

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni



MUDr. Inka Třešková, Ph.D.

Hereditární karcinom prsu z chirurgického pohledu

Habilitační práce

Oddělení plastické chirurgie LF UK v Plzni  
2021

## Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem habilitační práci vypracovala samostatně na základě požadavků Univerzity Karlovy a v seznamu literatury jsem uvedla všechny použité odborné zdroje.

Souhlasím s půjčováním této habilitační práce.

## Poděkování

Děkuji těm, kteří se podíleli na mém profesním vedení jak v oblasti klinické medicíny, tak i vědecko-výzkumné činnosti, jmenovitě prim.MUDr.Vlastimilu Bursovi a prof. MUDr. Vladislavu Třeškovi, DrSc. Děkuji Ing. Petru Hoškovi za statistické zpracování souborů pacientek v této práci. Děkuji celému kolektivu Oddělení plastické chirurgie FN Plzeň za perfektní péči o naše pacienty. Děkuji také Chirurgické klinice, Onkologické a radioterapeutické klinice a Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň za výbornou mezioborovou spolupráci v řešení mamologické problematiky.

# Obsah

Seznam zkratk.....	4
Souhrn.....	6
Abstract (english).....	8
Úvod.....	10
Cíl práce.....	11
1. Přehled problematiky.....	12
1.1. Breast cancer antigen.....	12
1.2. Karcinom prsu.....	12
1.3. Hereditární syndrom karcinomu prsu a ovarií.....	13
1.4. Patogenní mutace v BRCA1 genu.....	14
1.5. Patogenní mutace v BRCA2 genu.....	15
1.6. Riziko druhostranného karcinomu prsu.....	16
1.7. Genetické testování.....	16
1.8. Personalizovaná medicína a cílená terapie.....	18
2. Péče o nosičky BRCA mutace.....	19
2.1. Sledování.....	19
2.2. Chirurgická léčba.....	20
2.3. Chemoprevence.....	31
3. Péče o nosičky BRCA mutace ve Fakultní nemocnici v Plzni.....	33
4. Soubor nemocných.....	35
5. Výsledky.....	40
6. Kazuistiky.....	55
7. Diskuze.....	62
8. Závěr.....	72
Seznam literatury.....	74

## Seznam zkratek

ADM...acellular dermal matrix  
AMK...areolomamilární komplex  
ATB...antibiotika  
ATM...ataxia-teleangiectasia  
BIA-ALCL...anaplastický velkobuněčný lymfom  
BLM...Bloomův syndrom  
BRCA...breast cancer antigen  
CA125...antigen karcinom 125  
CDH1...gen kodující protein E-cadherin  
DIEP...deep inferior epigastric artery  
DNA...deoxyribonukleová kyselina  
ER...estrogenové receptory  
ERBB2...erytroblastický onkogen B  
G...grade  
HE4...lidský epidydimální protein 4  
HT...hormonální terapie  
CHT...chemoterapie  
LKB1/STK11...linar kinase B1/serine/threonine kinase 11  
M...přítomnost vzdálených metastáz  
MLH1...MutL homolog 1  
MSH2...MutS homolog 2  
MR...magnetická rezonance  
N...postižení lymfatických uzlin  
NSM...nipple-sparing mastektomie  
PARP inhibitory...inhibitory poly (ADP-ribose) polymerázy  
PIK3CA...34kb gen na chromozomu 3q26.3  
PR...progesteronové receptory  
PTEN...phosphatase and tensin homolog  
RB...retinoblastomový gen  
SSM...skin-sparing mastektomie  
T...velikost nádoru

TN...triple-negativní

TP53...tumor protein 53

RFI...recurrence-free interval

RT...radioterapie

USG...ultrasonografie

VUS...varianta nejasného klinického významu

## Souhrn:

**Úvod:** Nosičky zárodečné mutace v genech BRCA 1 a BRCA 2 mají 7-25x zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu a ovarií (1). Tato vysoce riziková skupina by měla být soustředěna do specializovaných center.

**Soubor nemocných a metodika:** Provedli jsme retrospektivní studii, do které bylo v první části zařazeno 45 nosiček BRCA mutace, které podstoupily preventivní oboustrannou mastektomii na Oddělení plastické chirurgie FN Plzeň v letech 2014 až 2019. 30 žen (66,66%) mělo mutaci BRCA1, 15 žen (33,33%) mělo mutaci BRCA2. V 60% případů BRCA1 nosiček a 80% případů BRCA2 nosiček jsme provedli skin-sparing mastektomii. Bezprostřední rekonstrukci jsme častěji prováděli u BRCA2 nosiček. U BRCA2 nosiček jsme častěji provedli přímou rekonstrukci implantátem, tkáňová expanze byla častěji metodou volby u BRCA1 nosiček. Ve druhé části studie jsme hodnotili soubor 59 pacientek, nosiček BRCA mutace, s již diagnostikovaným karcinomem prsu. 43 žen (72,88%) mělo mutaci BRCA1 a 16 žen (27,12%) mělo mutaci BRCA2. Zastoupení mastektomie či zachovného výkonu jako chirurgického přístupu bylo srovnatelné v obou sledovaných skupinách. U 80% BRCA1 nosiček a 91,7% BRCA2 nosiček jsme provedli skin-sparing mastektomii. Kontralaterální výkon (bez či s dokončením mastektomie na původní straně) byl proveden u 69,8% BRCA1 nosiček a 75% BRCA2 nosiček. Bezprostřední rekonstrukci podstoupilo 58,1% BRCA1 nosiček a 75% BRCA2 nosiček.

**Výsledky:** V první části studie byly nosičky BRCA1 mutace signifikantně mladší oproti nosičkám BRCA2 mutace ( $p=0,014$ ). Komplikace se vyskytovaly častěji ve skupině BRCA2 nosiček, avšak bez statistické významnosti. Ve druhé části studie byl průměrný věk v době terapeutické mastektomie 38,47 let u BRCA1 nosiček a 43,19 let u BRCA2 nosiček ( $p=0,025$ ). Největší podíl pacientek byl diagnostikován s T1N0M0 karcinomem. U BRCA1 se nejčastěji jednalo o grade 3 (67,4%) a u BRCA 2 o grade 2 (56,2%). Estrogenové receptory byly významněji negativní u BRCA1 nosiček ( $p=0,001$ ). Stejně tak progesteronové receptory byly častěji negativní u BRCA1. U BRCA1 nosiček statisticky významně převažoval triple-negativní nádor ( $p=0,002$ ). Nejčastějším histologickým typem byl duktální karcinom. Většina pacientek podstoupila chemoterapii ( $p=0,034$ ). Remise bylo

dosaženo u 93% BRCA1 nosiček a 100% BRCA2 nosiček. Většina komplikací se vyskytla v BRCA1 skupině, , avšak bez statistické významnosti.

**Závěr:** Bilaterální profylaktická mastektomie je v současnosti nejúčinnější metoda aktivního snížení rizika rozvoje karcinomu prsu u nosiček BRCA 1 a BRCA 2 mutace.



## Abstract (english):

**Introduction:** Carriers of the germline mutation in the BRCA 1 and BRCA 2 genes have a 7-25-fold increased risk of breast and ovarian cancer (1). This high-risk group should be concentrated in specialized centers.

**Patient and methods:** We performed a retrospective study, in the first part 45 carriers of the BRCA mutation were included and they underwent prophylactic bilateral mastectomy at the Department of Plastic Surgery, University Hospital Pilsen in 2014 to 2019. 30 women (66,66%) had BRCA1 mutation, 15 women (33,33%) had BRCA2 mutation. In 60% of cases of BRCA1 carriers and 80% of cases of BRCA2 carriers, we performed a skin-sparing mastectomy. Immediate reconstruction was more often performed on BRCA2 carriers. For BRCA2 carriers, we more often performed direct reconstruction with an implant, tissue expansion was more often the method of choice for BRCA1 carriers. In the second part of the study, we evaluated a group of 59 patients, carriers of BRCA mutation, with breast cancer. 43 women (72,88%) had BRCA1 mutation and 16 women (27,12%) had BRCA2 mutation. The proportion of mastectomy or breast preserving surgery as a surgical approach was comparable in both groups. We performed a skin-sparing mastectomy in 80% of BRCA1 carriers and 91,7% of BRCA2 carriers. Contralateral surgery (with or without mastectomy on the original side) was performed in 69,8% of BRCA1 carriers and 75% of BRCA2 carriers. 58,1% of BRCA1 carriers and 75% of BRCA2 carriers underwent immediate reconstruction.

**Results:** In the first part of the study, the BRCA1 mutation carriers were significantly younger than the BRCA2 mutation carriers ( $p = 0,014$ ). Complications occurred more frequently in the BRCA2 group, but without statistical significance. In the second part of the study, the mean age at the time of therapeutic mastectomy was 38,47 years for BRCA1 mutation carriers and 43,19 years for BRCA2 mutation carriers ( $p = 0,025$ ). The largest proportion of patients were diagnosed with T1N0M0 cancer. BRCA1 was most often grade 3 (67,4%) and BRCA 2 grade 2 (56,2%). Estrogen receptors were more significantly negative in BRCA1 mutation carriers ( $p = 0,001$ ). Similarly, progesterone receptors were more often negative in BRCA1 mutation carriers. In BRCA1 mutation carriers, a triple-negative tumor predominated significantly ( $p = 0,002$ ).

The most common histological type was ductal carcinoma. Most patients underwent chemotherapy ( $p = 0,034$ ). Remission was achieved in 93% of BRCA1 carriers and 100% of BRCA2 carriers. Most complications occurred in the BRCA1 group, but without statistical significance.

**Conclusion:** Bilateral prophylactic mastectomy is currently the most effective method of actively reducing the risk of developing breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers.

# Úvod

Nosičky zárodečné mutace v genech breast cancer antigen 1 (BRCA 1) a breast cancer antigen 2 (BRCA 2) mají 7-25x zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu a ovarií (1). Tato vysoce riziková skupina by měla být soustředěna do specializovaných center, které disponují možnostmi dispenzární péče, možnostmi preventivních chirurgických zákroků a možnostmi následné dispenzární péče u těchto pacientek. Existují jasná doporučení pro dispenzární péči pacientek, které nepodstupují preventivní zákrok, ovšem chybí jasná doporučení k indikaci preventivního chirurgického zákroku a stejně i pro dispenzární péči po provedení tohoto zákroku. I přes nové pohledy na problematiku hereditárního syndromu prsů a ovarií se stále tzv. risk-reducing surgery ukazuje jako nejefektivnější metoda snížení rizika rozvoje karcinomu prsu a ovarií (1). Následkem medializace problematiky hereditárního karcinomu prsu, větší dostupností genetického testování, vývojem rekonstrukčních metod a tím dosažení lepších estetických výsledků, dochází od roku 2013 ke strmému nárůstu v počtu prováděných profylaktických mastektomií (2).

