowicz, prof. UZ

KOMISJA BIOETYCZNA
przy Okręgowej Radzie Lekarskiej
OIL w Zielonej Górze
65-735 Zielona Góra, ul. Batorego 71
tel. 68 320 79 00 tel./fax 68 320 78 15

Komisja Bioetyczna
przy Okręgowej Radzie Lekarskiej w Zielonej Górze
65-735 Zielona Góra, ul. Batorego 71
tel. (068) 320 79 00, fax (068) 3207815

Uchwała Komisji Bioetycznej Nr 01/130/2020

z dnia 11 sierpnia 2020 r.

w sprawie wydania opinii o projekcie badawczym pt.: „Zastosowanie znaczników magnetycznych w ocenie śródoperacyjnej niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym. Porównanie zastosowanej metody ze śródoperacyjną ultrasonografią.".

Opinia wydana jest na podstawie art. 29 ust. 2 ustawy z dnia 16 grudnia 2016 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2017 poz. 125), rozporządzenia MZiOS z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47, poz. 480 z 1999 r.) oraz uchwały nr 49/VIII/2019 Okręgowej Rady Lekarskiej w Zielonej Górze z dnia 25 kwietnia 2019 r. w sprawie powołania Komisji Bioetycznej.

Komisja Bioetyczna przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Zielonej Górze na posiedzeniu zdalnym w dniu 11 sierpnia 2020 r. zapoznała się ze zgłoszeniem projektu badawczego zatytułowanego „**Zastosowanie znaczników magnetycznych w ocenie śródoperacyjnej niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym. Porównanie zastosowanej metody ze śródoperacyjną ultrasonografią.**".

Głównym wykonawcą badania jest lek. med. Marcin Cieciorowski. Badanie będzie prowadzone w Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze (65-046 Zielona Góra, ul. Zyty 26). Kierownikiem naukowym projektu badawczego jest lek. med. Marcin Cieciorowski.

Do wniosku dołączono następujące dokumenty:

1. Protokół badania.
2. Formularz informacyjny dla pacjenta.
3. Formularz świadomej zgody pacjenta.
4. Życiorys naukowy badacza.
5. Oświadczenie badacza.

W wyniku tajnego głosowania Komisja Bioetyczna wyraża zgodę na przeprowadzenie badania zatytułowanego: „Zastosowanie znaczników magnetycznych w ocenie śródoperacyjnej niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym. Porównanie zastosowanej metody ze śródoperacyjną ultrasonografią.".

Komisja zastrzega sobie prawo do uzyskiwania informacji o powikłaniach i efektach niepożądanych oraz do uzyskania raportu końcowego. Komisja Bioetyczna przy Okręgowej Radzie Lekarskiej w Zielonej Górze działa zgodnie z zasadami Good Clinical Practice (ICH-GCP) oraz przestrzega Deklaracji Helsińskiej i Tokijskiej. Do opinii załączono wykaz osób biorących udział w głosowaniu.

PRZEWODNICZĄCY KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy Okręgowej Radzie Lekarskiej
OIL w Zielonej Górze
lek. Dariusz Kosiński

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM W ŁODZI
Pl. Hallera 1B, 90-647 Łódź, tel. 0 785 911 596, 42 272-52-43, *bioetyka@umed.lodz.pl*

OPINIA
KOMISJI BIOETYCZNEJ O PROJEKCIE BADANIA NAUKOWEGO
Numer RNN/28/23/KE z dnia 14 lutego 2023 r.
(przy korespondencji dotyczącej niniejszej decyzji prosimy powoływać się każdorazowo na powyższy numer i datę Uchwały)

Główny badacz i wykonawca:
Prof.dr hab.n.med. Agnieszka Kołacińska-Wow, Klinika Fizjoterapii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź oraz Breast Cancer Unit, Poradnia Chorób Piersi, Oddział Chirurgii Onkologicznej WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
Lek. Thomas Wow, Praktyka Lekarska, Thomas Wow, ul. Malwowa 53, 60-175 Poznań

Tytuł badania:
Analiza retrospektywna leczenia, w tym dostępu do rekonstrukcji piersi, chorych na raka piersi - uchodźczyń wojennych z Ukrainy w Polsce - doświadczenia ośrodka referencyjnego.