# Cíl práce

Cílem této práce je poukázat na nový vývoj problematiky hereditárního karcinomu prsů BRCA1 a BRCA2 nosiček na pozadí rozvoje genetického testování a nových vědeckých poznatků. Práce shrnuje dosavadní znalosti o této problematice a zároveň hodnotí vlastní soubor pacientek – nosiček BRCA mutace, které podstoupily profylaktickou či terapeutickou mastektomii na Oddělení plastické chirurgie ve spolupráci s Chirurgickou klinikou Fakultní nemocnice v Plzni a zároveň uvažuje nad současnými možnostmi chirurgické léčby na základě bohatých vlastních zkušeností s touto problematikou. Práce je rozdělena do dvou rovin. První se zabývá souborem BRCA nosiček bez nádorové anamnézy podstupující profylaktický výkon, druhá rovina hodnotí BRCA nosičky s diagnostikovaným karcinomem prsu podstupující terapeutický výkon a často i kontralaterální mastektomii. Výstupem práce je lépe porozumět faktorům, které vedou k rozhodnutí podstoupit preventivní chirurgický zákrok, a tak efektivněji komunikovat s pacientkami, které stojí před stejným rozhodnutím, zároveň i vypracování interních doporučených postupů, které vedou ke zkvalitnění chirurgické péče o tyto pacientky. Z celé práce vyplývá zásadní role mezioborového přístupu k těmto pacientkám, nutnost soustředění této problematiky do specializovaného centra, které může pacientkám poskytnout adekvátní péči (3).

# 1. Přehled problematiky

## 1.1. Breast cancer antigen (BRCA)

V roce 1994 a 1995 byly objeveny tumor supresorové geny breast cancer antigen 1 (BRCA1) a breast cancer antigen 2 (BRCA2), které kódují jaderné fosfoproteiny podílející se na zprostředkování oprav řetězce deoxyribonukleové kyseliny (DNA)(4,5). Mutace v BRCA genech mnohonásobně zvyšují celoživotní riziko rozvoje karcinomu prsu a ovaria, ale i dalších malignit jako je karcinom kolorekta, endometria, tenkého střeva, žaludku, prostaty, pankreatu, žlučových cest, melanomu (6,5).

### BRCA1 protein

BRCA 1 gen byl objeven v roce 1994 a je lokalizován na chromozomu 17q21 (7,8). BRCA1 je multifunkční protein, který v interakci s dalšími proteiny hraje významnou roli v různých buněčných mechanismech, jako je oprava poškozené DNA, zástava buněčného cyklu, apoptóza, genetická nestabilita, aktivace transkripce a tumorigeneze (9).

### BRCA2 protein

BRCA 2 gen byl objeven v roce 1995 a je lokalizován na chromozomu 13q12-13. BRCA 2 protein má významnou tumor supresorovou roli skrze zachování stability genomu, je důležitý při koordinaci buněčné transkripce (8).

## 1.2. Karcinom prsu

Vedle zhoubných novotvarů kůže představuje tato skupina nejčastější malignitu u žen ve vyspělých zemích světa a druhou nejčastější příčinu úmrtí na zhoubný novotvar u žen. Každá osmá žena bude mít během svého života diagnostikován karcinom prsu (10,11). V recentním období je v České republice

každý rok nově diagnostikováno přibližně 7000 žen s tímto onemocněním a přibližně 1900 žen na něj zemře. Vrchol incidence je mezi 65. a 80. rokem života, ovšem stále častěji je invazivní karcinom prsu pozorován u žen mladších 50 let, tato incidence setrvale roste o 0,2% ročně (12). Epidemiologické trendy u karcinomu prsu jsou od poloviny 90.let charakterizovány trvale rostoucí incidencí, a naopak stagnující až mírně klesající mortalitou. Existuje celá řada prokázaných rizikových faktorů pro rozvoj karcinomu prsu, jako je expozice ionizujícímu záření, nezhoubné onemocnění prsu (hyperplazie s atypiiemi), věk prvního těhotenství (riziko stoupá s věkem prvního těhotenství), rasa (bělošky jsou postiženy častěji než Afroameričanky), rodinná anamnéza (výskyt karcinomu prsu v rodině u prvostupňových pokrevních příbuzných), karcinom prsu v osobní anamnéze, časný nástup menarche (před 12. rokem života), pozdní nástup menopauzy (po 50. roce života), antikoncepce (hlavně u žen, které jí začaly užívat před 20. rokem života), hormonální substituční léčba (hlavně kombinovaná substituce estrogen + progesteron), alkohol, zvýšený příjem kalorií ve výživě, nedostatek fyzické aktivity. Nejsilnějším rizikovým faktorem je ovšem pozitivní rodinná anamnéza. Individuální riziko roste s rostoucím počtem postižených příbuzných a nízkým věkem v době diagnózy (11).

### 1.3. Hereditární syndrom karcinomu prsu a ovarií

Hereditární forma karcinomu prsu je studována již od poloviny 19.století. Zhruba před 30 lety byla identifikována *TP53* (*tumor protein p53*) mutace jako příčina Li-Fraumeni syndromu. Existuje celá řada dalších genetických syndromů, kde karcinom prsu je součástí spektra onemocnění. Jedná se např. o Cowdenovu chorobu (*PTEN – phosphatase and tensin homolog*), Peutz-Jeghersův syndrom (*LKB1/STK11 – liver kinase B1/serine/threonine kinase 11*), Lynchův syndrom (*MSH2 – MutS homolog 2, MLH1 – MutL homolog 1*), Bloomův syndrom (*BLM*) a Ataxia-teleangiectasia (*ATM*). Familiární lobulární karcinom je spojen se zárodečnou mutací v *CDH1* (*gen kodující protein E-cadherin*). Tyto geny ovšem

reprezentují pouze malou část dědičné frakce a hereditární syndromy karcinomu prsu jsou pouze „špičkou ledovce“ širokého spektra geneticky podmíněných karcinomů prsu (13), kterých může být až 30%, ale jen 10% karcinomů prsu vzniká na podkladě významné genetické komponenty a pouze 5% z těchto nádorů vzniká na základě genů s vysokou penetrancí přenášených autosomálně dominantní formou (14).

Nejčastěji mutovanými geny jsou geny BRCA1 a BRCA2, předpokládá se, že zárodečné mutace v těchto genech jsou schopné objasnit asi 25% všech familiárních forem nádorů prsu (4,10). S rozvojem nové generace sekvenování budou nalézány další predispoziční geny s různě vyjádřeným rizikem onemocnění pro nádory prsu (10). Mutace v genech BRCA1 a BRCA2 jsou spojené s dědičnou formou karcinomu prsu a ovarií, zároveň 30-40% sporadických nádorů je spojeno se ztrátou BRCA1 exprese (8).

## 1.4. Patogenní mutace v BRCA1 genu

Patogenní mutace v BRCA1 genu znamená celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutace do 75 let 60-85% se zvýšeným relativním rizikem onemocnění v mladém věku, 80% karcinomů u nosiček se objevuje v době před menopauzou, riziko druhostranného karcinomu prsu je 40-60%, riziko karcinomu ovaria 40-65% a toto riziko není závislé na věku. Karcinom prsu i ovarií je u nosiček BRCA1 mutace diagnostikován v mladším věku než u běžné populace, do věku 30 let je riziko 3% (11,4,8).

Patogenní mutace v BRCA genech je autozomálně dominantně dědičná a tímto mají potomci a dvojčata 50% riziko získání mutace od nosiče. BRCA mutace se vyskytují v prevalenci 1/300-500 jedinců v běžné populaci, ovšem prevalence je jiná u různých etnických skupin a v geografických regionech, kde se vyskytuje tzv. efekt zakladatele. Jedná se o malé a izolované skupiny, příkladem může být skupina Aškenázských Židů. Dosud bylo identifikováno asi 2000 jednotlivých mutací skrze celé tyto geny (15).

## Klinické vlastnosti u BRCA1 mutace

Karcinom prsu u nosiček BRCA1 mutace je diagnostikován asi o 20 let dříve než u žen se sporadickým karcinomem. Karcinom prsu u nosiček BRCA1 mutace často vykazuje rozdílné patologické charakteristiky než u nosiček BRCA2 mutace či u nedědičné formy karcinomu prsu. Karcinom prsu zde vykazuje často agresivní proliferaci, časný metastatický potenciál (nejčastěji do 3 let od stanovení diagnózy), slabou korelaci mezi velikostí nádoru, postižením lymfatických uzlin a celkovým přežitím (16). Histologicky tyto nádory vykazují vyšší stupeň buněčných pleomorfismů a mitotické aktivity, často je zde zastoupen medulární karcinom, karcinomy jsou často estrogen/progesteron negativní a Her2-negativní, méně často je zastoupen duktální karcinom in situ (11). Prognostická role BRCA zárodečné mutace zůstává nejasná. Baretta et al. vypracovala meta-analýzu s těmito závěry: a) BRCA1 nosičky mají horší celkové přežití než ženy se sporadickým karcinomem, b) BRCA1 nosičky mají horší celkové přežití a karcinom prsu specifické přežití než ženy se sporadickým karcinomem v časném stadiu (17). Výsledky jiných studií toto neprokazují, Arpino et al. neudává rozdíl v celkovém přežití a bezpříznakovém období u BRCA nosiček a sporadického karcinomu. BRCA1 nosičky mají velké celoživotní riziko vzniku dalšího primárního nádoru, nejčastěji druhostranného karcinomu prsu. Riziko vzniku druhostranného karcinomu prsu je podle různých studií 15-40% v prvních 10 letech od stanovení diagnózy, a to hlavně u mladých pacientek (18).

## 1.5. Patogenní mutace v BRCA2 genu

Patogenní mutace v BRCA2 genu znamená celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutace do 75 let 40-85%, riziko karcinomu ovaria je zhruba 30%.

## Klinické vlastnosti u BRCA2 mutace

Specifické vlastnosti karcinomu prsu u BRCA2 nosiček nejsou tak charakteristické jako u nosiček BRCA1. Nádory mají méně tubulární diferenciaci a mitotickou aktivitu sniženou i zvýšenou. V souvislosti s BRCA2 mutací se častěji vyskytuje lobulární karcinom než je tomu u mutace v BRCA1 genu. Duktální karcinom in situ



je taktéž častější než je tomu u BRCA1 mutace. Karcinom prsu u nosiček BRCA2 je častěji estrogenové receptory pozitivní, často vykazující vyšší grade. Obecně se dá říci, že BRCA2 karcinomy vykazují spíše podobné vlastnosti jako sporadické karcinomy a i celkové přežití se zde neliší (11).

## 1.6. Riziko druhostranného karcinomu prsu

Riziko druhostranného karcinomu prsu u nosiček BRCA1/2 mutace závisí na věku vzniku onemocnění a kumulativní riziko se pohybuje kolem 48%. Nosičky s BRCA1 mutací mají riziko 1,6x vyšší než nosičky BRCA2 mutace (16). Kumulativní riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u pacientek s diagnózou jednostranného karcinomu prsu ve věku 70 let je 83% pro nosičky mutací BRCA1 a 62% pro nosičky mutací BRCA2 genu (palácová-ref.1). Riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu závisí na typu mutace a věku pacientky v době diagnózy, 10-ti leté riziko se udává 21-43% pro BRCA1 mutaci (19,20,21,22).