Na podstawie ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t. j. Dz. U. z 2022 r. poz. 1731, z późn. zm.), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad , powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. nr 47 poz. 480), zarządzenia nr 55/2022 z dnia 26 maja 2022 r. z późn. zm. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie wprowadzenia Regulaminu pracy Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi oraz zarządzenia nr 87/2020 z dnia 14 września 2020 r. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w sprawie powołania Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi po przeanalizowaniu wniosku, zapoznaniu się z projektem opinii dotyczącej zgłoszonego badania, w głosowaniu tajnym, Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (wypełniając zobowiązania ICH GCP) uchwala, co następuje:

Z przedstawionego wniosku / projektu badania złożonego do Komisji Bioetycznej wynika, że będzie to badanie retrospektywne, którego celem jest analiza leczenia chorych na raka piersi, przybyłych uchodźczyń wojennych z Ukrainy, ze szczególnym uwzględnieniem ich dostępu do rekonstrukcji piersi.

Projekt badania nie nosi cech eksperymentu medycznego ani badania klinicznego dokonywanego na pacjencie, dlatego nie podlega ocenie Komisji Bioetycznej.

Badanie może być przeprowadzone bez konieczności opiniowania przez Komisję Bioetyczną.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi

prof.dr hab.n.med. Józef Drzewoski

Scanned with CamScanner

8c. Dorobek naukowy

Dział Informacji Naukowej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi

lek. Thomas Wow

Cały dorobek

wykaz publikacji wraz z punktacją (IF + MNiSW)

Lp.	Autorzy	Tytuł	Źródło	IF	Punktacja MEiN
1.	Kaszak M., **Wow Thomas.**, Kaszak D., Kolacinska-Wow A	Circulating free DNA in head and neck cancer – a systematic review	Pol Otorhino Rev 2022; 11 (2): 1-6	-	70
2.	**Thomas Wow,** Agnieszka Kołacińska-Wow	Jakość życia chorych na raka piersi – jak możemy na nią wpływać?	Ginekol Dyp 2022; 6	-	5
3.	**Thomas Wow**, Agnieszka Kolacinska-Wow, Mateusz Wichtowski, Katarzyna Boguszewska -Byczkiewicz, Zuzanna Nowicka, Katarzyna Ploszka, Karolina Pieszko, Dawid Murawa	A retrospective study assessing the outcomes of immediate prepectoral and subpectoral implant and mesh-based breast reconstruction.	*Cancers* 2022; *14*: 3188	6.575	140
4.	Marcin Cieciorowski, **Thomas Wow,** Sławomir Cieśla, Agnieszka Kolacinska-Wow, Dawid Murawa.	Ocena zastosowania znacznika Magseed w lokalizacji niepalpacyjnych zmian w gruczole piersiowym.	*Pol Przegl Chir 2023; 95 (4): 1–7*	-	100
5.	**Thomas Wow,** Dawid Murawa, Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, Jacek Burzyński, Aleksandra Ryk, Agnieszka Kołacinska-Wow.	A retrospective analysis of treatment received by breast cancer patients from Ukraine, war refugees, in Poland, including access to breast reconstruction. (praca w druku)	*Pol Przegl Chir 2023, AHOP: 1–4; DOI: 10.5604/01.3001.0015.9963*	-	100
6.	Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, **Thomas Wow,** Bożena Szymańska, Michał Kosny, Agnieszka Kołacinska-Wow	The molecular portrait of triple-negative breast cancer: the LAG3 gene single nucleotide polymorphism rs2365094 has no impact on the clinical picture. (praca w druku)	*Nowotwory. J Oncol 2023* doi.org/10.21203/rs.3.rs-2389420/v1	-	100
7.	Katarzyna Boguszewska-Byczkiewicz, **Thomas Wow,** Bożena Szymańska, Michał Kosny, Agnieszka Kolacinska-Wow	The PD-1single nucleotide polymorphism rs11568821 and rs2227981 as a novel prognosis model in a triple-negative breast cancer patient. (praca w druku)	*Mol Biol Rep. 2023* doi.org/10.21203/rs.3.rs-1985519/v1	2.742	70
			Łącznie	**9.317**	**585**

Punktacja zgodna z rokiem wydania publikacji.

ST. INSPEKTOR
DS. BIBLIOTEKOZNAWSTWA
Ewa Stawiak-Jel Konieczna
28.04.2023
data i podpis osoby sporządzającej punktację