## 1.7. Genetické testování

V ideálním případě by analýza mutací v rodině měla začít u někoho s již diagnostikovaným karcinomem prsu či ovarií tak, aby se maximalizovala šance na záchyt rodinné mutace a správně se interpretovaly výsledky u ostatních členů rodiny (15).

Genetické poradenství je víceúrovňový proces, který začíná nejprve konzultací jedince postiženého karcinomem prsu, či nepostiženého jedince s předpokládaným zvýšeným rizikem karcinomu prsu. Výstupem by měla být identifikace jedinců ve vysokém riziku (geny s vysokou penetrací), ve středním riziku (multifaktoriální etiologie, geny s nízkou penetrací) či jedince s běžným rizikem (15).

V roce 2010 The American Society of Clinical Oncology vydala doporučení pro genetické vyšetření, které může být indikováno, pokud jsou splněna následující kritéria: a) osobní či rodinná anamnéza naznačující dědičnou náchylnost k nádorovému onemocnění, b) výsledek testu je adekvátně interpretován, c)

výsledek testu bude mít vliv na postup lékařské péče, d) potenciální benefit výsledku testování převyší potenciální rizika, e) genetické testování je dobrovolné (15).

Ukazuje se ale, že genetické testování v této oblasti je širokou veřejností spíše pozitivně přijímáno, studie ukazují, že pozitivně testovaní probandi jsou schopni se s touto informací většinou dobře vypořádat v rovině emocionální i psychosociální (23).

### Význam genetického testování

Genetické testování a znalost náchylnosti jedince ke vzniku karcinomu prsu může vhodným způsobem orientovat lékařskou péči, jako je např. modifikace screeningového managementu, posun věkové hranice pro iniciální screening, možnost preventivní chirurgické léčby, objasnění familiárního rizika, modifikace léčebných postupů, personalizovaný přístup a terapie (10). Zároveň se jedná o zásadní kvalitativní změnu pro jednotlivce z hlediska etického pohledu (24). V posledních letech dochází k velkému rozmachu v oblasti genetického testování s rozšiřováním spektra nových genů v souvislosti s nádorovým bujením, což má velký význam pro personalizovanou medicínu a cílenou terapii, ovšem vzniká i riziko neschopnosti současné medicíny reagovat na tyto znalosti a postiženému jedinci nabídnout vhodnou modifikaci lékařské péče.

Ne ojedinělým výstupem genetického testování je identifikace tzv. varianty nejasného klinického významu“ (VUS) (25). V současné době existuje asi 1500 známých VUS pro BRCA1 a BRCA2 geny. Postupem času dochází k rozvoji vědeckých informací a míra zastoupení VUS v BRCA genech poklesla z 13% na 2%. Ovšem identifikace VUS v ostatních breast-cancer related genech vzrůstá a v současné době se pohybuje mezi 20 až 40%, což souvisí s rostoucím užíváním multigenových panelů pro testování. Vzhledem ke kontinuálnímu výzkumu v této oblasti jsou VUS průběžně reklasifikovány – většina těchto mutací se klasifikuje na benigní, pouze 1% na patogenní (26).

Nosičky VUS by měly podstoupit individuální genetické poradenství a měla by jim být nabídnuta dispenzární péče (27). Samozřejmě i tyto ženy uvažují o profylaktické mastektomii. V tomto případě neexistuje žádné stanovisko, které bychom mohli těmto nosičkám nabídnout. V České republice není identifikace

VUS indikací k profylaktické mastektomii ovšem je třeba k těmto nosičkám přistupovat individuálně dle genetického vyšetření, zhodnotit rodinnou anamnézu a míru celoživotního rizika rozvoje karcinomu prsu, stejně tak i přání pacientky a její obavy.

## 1.8. Personalizovaná medicína a cílená terapie u BRCA deficientních karcinomů prsu

V dnešní době je zásadním požadavkem personalizované medicíny poskytnout pacientkám s karcinomem prsu co nejefektivnější terapii založenou na molekulárních znacích jednotlivých typů karcinomu prsu, na individuálních charakteristikách jednotlivé pacientky, na její osobní a rodinné anamnéze. Základem je cílená terapie s minimální toxicitou a maximálním efektem (28). Geny TP53, BRCA1, PIK3CA (34 kb gen na chromozómu 3q26.3), RB (*retinoblastomový gen*), PTEN souvisí s triple negativní variantou karcinomu prsu. Mutace v genu BRCA1, PTEN, ERBB2 (*erytroblastický onkogen B*) jsou spojeny s vyšší schopností k metastazování (28). Genetické a epigenetické změny v opravném systému DNA mohou být prvotní příčinou buněčné transformace. Látky, které cílí na buňky s deficitem opravy DNA, fungují jako protinádorové agens. Jsou to např. platinové deriváty nebo PARP inhibitory (inhibitory poly (ADP-ribose) polymerázy)(28).

Základem dalšího vývoje je lepší porozumění genetickým a negenetickým modifikátorům rizika vzniku karcinomu prsu a tím umožnit cílená doporučení (27).

## 2. Péče o nosičky BRCA mutace

Pokud je během genetického testování identifikována BRCA1/2 mutace, je nutné pacientku dobře informovat o nově vzniklé situaci a nabídnout jí tři možnosti dalšího postupu. Jedná se o sledování, chemoprevenci či preventivní chirurgickou léčbu. V Evropě léčba Tamoxifenem (antiestrogen užívaný k léčbě karcinomu prsu) není indikována v rámci chemoprevence. Řadou studií bylo prokázáno, že ve skupině nosiček BRCA mutace, které podstoupily dispenzarizaci, bylo diagnostikováno 33-41 invazivních karcinomů prsu na 1000 sledovaných žen (29).

### 2.1. Sledování

#### a) Gynekologie

Gynekologické vyšetření včetně onkologické cytologie je prováděno od zahájení pohlavního života, nejdéle však od 25 let 1x ročně. Expertní ultrasonografické vyšetření (USG) a vyšetření onkomarkerů (CA125 – antigen karcinomu 125, event. HE4 – lidský epidydimální protein 4) v onkogynekologickém centru každých 4-6 měsíců od 20 let věku.

#### b) Mamologie

Samovyšetření nosička provádí každý měsíc od 18. roku života. Vyšetření mamologem se provádí jednou za 6 měsíců od 25 let (nebo o 10let dříve než byl věk nejmladší nemocné v rodině). Mezi 25.- 29. rokem života se provádí magnetická rezonance či USG každých 6 měsíců (před 25. rokem pouze u velmi časného nádoru v rodině). Mezi 30.- 65. rokem života se střídá magnetická rezonance (MR) a mamograf po 6 měsících, USG vyšetření se využívá jako doplňkové vyšetření (indikuje radiolog). Ve 25 a 30 letech se provádí mamografie. Nad 65 let se střídá mamografie a USG vyšetření každých 6 měsíců (27).

#### c) Gastroenterologie

Vyšetření pankreatu u BRCA2 nosičů s jedním prvostupňovým příbuzným nebo dvěma příbuznými s karcinomem pankreatu pomocí endosonografie 1x ročně od 50 let (nebo o 10 let dříve než onemocněl nejmladší člen rodiny). Test na okultní

krvácení se provádí 1x ročně od 40 let, pokud je pozitivní jedná se o indikaci ke kolonoskopii. Primární screeningová kolonoskopie se provádí 1x ročně od 45 let.

d) Kožní a oční vyšetření

Provádí se 1x ročně od 21 let.

## 2.2. Chirurgická léčba

Cílem preventivního chirurgického výkonu je snížení rizika rozvoje nádorového onemocnění a snížení mortality na toto onemocnění (30). Vzhledem k poměrně nové problematice, neexistují randomizované studie, které by toto dokazovaly, ovšem dle současných prospektivních studií se ukazuje, že profylaktický chirurgický výkon snižuje riziko rozvoje nádorového onemocnění u nosiček BRCA mutace (30). Chirurgická léčba zahrnuje profylaktickou bilaterální mastektomii, profylaktickou kontralaterální mastektomii a profylaktickou bilaterální salpingo-oophorektomii.

Pokud se zabýváme profylaktickou bilaterální mastektomií, jedná se o metodu, která se provádí již po desetiletí, ale s rozvojem molekulární genetiky, medializací problematiky hereditárního syndromu karcinomu prsů a ovarií a rozvojem v rekonstrukčních operacích prsů se počet chirurgických zákroků za posledních deseti letech výrazně zvýšil. Jedná se ovšem stále o metodu poměrně kontroverzní, v minulosti ne příliš oblíbenou. Při léčbě samotného karcinomu prsu se klasická mastektomie provádí spíše výjimečně, spíše se volí méně radikální metody, u profylaktického výkonu provádíme mastektomii vždy, tudíž radikálnější výkon než u samotné léčby karcinomu prsu. S novými poznatky v oblasti genetiky, s novým přístupem k chirurgickému řešení a novým možnostem v rekonstrukční fázi, tato metoda dostává nový rozměr při péči o nosičky BRCA 1/2 mutace.

Největší zastoupení profylaktické bilaterální mastektomie je ve skupině BRCA1 pozitivních žen. Toto můžeme vysvětlit podloženými daty, které podporují benefit ve specifickém přežití na karcinom prsu (31). Asi 27% žen s karcinomem prsu a BRCA mutací volí preventivní kontralaterální výkon, i když chybí jasné údaje o vlivu na celkové přežití nemocných. Je jasné, že poměrně velká skupina žen volí preventivní zákrok i bez jasného onkologického benefitu. Největší motivací je zřejmě kancerofobie, zvýšený pocit ohrožení a snaha převzít aktivní kontrolu nad nádorovým onemocněním (31,32).

Jedná se o chirurgický zákrok, který vyžaduje erudovaného operátora, který si je vědom závažnosti celé problematiky a zásadního dopadu na kvalitu života pacientky. Jedná se o výkon zcela unikátní, kde se kombinuje jednak nutnost radikality mastektomie, jednak i nárok na výborný estetický výsledek rekonstrukční fáze operace.

V současné době neexistují žádná mezinárodní doporučení, která by jasně definovala indikaci k provedení preventivní mastektomie. V roce 2007 bylo vydáno doporučení pro indikaci bilaterální profylaktické mastektomie: přítomnost BRCA mutace, silná rodinná anamnéza, přítomnost významného patologického rizikového faktoru a obtížné sledování (33,34). Vždy se jedná o rozhodnutí konkrétní dobře informované pacientky. V současné době můžeme nosičkám nabídnout několik možností. Jedná se o mastektomii prostou, subkutánní či nipple-sparing mastektomii. Recentně neexistuje žádná randomizovaná studie, která by srovnávala efektivnost těchto metod. Při plánování preventivní mastektomie je třeba zvážit benefit této metody, která má větší význam u pacientek s předpokládanou dlouhou délkou života, čím dříve se preventivní mastektomie provede, tím je efektivnější (35). Horní hranice preventivní mastektomie není stanovena. Dle doporučení by vždy měla být v jedné době (nebo v krátkém časovém horizontu) provedena rekonstrukční fáze operace, ovšem jsou pacientky, které o rekonstrukci prsů nestojí a u těchto se provádí pouze mastektomie, ve většině případů prostá.

Je prokázáno, že preventivní bilaterální mastektomie redukuje riziko rozvoje karcinomu prsu u nosiček BRCA mutace o více než 95%, v této souvislosti redukuje specifickou mortalitu ve vztahu ke karcinomu prsu o 90% (16), ovšem bez vlivu na celkové přežití (36). I přes to, že zatím není jasné, zda má profylaktická mastektomie pozitivní vliv na celkové přežití, ukazuje se, že ženy, které podstupují profylaktický výkon by mohly profitovat z tohoto chirurgického zákroku, ovšem u žen, které již mají diagnostikovaný karcinom prsu, benefit kontralaterálního výkonu není jasný (31). Neexistuje žádná randomizovaná studie dokazující efektivitu profylaktické bilaterální mastektomie. Kombinace bilaterální profylaktické mastektomie a bilaterální profylaktické salpingo-oophorektomie může redukovat riziko vzniku karcinomu prsu o 95% (37).

Bylo provedeno několik studií, které se zabývají incidencí karcinomu prsu po bilaterální preventivní mastektomii. Tyto studie demonstrují snížení incidence karcinomu prsu u nosiček o 89,5-100%. Ve skupině BRCA nosiček, které

nepodstoupily preventivní mastektomii byla incidence karcinomu prsu 7-13% během 3letého follow-up, ve srovnání se skupinou podstoupivší preventivní mastektomii, kde byla incidence 0-3%. Redukce rizika vzniku karcinomu prsu byla stejná u BRCA1 a BRCA2 nosiček. Přítomnost okultního karcinomu v době preventivní mastektomie byla menší než 5% (36).

Profylaktická bilaterální mastektomie je v současnosti považována za nejefektivnější strategii při snižování rizika rozvoje karcinomu prsu u nosiček BRCA mutace (30).

Není jasně určeno, jak by měla probíhat dispenzární péče po preventivním chirurgickém zákroku na prsech, většinou se řídí vnitřními předpisy daného specializovaného centra. Jedná se o vyšetření prsů USG nebo MRI 1x ročně, většinou není stanovena horní věková hranice. Některá centra nenabízí žádnou dispenzární péči. Některá pracoviště provádí i zhodnocení rezidua prsní žlázy pomocí MRI po provedení preventivní mastektomie. Bohužel zatím neexistují žádné prospektivní studie, které by objektivizovaly dispenzární péči po risk-reducing surgery (1).

## A) Subkutánní mastektomie

Historicky byla prvně popsána Freemanem v roce 1962 u pacientů s benigním onemocněním (38). Jedná se v dnešní době o obsolentní formu mastektomie preventivní i terapeutické, kdy je zachován areolomamilární komplex (AMK) ovšem i vývody prsní žlázy včetně tenké vrstvy tkáně za AMK. Tím není zajištěna onkologická bezpečnost a nelze tuto metodu v současné době považovat za *lege artis*.

## B) Nipple-sparing mastektomie

Jedná se o mastektomii, kdy je zachován AMK, který se považuje za základní prs určující vlastnost (zdá se, že více než tvar a objem prsu), zachování AMK je pro řadu hlavně mladých žen důležitým faktorem v rozhodovacím procesu (29). Zachování AMK je dle některých výzkumů považováno za velmi důležité pro výsledný estetický efekt, má i psychosociální benefit a umocňuje spokojenost pacientky s chirurgickým výkonem (39). AMK je tedy zachován, subareolární tkáň

excidována (40), dukty jsou při této metodě exstirpovány, ovšem mohou být zachovány terminální dukto-lobulární jednotky a část tkáně, tak aby bylo zachováno cévní zásobení AMK (29,38). Byla vypracována celá řada studií, které se zabývaly onkologickou bezpečností tohoto typu mastektomie. Byla hodnocena mastektomie preventivní u nepostižených BRCA nosiček a terapeutická u žen s potvrzeným karcinomem prsu. Veronesi et al. publikuje randomizovanou kontrolovanou studii s 20 ti letým sledováním, kde ukazuje srovnatelnou onkologickou bezpečnost nipple-sparing mastektomie a klasické mastektomie (41). Jako hlavní faktory predikující postižení AMK jsou považovány velikost nádoru, stadium a vzdálenost tumoru od bradavky (42,43). Reynolds et al. ve své studii zhodnotil, že riziko postižení bradavky premaligní či maligní lézí v době preventivní mastektomie u BRCA nosiček je zcela minimální, ovšem u terapeutické mastektomie dosahuje až 10% (29).

Jedná se tedy o metodu onkologicky bezpečnou, ovšem pro chirurga náročnou, musí se zde balancovat mezi dostatečnou chirurgickou radikalitou (odstranění maximálního množství prsní žlázy) a zároveň minimalizovat nekrózu kožních laloků, která snahou o radikalitu může nastat jako důsledek přílišného ztenčení kožního krytu. Tato komplikace pak vede k prolongovanému hojení a může poškodit dobrý estetický výsledek operace. Je zde několik možností vedení chirurgického řezu – periareolárně, transareolárně, radiálně, laterálně, vertikálně a v podprsni rýze (44). Vertikální, laterální a radiální incize zajišťuje výbornou vizualizaci prsní žlázy a dobrý přístup k prostoru kolem AMK. Inframamární přístup má zase výhodu estetickou, kdy jizva je schována v podprsni rýze, ovšem je zde horší přehlednost a větší riziko komplikací ve smyslu zhoršeného prokrvení kožních laloků a nekrózy kůže. Periareolární a transareolární řez se spíše opouští pro zvýšené riziko nekrotických komplikací AMK. (44,45,46). Pokud má pacientka větší a ptotické prsy je nutné použít některou z technik mastopexy. Za relativní kontraindikaci je považováno kouření, arteriální hypertenze, diabetes, předchozí radioterapie v oblasti hrudníku (47), ale i větší a ptotické prsy (38). V současné době se jedná o zlatý standard v profylaktické prsní chirurgii a stále více se užívá i u mastektomie terapeutické. Je to metoda onkologicky bezpečná, která umožňuje zachovat prs v jeho základní podobě, má vysokou pravděpodobnost výborného estetického výsledku, je tak spojena i se spokojeností pacientky v oblasti psychosociální a sexuální. Bohužel může být spojena s čtenějším výskytem



komplikací, celkové procento komplikací se uvádí až 22%, procento nekrózy AMK 6%, míra lokální rekurence 2,38%, což je srovnatelné s klasickou terapeutickou mastektomií (48,49). V současné době je v některých světových centrech využívána roboticky asistovaná nipple-sparing mastektomie, zkušenosti s tímto přístupem publikuje Toesca et al. v roce 2015, kdy vyzdvihuje dobrou technickou proveditelnost, 3D přístup, bezpečnost, snížený výskyt komplikací ve srovnání s klasickým chirurgickým přístupem a dobrý estetický výsledek (50). I ostatní autoři ukazují na malé procento komplikací a žádný výskyt nekrózy kožního krytu či AMK (2).

### C) Skin-sparing mastektomie

Historicky byla prvně popsána Tothem a Lappertem v roce 1991 (51). Jedná se o metodu, kdy je odstraněn AMK, ale je ponechán maximální možný kožní kryt jako příprava pro rekonstrukci bezprostřední či odloženou. Jedná se o metodu všeobecně uznávanou ve smyslu terapeutickém i preventivním, v současné době je to nejčastěji prováděný typ mastektomie. Ve srovnání s klasickou mastektomií není rozdíl, co se týká lokální rekurence (38,52). Jedná se o metodu onkologicky bezpečnou s výborným kosmetickým efektem potencovaným rekonstrukcí AMK. Chirurg má vícero možností vedení řezu, nejvíce využívaným řezem je klasický vřetenovitý řez těsně kolem AMK (u menších či neptotických prsů) či řez ve tvaru obráceného písmene T (u větších či ptotických prsů, kdy je třeba provést modelaci kožního krytu). Riziko nekrózy kožního krytu je v literatuře uváděno 3-15% (53). S časovým odstupem (na našem pracovišti za 6 měsíců) se provádí rekonstrukce AMK. Dvorec je tetován v tetovacím studiu, bradavka se rekonstruuje pomocí místních lalokových technik. Je prokázáno, že rekonstrukce AMK zvyšuje spokojenost pacientky s výsledkem rekonstrukce (29).

### D) Mastektomie terapeutická u nosiček BRCA mutace

Zatím neexistují jasné důkazy, jak přistupovat k nosičkám BRCA mutace s diagnostikovaným karcinomem prsu ve smyslu radikality výkonu (54). V literatuře existuje řada protichůdných tvrzení. Biglia et al. neprokazuje signifikantní rozdíl v celkovém přežití u zachovného výkonu a mastektomie u

BRCA nosiček ve srovnání se sporadickým karcinomem, ovšem BRCA nosičky mají zvýšené riziko lokální recidivy (55), což například Valachis et al. ve své studii popírá (56). Lokální recidiva však nemá vliv na celkové přežití nemocných (57).

## E) Kontralaterální mastektomie

U nosiček BRCA mutace je prokazatelně zvýšené riziko druhostranného karcinomu prsu. Biglia et al. udává riziko druhostranného karcinomu 27% u BRCA1 mutace a 19% u BRCA2 mutace v desetiletém období po podstoupení terapeutického chirurgického zákroku (55). Kontralaterální preventivní mastektomie může být provedena jako jednostranný výkon u pacientky, která již podstoupila kurativní mastektomii, nebo jako společný výkon, kdy na jedné straně provádíme mastektomii kurativní a na druhé profylaktickou (toto samozřejmě vyžaduje znalost výsledku genetického testování předoperačně). V současné době nemáme k dispozici prospektivní randomizovanou studii, která by srovnala efekt kontralaterální mastektomie (54,58). Fayanju et al. v meta-analýze dokládá snížené riziko rozvoje druhostranného karcinomu prsu po provedení kontralaterálního výkonu, ovšem bez vlivu na celkové přežití pacientky (59).

V České republice provedení kontralaterální mastektomie bez průkazu BRCA mutace není považováno za vhodný postup, naopak v západní Evropě a USA podíl těchto mastektomií dramaticky roste. V USA podstupuje kontralaterální mastektomii 23% pacientek (60).

Ženy, které nejsou nosičkami BRCA ani jiné zárodečné mutace se spíše nerozhodují pro podstoupení kontralaterální preventivní mastektomie. Ovšem počet těchto žen, které kontralaterální výkon požadují, vzrůstá. Nejhlavnějším důvodem je prostý strach z rozvoje druhostranného karcinomu a nutnost podstoupit další onkologickou léčbu. Jak již bylo řečeno, kontralaterální výkon snižuje riziko rozvoje druhostranného karcinomu a může prodloužit nádorově-specifické přežití, ovšem na celkové přežití vliv nemá, riziko metastazování primárního nádoru převažuje riziko vzniku druhostranného karcinomu (61). Obecně je v západní Evropě a USA sledován vzestupný trend druhostranných mastektomií u žen s jednostranným karcinomem prsu u nosiček BRCA mutace i žen bez prokázané zárodečné mutace.

V České republice tento trend pozorovat nemůžeme, jelikož nejsou, až na výjimky, kontralaterální mastektomie u žen bez průkazu zárodečné mutace onkologem indikovány, nejspíše vzhledem k neprokázanému vlivu na celkové přežití nemocných. K zamyšlení je samozřejmě psychologický efekt kontralaterální mastektomie a její možný pozitivní vliv na celkový průběh základního onemocnění. Tento se dá jen usuzovat, na poli medicíny založené na důkazech převládá pocit příliš extenzivního chirurgického výkonu s možnými komplikacemi, bez jasně prokázaného vlivu na celkové přežití nemocné a průběh základního onemocnění.

## F) Rekonstrukce prsu

Rekonstrukce prsu je považována za integrální součást terapie karcinomu prsu. Je to metoda onkologicky bezpečná, která nezhoršuje celkové přežití ani nemá vliv na riziko recidivy. Zároveň má rekonstrukce prsu psychosociální benefit, zásadní vliv pro navrácení pocitu ženství a celistvosti, navrácení postižených žen do osobního a společenského života.

Nové poznatky o biologickém chování karcinomu prsu a jeho vnímání jako systémového onemocnění vedly k posunu v oblasti radikality primární chirurgické léčby. Stejně tak velký rozmach v oblasti rekonstrukční umožnil spojení těchto dvou modalit k dosažení výborných estetických výsledků, minimální mutilaci nemocných při zachování onkologické bezpečnosti. Zároveň nastolil cestu bezprostředních rekonstrukcí prsu (tj. rekonstrukce prsu v jedné době s primárním chirurgickým zákrokem). Ukazuje se, že tento postup je zásadní při zmírnění psychického traumatu při ztrátě prsu.

Cílem rekonstrukce prsu je obnovení celistvosti hrudníku, nastolení symetrie hrudníku v objemu a tvaru prsů. Z metod využíváme rekonstrukci alloplastickou (cizí materiál – silikonový implantát) či autologní (vlastní materiál – místní lalok nebo lalok vzdálený). Každá metoda má své výhody či nevýhody, volba je individuální s cílem co nejlepšího estetického výsledku při respektování přání pacientky a technických možností. Z hlediska časování mluvíme o rekonstrukci okamžité a odložené. Okamžitou rekonstrukci provádíme při jedné operaci hned po primárním výkonu. Odloženou rekonstrukci provádíme zpravidla s odstupem minimálně 6 měsíců od mastektomie.

V USA za poslední desetiletí dochází k postupnému nárůstu v počtu rekonstrukcí jak odložených, tak bezprostředních. Zdravotním systémem je tento proces významně podporován pro jeho nesporné benefity. Každá pacientka s diagnózou karcinomu prsu by měla konzultovat plastického chirurga (62,63). V USA bezprostřední rekonstrukci prsu podstupuje 54% žen s invazivním karcinomem prsu a 63% žen s duktálním karcinomem in situ – data z roku 2014 (64).

Současným trendem je nárůst počtu alloplastických rekonstrukcí, nejspíše pro jejich jednoduchost, dosažitelnost, průkazu jejich zdravotní bezpečnosti a vývojem kvalitních materiálů implantátů se širokou škálou velikostí a tvarů. Dalším vysvětlením tohoto trendu je nárůst počtu oboustranných mastektomií, u kterých je vyšší zastoupení počtu rekonstrukcí a zároveň i vyšší zastoupení rekonstrukcí silikonovým implantátem (64). V České republice je možno pozorovat obdobný trend.

Výsledek rekonstrukce nezávisí pouze na erudici plastického chirurga a volbě techniky rekonstrukce, ale na spoustě dalších faktorů, jako je množství chybějící tkáně, celkový zdravotní stav pacienta, velikost druhého prsu apod. (65,66).

### **Rekonstrukce prsu implantáty**

První silikonové implantáty byly užity v roce 1963 Croninem a Gerowem. V roce 1977 byly poprvé využity k rekonstrukci prsu po mastektomii. Nejčastěji se jedná o silikonové implantáty plněné gelem, tvar mohou mít anatomický či kulatý, povrch hladký či s mikrotexturou.

Použití implantátu při rekonstrukci prsu patří mezi nejméně náročné techniky rekonstrukce. Délka operace a čas rekonvalescence jsou obvykle kratší než u jiných typů zákroků. Jedná se o metodu bezpečnou, levnou a spolehlivou, je možné ji využít i u žen s vícero komorbiditami (67,68,69). Největší nevýhodou cizího materiálu je tvorba vazivového pouzdra kolem implantátu a jeho svrašťování (perikapsulární fibróza) různého stupně dle Bakera.

V současné době je diskutovaným tématem problematika BIA-ALCL (anaplastický velkobuněčný lymfom), což je vzácná forma lymfomu. Ženy se silikonovými implantáty mají mírně zvýšené riziko rozvoje této formy lymfomu. Příčina není přesně známa, udává se např. bakteriální kontaminace, chronické dráždění implantátem a genetické faktory.

Rekonstrukce implantáty může být bezprostřední či odložená, jednodobá či dvoudobá.

Při bezprostřední rekonstrukci je v jedné době proveden chirurgický zákrok odstraňující prsní žlázu a rekonstrukční výkon nahrazující prs. Ovšem pravděpodobnost následných dílčích operačních výkonů není menší než u odložené rekonstrukce. Bezprostřední rekonstrukce ale nabývá na popularitě při sníženém počtu hospitalizací a tím snížení celkových ekonomických nákladů, eliminaci nutnosti využít tkáňovou expanzi a následnou výměnu za trvalý implantát, rychlém zotavení (70,71,72,73) a benefitu psychosociálním. Někteří autoři ovšem upozorňují na zvýšený počet komplikací a ztrátu implantátu (74,75,76,77). Kontroverzní je využití rekonstrukce implantátem při nutnosti adjuvantní radioterapie. Není na tuto problematiku jednoznačný názor a postup závisí na zkušenosti operátora, preferencích pacientky, kterou je nutné upozornit na možný nepříznivý estetický dopad radioterapie na výsledek rekonstrukce a možnost nutnosti dalších chirurgických zákroků. Adjuvantní radioterapie je spojena s vyšším procentem komplikací a ztrátou implantátu.

Při jednodobé rekonstrukci je vložen přímo silikonový implantát do preformované dutiny subpektorálně (pod m.pectoralis major) či prepektorálně (nad m.pectoralis major).

Při dvoudobé rekonstrukci je využito tkáňové expanze zavedené v roce 1982 Radovanem (78). Někteří autoři považují dvoudobou rekonstrukci za optimální z hlediska dlouhodobého estetického výsledku. Principem operace je vložení tkáňového expandéru do preformované dutiny pod m.pectoralis major, m.serratus anterior a m.obliquus externus. Peroperačně a postoperačně se expandér plní fyziologickým roztokem. Existuje celá řada názorů na postup a dobu plnění. Na našem pracovišti jsme převzali protokol, který vypracoval Kronowitz (79). Během operace je ideálně naplněna kapacita expandéru z 50%, poté po 2-3 týdnech je plněno zhruba 100ml tekutiny, v ideálním případě je tkáňový expandér naplněn co nejdříve, během 7 týdnů, než dojde ke kompletnímu zhojení ranných ploch. Expandér se poté mění za trvalý implantát za nejdříve 6 týdnů po dokončení expanze.

## **ADM /acellular dermal matrix/**

Tradiční submuskulární uložení silikonového implantátu vyžaduje elevaci m.pectoralis major a m.serratus anterior, což je vnímáno bolestivě. Vynález ADM umožňuje krytí implantátu laterálně a šetření svalu, který kryje implantát anteromediálně (80). Užití ADM zlepšuje estetický výsledek rekonstrukce, redukuje specifickou morbiditu jako je redukce výskytu kapsulární kontraktury, zlepšuje toleranci vůči radioterapii a vede k lepší anatomické rekonstrukci inframamární rýhy a finální kontury prsu (81,82).

ADM je biotechnologicky vytvořená lidská tkáň hovězího či prasečího původu zbavená buněčných antigenů, které by mohly navodit imunologickou reakci při zachování strukturované matrix podporující angiogenezi a tkáňovou regeneraci. V roce 2006 byly Salzbergem prvně publikovány klinické zkušenosti s tímto materiálem při bezprostřední rekonstrukci prsu (73). Od té doby se stává nedílnou součástí rekonstrukce prsů, v USA je využita až u 50% rekonstrukcí, s rostoucími zkušenostmi s tímto materiálem se ukazují liché počáteční obavy z vyššího procenta komplikací, naopak řada studií dokazuje snížený počet komplikací a lepší estetický výsledek rekonstrukce.

ADM také umožňuje posun od submuskulárního vložení implantátu k prepektorálnímu přístupu. Submuskulární technika neumožňuje plnou expanzi dolního pólu prsu na rozdíl od prepektorální techniky s využitím ADM. Někteří autoři dokonce doporučují prepektorální techniku s ADM při nutnosti adjuvantní radioterapie, kdy radioterapie byla dobře tolerována ve vztahu ke komplikacím a negativnímu dopadu na estetický výsledek rekonstrukce (83,84,85).Názory na užití ADM pokud je nutná adjuvantní radioterapie se ale různí (67).

Vzhledem k vysoké ceně tohoto materiálu se začaly využívat syntetické síťky jako alternativa k ADM a ukazují se jako vhodné materiály k rekonstrukci prsu při snížení nákladů.

## **Rekonstrukce vlastní tkání**

Pro rekonstrukci prsů v indikaci profylaktické mastektomie je nejčastěji využívanou metodou rekonstrukce břišním lalokem. Přední stěna břišní je vhodným odběrovým místem k rekonstrukci prsů. Poskytuje dostatek kůže a tukové tkáně a

má poměrně konstantní cévní zásobení hlubokým epigastrickým systémem. Za účelem co nejvíce šetřit svalovinu přední stěny břišní se využívá perforátorový lalok, DIEP lalok (deep inferior epigastric artery flap). Přední stěna břišní je vyživována z a.epigastrica superior, a.epigastrica inferior a a.epigastrica superficialis, které spolu komunikují. A.epigastrica inferior vydává směrem kraniálním četné perforátory, které probíhají skrze m.rectus femoris do spodní části dermis. tyto perforátory je možno předoperačně znázornit pomocí CT angiografie a lokalizovat na kůži pomocí příručního Doppler sonografu. Po preparaci břišního laloku s 1-3 perforátory je provedena preparace a.mammaria interna v úrovni 3.-4.žebra a provedena arteriální a žilní mikroanastomóza. Poté je provedeno usazení laloku na hrudníku. Rekonstrukce prsů DIEP lalokem je považována za spolehlivou metodu s malým množstvím komplikací, pokud je prováděna zkušeným týmem chirurgů (86).

## G) Antibiotická profylaxe

V současné době není jednoznačně stanoven postup perioperační antibiotické profylaxe. Existuje celá řada studií, které si bohužel protirečí. Některé nespatřují v perioperačním podávání antibiotik žádný přínos, jiné naopak doporučují prolongovanou antibiotickou profylaxi. Hai et al. v metaanalýze z roku 2019 srovnává standardní režim perioperačního profylaktického podávání antibiotik s prodlouženým režimem se závěrem, kdy neexistuje dostatečná evidence pro prodloužený režim. Ovšem je třeba brát v úvahu, že chirurgie prsu je spíše považována za „čistou-kontaminovanou“ chirurgii při znalosti existence prsního mikrobiomu a užívání cizích materiálů s jejich možnou bakteriální kontaminací. Z tohoto hlediska je samozřejmě prolongované užívání antibiotik oprávněné, ovšem bez jasných důkazů. Odpůrci tohoto prolongovaného užívání antibiotik mohou argumentovat i celkovými komplikacemi v rámci tohoto užívání. Průměrná incidence infekčních komplikací po operacích prsů se v této metaanalýze udává mezi 2,8 a 26% (87).

## H) Představy pacientek podstupující chirurgickou léčbu

Představy pacientů jsou již dlouho uznávány jako důležitý prediktor zdravotních výsledků v rámci psychosociálního výzkumu. (88). Thompson et al. nastiňují čtyři typy očekávání: ideální očekávání, která odkazují na požadovaný výsledek pacientů; očekávání, která se týkají očekávaného výsledku pacientů; normativní očekávání, která představují to, co by mělo nebo mělo být výsledkem; a neformovaná očekávání, ke kterým dochází, když pacienti nejsou ochotni nebo schopni formulovat očekávání (89).

Četné studie v chirurgických oblastech dokládají názor, že představa pacienta hraje důležitou roli při hodnocení výsledků a silně předpovídá spokojenost i kvalitu života. Očekávání pacientů hrají obzvláště kritickou roli ve volitelných chirurgických zákrocích, kde je primární motivací pacienta k operaci zlepšení kvality života (88).

Pochopení toho, jaký mohou mít představy pacientů dopad na jejich vnímaný výsledek, je pro poskytování vysoce kvalitní péče zásadní. Systematické a efektivní měření a řízení představ může zlepšit edukace pacientů, společné rozhodování, a především má vliv na dlouhodobou kvalitu života a spokojenost.

BREAST-Q je dotazníkový systém k hodnocení výsledků dle pacienta, které měří více aspektů kvality života (tj. psychosociální, sexuální a fyzický), jakož i spokojenost pacientů s celkovým výsledkem, podanými informacemi a péčí. Dotazník BREAST-Q má za cíl posoudit očekávání jednotlivých pacientů, rozpoznat pacienty, kteří mají nerealistická očekávání před tím, než podstoupí operaci, a podniknout kroky k tomu, aby tyto mylné představy byly objasněny.

## 2.3. Chemoprevence

Dle posledních výzkumů se ukazuje, že tamoxifen a raloxifene (selektivní modulátory estrogenového receptoru), exemestane a anastrozole (inhibitory aromatázy) mohou efektivně redukovat riziko karcinomu prsu, pokud jsou užívány denně po dobu 5 let, ovšem vliv na mortalitu v těchto klinických studiích demonstrován nebyl (90). Pouze tamoxifen je možno užívat i u premenopauzálních žen. Dalším problémem je, že se ukazuje, že tyto látky jsou efektivní pouze



v primární prevenci ER-pozitivního karcinomu prsu a nemají žádný benefit u ER-negativního karcinomu prsu, tudíž by měly význam pouze u BRCA2 nosiček, které vykazují podobné vlastnosti jako sporadické karcinomy, asi 77% těchto karcinomů je ER-pozitivních (37).

### 3. Péče o nosičky BRCA mutace ve Fakultní nemocnici v Plzni

Pacientka s pozitivním výsledkem genetického testování je nejprve konzultována na poradně pro dědičná onemocnění Gynekologicko-porodnické kliniky, kde je vysvětlena problematika hereditárního syndromu karcinomu prsů a ovarií a probrána gynekologická část dané problematiky.

Poté jsou pacientky odeslány na příslušná pracoviště onkologie, prsní chirurgie a plastické chirurgie. Na našem pracovišti plastické chirurgie provádíme profylaktické bilaterální mastektomie. Pacientka je zde opakovaně konzultována, je znovu (stejně jako v prsní poradně) informována o možnosti výběru mezi dispenzární péčí a preventivním chirurgickým zákrokem. Většina pacientek, které přicházejí na ambulanci plastické chirurgie je již většinou rozhodnuta pro profylaktický výkon. Je jim vysvětlen princip mastektomie, typy mastektomie a rekonstrukce. Důležité je zdůraznit, že ani při klasické mastektomii není technicky možné odstranit 100% žlázy, ale že určité procento žlázy zde zůstává a tím je riziko rozvoje karcinomu prsu poníženo na zhruba 95% (91). Dále je pacientce vysvětlen princip jednotlivých typů mastektomie, jejich výhody i možná rizika. Cílem operace je odstranit maximum prsní žlázy. Vzhledem k tomu, že neexistují jasně dané mezinárodní postupy, na našem pracovišti jsme přijali stanovisko, které staví radikalitu operace na první místo. Vypracovali jsme doporučení, kdy nipple-sparing mastektomie je indikována u malých či neptotických prsů. U větších či ptotických prsů je indikována skin-sparing mastektomie.

Pokud se jedná o pacientku, která je ve skupině relativní kontraindikace k výkonu, jako je např. kouření, diabetes, arteriální hypertenze, jsou jí vysvětleny zvýšená rizika této operace a rozhodujeme se individuálně u každé pacientky, zda tento výkon podstoupit s vědomím zvýšeného rizika komplikací či nikoliv. Pacientka je obeznámena s vyšším rizikem nedostatečného prokrvení kožních laloků a možné kožní nekrózy i v oblasti areolomamilárního komplexu. Pokud se jedná o tuto skupinu, někdy volíme dvoudobý způsob, kdy je nejprve provedena mastektomie a s časovým odstupem (na našem pracovišti 3 měsíce) je provedena rekonstrukční

fáze. Volíme zde spíše skin-sparing mastektomii, abychom eliminovali nekrotické komplikace v oblasti areolomamilárního komplexu.

Po určení nejoptimálnějšího typu mastektomie přistupujeme k vysvětlení principu rekonstrukce prsů. Většina pacientek žádá rekonstrukci bezprostřední a tato je i ve většině případů možná. Jsou vysvětleny možnosti rekonstrukce alloplastické (implantáty) nebo autologní (volnými laloky). Na našem pracovišti v indikaci bezprostřední rekonstrukce při profylaktickém výkonu volíme rekonstrukci alloplastickou. Jedná se většinou o žádost samotné pacientky, zároveň považujeme tuto metodu v této indikaci za optimální, s minimem perioperačních komplikací a s dobrými estetickými výsledky.

Pokud se jedná o pacientku s diagnostikovaným karcinomem prsu, tato je primárně diskutována na multioborovém onkotýmu, který sestává z onkologa, prsního chirurga, plastického chirurga a rentgenologa. Výstupem onkotýmu je optimální volba chirurgického přístupu, volba načasování rekonstrukce a jejího typu a předpoklad adjuvantní onkologické léčby. Díky mezioborovému přístupu je poskytována vysoce kvalitní péče o nemocné s diagnózou karcinomu prsu dle nejnovějších poznatků současné medicíny (92).

## 4. Soubor nemocných a metodika

Po celou dobu fungování multidisciplinárního onkotýmu (chirurg, onkolog, radiolog, plastický chirurg) hodnotíme výsledky mezioborové spolupráce kontinuální dispenzární péčí o naše pacientky.

Tato retrospektivní studie ve své první části hodnotí soubor pacientek, nosiček BRCA mutace, které podstupují profylaktickou mastektomii a rekonstrukci na Oddělení plastické chirurgie Fakultní nemocnice v Plzni.

V hlavních genetických centrech Plzeňského kraje bylo v roce 2014-2019 testováno na mutaci v genech BRCA1 a BRCA2 1697 žen. U 341 (20,09%) byla prokázána zárodečná mutace v BRCA1/2 genu.

Provedli jsme retrospektivní nerandomizovanou studii, do které bylo v první části zařazeno 45 nosiček BRCA mutace, které podstoupily preventivní oboustrannou mastektomii na Oddělení plastické chirurgie FN Plzeň v letech 2014 až 2019. Z 341 pacientek pozitivně testovaných na tuto zárodečnou mutaci, 45 pacientek (17,30 %) podstoupilo preventivní zákrok na prsech, ostatní se rozhodly pro dispenzární péči. 30 žen (66,66%) mělo mutaci BRCA1, 15 žen (33,33%) mělo mutaci BRCA2. Průměrný věk v době profylaktického výkonu byl 39,43 let u BRCA1 nosiček a 47,0 let u BRCA2 nosiček.

Profylaktická mastektomie byla provedena dříve u BRCA1 nosiček ve srovnání s BRCA2 nosičkami, průměrně za 22 měsíců od znalosti výsledku genetického testování u BRCA1 nosiček a průměrně za 37 měsíců u BRCA2 nosiček. U BRCA2 nosiček jsme provedli výrazně méně nipple-sparing mastektomií (20,0%) než u BRCA1 nosiček (40,0%). V 60% případů BRCA1 nosiček a 80% případů BRCA2 nosiček jsme provedli skin-sparing mastektomii. Bezprostřední rekonstrukci jsme častěji prováděli u BRCA2 nosiček, v 83,3% případů jsme provedli bezprostřední rekonstrukci u BRCA1 nosiček a u všech BRCA2 nosiček. U BRCA2 nosiček jsme častěji provedli přímou rekonstrukci implantátem, tkáňová expanze byla častěji metodou volby u BRCA1 nosiček, tj. u 76,7% BRCA1 nosiček a 93,3% BRCA2 jsme zvolili rekonstrukci přímo implantátem, u 23,3% BRCA1 nosiček a 6,7% BRCA2 nosiček byla provedena dvoudobá rekonstrukce pomocí tkáňového expandéru. Ve druhé části studie jsme hodnotili soubor 59 pacientek, nosiček

BRCA mutace, s již diagnostikovaným karcinomem prsu. 43 žen (72,88%) mělo mutaci BRCA1 a 16 žen (27,12%) mělo mutaci BRCA2. Průměrný věk v době terapeutické mastektomie byl 38,47 let u BRCA1 nosiček a 43,19 let u BRCA2 nosiček ( $p=0,025$ ) (Tab.1).

Shromáždili jsme tyto údaje: věk pacientky, genetickou predispozici, dobu od stanovení diagnózy k chirurgickému výkonu, typ nádoru, stadium onemocnění, hormonální profilu nádoru, typ provedené mastektomie, typ adjuvantní event. neoadjuvantní léčby, nádorovou duplicitu, dobu sledování, lokální recidivu, remisi či generalizaci onemocnění, typ rekonstrukce a její komplikace (perikapsulární fibróza, infekce, nekróza kožního krytu, ztráta implantátu), antibiotickou profylaxi. Zastoupení mastektomie či zachovného výkonu jako chirurgického přístupu bylo srovnatelné v obou sledovaných skupinách, u 51,1% BRCA1 nosiček a 56,2% BRCA2 nosiček byla provedena mastektomie, u ostatních zachovný výkon. Nipple-sparing mastektomii jsme provedli u 20,0% BRCA1 nosiček a 8,3% BRCA2 nosiček. U 80% BRCA1 nosiček a 91,7% BRCA2 nosiček jsme tedy provedli skin-sparing mastektomii. Kontralaterální výkon (bez či s dokončením mastektomie na původní straně) byl proveden u 69,8% BRCA1 nosiček a 75% BRCA2 nosiček. Bez rekonstrukce z celkového počtu výkonů zůstalo 39,5% BRCA1 nosiček a 25% BRCA2 nosiček. Bezprostřední rekonstrukci podstoupilo 58,1% BRCA1 nosiček (z toho u 41,9% byla provedena přímá rekonstrukce implantátem) a 75% BRCA2 nosiček (z toho u 43,7% byla provedena přímá rekonstrukce implantátem).

Bylo řešeno několik problematických otázek, které musí multidisciplinární onkotým řešit, při plánování léčebné strategie a tyto zhodnoceny na základě naší letité klinické zkušenosti.

Statistická analýza byla provedena pomocí STATISTICA (verze 11Cz, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Kategorické proměnné byly hodnoceny pomocí dvouvýběrového t-testu, kvantitativní proměnné byly hodnoceny pomocí neparametrického Mann-Whitney testu. Hladina významnosti byla stanovena na 5 %, tedy pokud je získaná hodnota nižší než 0.05, jedná se o statisticky významný rozdíl. Pro výpočet recurrence-free intervalu byla použita Kaplan-Meierova metoda.

## Klinické otázky

### **1. Jaký typ mastektomie**

Při chirurgické léčbě karcinomu prsu či u profylaktických výkonů u zdravých BRCA nosiček můžeme volit mezi mastektomií klasickou, skin-sparing mastektomií či nipple-sparing mastektomií. Existuje řada metaanalýz zabývajících se srovnáním typů mastektomie a dle nejnovějších poznatků jsou tyto přístupy onkologicky bezpečné, mají srovnatelné dlouhodobé výsledky ve smyslu celkového přežití a bezpříznakového období (39). Nipple-sparing mastektomie je kontraindikována při postižení bradavky nádorovým procesem. Je tedy na rozhodnutí multioborového týmu při zhodnocení všech faktorů a preference dobře informované pacientky, jaký typ chirurgického přístupu bude zvolen.

### **2. Rekonstrukce odložená či bezprostřední**

Pokud je jako léčebný chirurgický výkon indikována mastektomie, je dalším otazníkem načasování tzv. timing rekonstrukce. Rekonstrukce odložená je rekonstrukce po ukončení onkologické léčby, nejdříve za 6 měsíců od mastektomie, rekonstrukce bezprostřední se provádí v jedné době s mastektomií. Pravděpodobnost následných dílčích operačních výkonů není menší než u odložené rekonstrukce. Bezprostřední rekonstrukce ale nabývá na popularitě při sníženém počtu hospitalizací a tím snížení celkových ekonomických nákladů, možnou eliminaci nutnosti využít tkáňovou expanzi a následnou výměnu za trvalý implantát, rychlém zotavení a benefitu psychosociálním (93,94). Někteří autoři ovšem upozorňují na zvýšený počet komplikací a vyšší riziko ztráty implantátu (67).

### **3. Rekonstrukce alloplastická či autologní**

Z metod využíváme rekonstrukci alloplastickou (cizí materiál – silikonový implantát, tkáňový expandér) či autologní (vlastní materiál – místní lalok nebo lalok vzdálený). Každá metoda má své výhody či nevýhody, volba je individuální s cílem co nejlepšího estetického výsledku při respektování přání pacientky a technických možností.

#### **4. Neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie**

Neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie je důležitou součástí léčby karcinomu prsu. Jejich vliv na hojení při rekonstrukci prsu je nejasný, nelze s jistotou určit, zda neúspěch rekonstrukce přímo souvisí s neoadjuvantní chemoterapií či je výsledkem jiných faktorů [95]. Z vlivu této léčby na imunitní systém se předpokládá její negativní vliv hojení rány a vyšší riziko infekčních komplikací. V klinické praxi ovšem tento vliv neoadjuvantní chemoterapie prokázán nebyl. Dalším bodem této problematiky jsou obavy z možného oddálení onkologické léčby při pooperačních komplikací. Toto prodloužení může mít negativní vliv na výsledek onkologické léčby (95).

#### **5. Adjuvantní radioterapie**

Adjuvantní radioterapie je významná část léčby u pacientek s lokálně pokročilým onemocněním, která prodlužuje bezpříznakové období i celkové přežití nemocných (96). Radioterapie má dobře známé nežádoucí účinky na měkké tkáně jako je fibróza či atrofie kůže, které mohou interferovat s výsledkem alloplastické či autologní rekonstrukce. Řada předchozích studií potvrdila zvýšené riziko komplikací a negativní vliv ozáření na estetický výsledek rekonstrukce (97,98). Někteří autoři jednoznačně nedoporučují provedení bezprostřední rekonstrukce při indikované adjuvantní radioterapii (99). Současné publikace ovšem ukazují, že bezprostřední rekonstrukce prsu s použitím implantátu a následná radioterapie již není kontraindikací, naopak její zastoupení roste (98).

#### **6. Perioperační komplikace bezprostřední rekonstrukce**

Za nejčastější specifické komplikace mastektomie a rekonstrukce jsou považovány nekróza kožního laloku, nekróza areolomamilárního komplexu při nipple-sparing mastektomii, infekční komplikace a perikapsulární fibróza.

#### **7. Kontralaterální mastektomie**

Kontralaterální mastektomie je výkon, který dle většiny zdrojů výrazně redukuje riziko druhostranného karcinomu, některé zdroje uvádí prodloužení bezpříznakového období ovšem bez vlivu na celkové přežití. Zároveň se ukazuje,

že prognóza pacientky je zásadně determinována charakteristikami a chováním primárního nádoru. Nejčastějším citovaným důvodem k volbě preventivní kontralaterální mastektomie je strach z druhostranného karcinomu. Mastektomie samozřejmě s sebou nese i možné komplikace zahrnující např. infekci, nekrózu kůže, krvácení, chronickou bolestivost i neuspokojivý estetický výsledek (100). Řada pacientek si ale neuvědomuje teoretické zdvojnásobení rizika pooperačních komplikací a i komplikací dlouhodobých jako je negativní psychologická reakce na operaci, která i přes možnosti rekonstrukce vždy znamená zásadní zásah do tělesného vzhledu (101). Ve Spojených Státech se výrazně zvýšilo zastoupení kontralaterálních mastektomií i u pacientek bez zjevné zdravotní indikace (tj. např. genetický, rodinný či jiný rizikový faktor).



## 5. Výsledky

Do první části studie bylo zařazeno 45 nosiček BRCA mutace, které podstoupily profylaktickou bilaterální mastektomii. Nosičky BRCA1 mutace byly signifikantně mladší oproti nosičkám BRCA2 mutace ( $p=0,014$ ) (Tab.1).

**Tab. 1 Popis souboru patientek z hlediska věku**

	Zdravé nosičky BRCA mutace			BRCA nosičky s diagnostikovaným karcinomem prsu		
	BRCA1	BRCA2	<i>p-value</i>	BRCA1	BRCA2	<i>p-value</i>
Věk (roky)	N=30	N=15		N=43	N=16	
Průměr	39,43	47,0	<b>0,014</b>	38,47	43,19	<b>0,025</b>
Medián	40,5 (23-52)	47,0 (32-62)		37 (25-58)	42,5 (26-54)	

Komplikace se vyskytovaly častěji ve skupině BRCA2 nosiček, avšak bez statistické významnosti. Z komplikací jsme řešili 1 případ perikapsulární fibrózy (6,7%) u BRCA2 nosičky, infekční komplikace se vyskytla v 6,7% případů u BRCA1 nosiček a 13,3% případů u BRCA2 nosiček. Ztrátu implantátu jsme zaznamenali v 3,3% BRCA1 nosiček a 13,3% BRCA2 nosiček, vždy jako výsledek infekční komplikace. Nekróza kožních okrajů se vyskytla vždy v jednom případě v každé skupině, 3,33% u BRCA1 nosiček a 6,7% u BRCA2 nosiček (Tab.2).

**Tab.2 Popis souboru zdravých BRCA nosiček z hlediska chirurgického výkonu**

		BRCA1 N	%	BRCA2 N	%	<i>p-value</i>
Načasování operace od výsledku genetiky	-	30	22,3mės.	15	37,3mės.	0,60
Načasování rekonstrukce	Bezprostřední	25	83,3	15	100,0	0,15
	Odložená	5	16,7	0	0	
Typ rekonstrukce	Implantát	23	76,7	14	93,3	0,23
	Tkáň.expandér	7	23,3	1	6,7	
Kapsulace	ano	0	100,0	1	6,7	0,33
	ne	30	0	14	93,3	
Infekce	ano	2	6,7	2	13,3	0,59
	ne	28	93,3	13	86,7	
Ztráta implantátu	ne	29	96,7	13	86,7	0,25
	ano	1	3,3	2	13,3	
Nekróza	ne	29	96,7	14	93,3	1,00
	ano	1	3,3	1	6,7	
NSM	ne	18	60,0	12	80,0	0,31
	ano	12	40,0	3	20,0	
SSM	ne	12	40,0	3	20,0	0,31
	ano	18	60,0	12	80,0	

Legenda: NSM-nipple-sparing mastektomie, SSM-skin-sparing mastektomie

Ve druhé části studie jsme hodnotili soubor 59 pacientek, nosiček BRCA mutace, s již diagnostikovaným karcinomem prsu. Průměrný věk v době terapeutické mastektomie byl 38,47 let u BRCA1 nosiček a 43,19 let u BRCA2 nosiček ( $p=0,025$ ) (Tab.1).

Největší podíl pacientek byl diagnostikován s T1 (BRCA1 55,8% a BRCA2 56,2%), N0 (BRCA1 64,3%, BRCA2 60%) a M0 (BRCA1 95,5% a BRCA2 100%) karcinomem. U BRCA1 se nejčastěji jednalo o grade 3 (67,4%) a u BRCA 2 o grade 2 (56,2%). Estrogenové receptory byly významněji negativní u BRCA1 nosiček ve srovnání s BRCA2 nosičkami (74,4% u BRCA1 nosiček a 12,5% u BRCA2 nosiček,  $p=0,001$ ). Stejně tak progesteronové receptory byly častěji negativní u BRCA1 nosiček oproti BRCA2 nosičkám (72% u BRCA1 nosiček a 31,2% u BRCA2 nosiček). Her2-neu bylo u většiny pacientek negativní (88,4% u BRCA1 nosiček a 81,2% u BRCA2 nosiček). U BRCA1 nosiček statisticky významně převažoval triple-negativní nádor, tj. 65,1% BRCA1 nosiček mělo triple-negativní nádor oproti 6,2% BRCA2 nosiček ( $p=0,002$ ). Nejčastějším histologickým typem byl duktální karcinom (95,3% u BRCA1 nosiček a 75% u BRCA2 nosiček). Většina

pacientek podstoupila chemoterapii, významně častěji BRCA1 nosičky ve srovnání s BRCA2 nosičkami (97,7% vs.62,5%,  $p=0,034$ ). 76,7% BRCA1 nosiček a 68,7% BRCA2 nosiček podstoupily pooperační radioterapii. Hormonální léčba byla významně častěji indikována u BRCA2 nosiček oproti BRCA1 nosičkám (75% vs. 18,6%,  $p=0,003$ ). Léčba Herceptinem byla indikována u 9,3% BRCA1 nosiček a 12,5% BRCA2 nosiček. Nádorová duplicita byla pozorována pouze u BRCA1 nosiček (23,3%). Nejčastěji se jednalo o kontralaterální karcinom prsu u 5 nemocných, dále o ovarium, kolorektální karcinom, dělohu či maligní melanom. Lokální recidiva se vyskytla u 11,6% BRCA1 nosiček a 12,5% BRCA2 nosiček. U 4 BRCA1 nosiček (9,3%) byla pozorována generalizace onemocnění, z toho 2 pacientky byly operovány ve stadiu generalizace. Remise bylo dosaženo u 93% BRCA1 nosiček a 100% BRCA2 nosiček. (Tab.3).

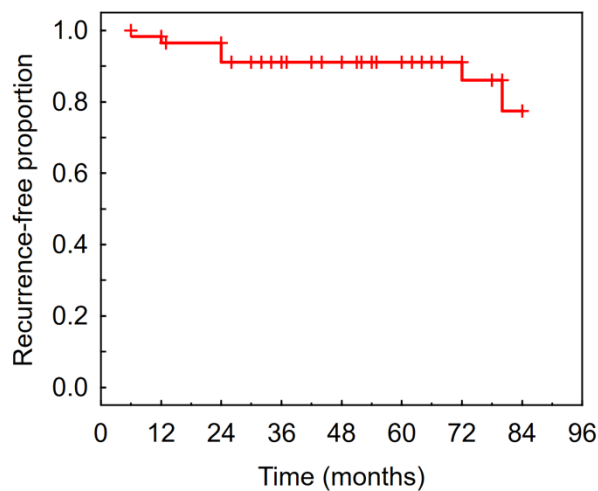
**Tab. 3 Popis souboru BRCA nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu z hlediska charakteristiky nádoru**

		BRCA1 N	%	BRCA2 N	%	<i>p-value</i>
T	1	24	55,8	9	56,2	<i>1</i>
	2	14	32,5	4	25	
	3	3	6,9	3	18,7	
	4	2	4,6	0	0	
N	0	27	64,29	9	60,0	<i>1</i>
	1	10	23,81	3	20,0	
	2	3	7,1	3	20,0	
	3	2	4,7	0	0	
M	0	41	95,3	15	100,0	<i>1</i>
Grade	1	2	4,6	0	0	<i>1</i>
	2	3	6,9	0	0	
	3	11	25,5	9	56,2	
	3	29	67,4	7	43,7	
ER	negativní	32	74,4	2	12,5	<b>0,001</b>
	pozitivní	11	25,5	14	87,5	
PR	negativní	31	72,0	5	31,2	<i>0,221</i>
	pozitivní	12	27,9	11	68,7	
Her 2/neu	negativní	38	88,3	13	81,2	<i>1</i>
	pozitivní	5	11,6	3	18,7	
TN	-	15	34,8	15	93,7	<b>0,002</b>
	+	28	65,1	1	6,2	
Typ nádoru	duktální	41	95,3	12	75,0	<i>0,625</i>
	lobulární	0	0	3	18,7	
	jiný	2	4,6	1	6,2	
CHT	ne	1	2,3	6	37,5	<b>0,034</b>
	ano	42	97,6	10	62,5	
RT	ne	10	23,2	5	31,2	<i>1</i>
	ano	33	76,7	11	68,7	
HT	ne	35	81,4	4	25,0	<b>0,003</b>
	ano	8	18,6	12	75,0	
Herceptin	ne	39	90,7	14	87,5	<i>1</i>
	ano	4	9,3	2	12,5	
Duplicita	ne	33	76,7	16	100,0	<i>1</i>
	ano	10	23,2	0	0	
Lok.recidiva	ne	38	88,3	14	87,5	<i>1</i>
	ano	5	11,6	2	12,5	
Generalizace	ne	39	90,7	16	100,0	<i>1</i>
	ano	4	9,3	0	0	
Remise	ne	3	6,9	0	0	<i>0,65</i>
	ano	40	93,0	16	100,0	

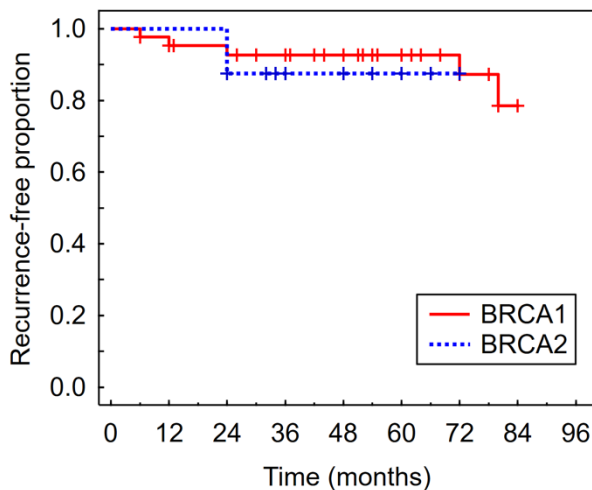
Legenda: T-velikost nádoru, N-postižení lymfatických uzlin, M-přítomnost vzdálených metastáz, ER-estrogenové receptory, PR-progesteronové receptory, Her 2/neu- humánní epidermální receptor 2, TN-triple negativní, CHT-chemoterapie, RT-radioterapie, HT-hormonální léčba

Byl stanoven recurrence-free interval (RFI) pomocí Kaplan - Meierovy metody v celém souboru BRCA nosiček (Graf 1) a porovnání BRCA1 a BRCA2 nosiček (Graf 2). Medián ani kvartily RFI není možné stanovit, RFI se po celou dobu sledování drží nad 75%. Bylo stanoveno 1-, 3-, 5- leté přežití s 95% intervalem spolehlivosti: 1 leté přežití: 96,6% (91,9-100), 3 leté přežití: 89,8% (81,3-98,4) a 5 leté přežití: 87,3% (76,5-98,1).

**Graf 1. RFI v celém souboru BRCA nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu**



**Graf 2. RFI u BRCA1 a BRCA2 nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu**



Většina komplikací se vyskytla v BRCA1 skupině, perikapsulární fibrózu jsme zaznamenali u 11,5% BRCA1 nosiček a u žádné BRCA2 nosičky. Infekční komplikaci jsme zaznamenali u 11,5% BRCA1 nosiček a 8,3% BRCA2 nosiček. Ztráta rekonstrukce nastala u 15,4% BRCA1 nosiček a 8,3% BRCA2 nosiček. Nekróza kožního krytu vyžadující chirurgickou nekrektomii byla hodnocena u všech výkonů a nastala u 4,6% BRCA1 nosiček a 6,2% BRCA2 nosiček. U 80,8% BRCA1 nosiček a 66,7% BRCA2 nosiček byl zvolen prodloužený antibiotický režim (Tab.4).

**Tab. 4 Popis souboru BRCA nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu z hlediska chirurgického přístupu**

		BRCA1 N	%	BRCA2 N	%	<i>p-value</i>
Typ výkonu		22	51,1	9	56,25	<i>l</i>
	mastektomie	21	48,8	7	43,7	
Kontralat.výkon s event.doplněním mastektomie	Ne	13	30,2	4	25,0	<i>l</i>
	Ano	30	69,7	12	75,0	
Načasování rekonstrukce	bez rekonstrukce	17	39,5	4	25,0	<i>l</i>
	bezprostřední odložená	25	58,1	12	75,0	
Typ rekonstrukce	bez rekonstrukce	1	2,3	0	0	
	implantát	17	39,5	4	25,0	<i>l</i>
	tkáňový expandér	18	41,8	7	43,7	
Kapsulace u rekonstrukce	Ne	8	18,6	5	31,2	
	Ano	23	88,5	12	100,0	<i>l</i>
Infekce u rekonstrukce	Ne	3	11,5	0	0	
	Ano	23	88,5	11	91,7	<i>l</i>
Ztráta implantátu	Ne	3	11,5	1	8,3	
	Ano	22	84,6	11	91,7	<i>l</i>
Nekróza	Ne	4	15,4	1	8,3	
	Ano	41	95,3	15	93,7	<i>l</i>
NSM	Ne	2	4,65	1	6,2	
	Ano	24	80,0	11	91,7	<i>l</i>
SSM	Ne	6	20,0	1	8,3	
	Ano	6	20,0	1	8,3	<i>l</i>
ATB u rekonstrukce	Ne	24	80,0	11	91,7	
	klasický režim	5	19,2	4	33,3	<i>l</i>
	prodloužený režim	21	80,8	8	66,7	

Legenda: NSM-nipple-sparing mastektomie, SSM-skin-sparing mastektomie, ATB-antibiotika

Při porovnání obou souborů, tj. zdravých BRCA nosiček podstupujících profylaktický výkon a BRCA nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu jsme hodnotili rozložení komplikací (Tab. 5).

**Tab. 5 Rozložení komplikací v souboru zdravých BRCA nosiček a BRCA nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu**

	Zdravé BRCA nosičky N=45		BRCA nosičky s karcinomem prsu N=59		<i>p- value</i>
		%		%	
Kapsulace	1	2,2	3	7,9	0,63
Infekce	4	8,9	4	10,5	0,72
Ztráta implantátu	3	6,7	5	13,1	1
Nekróza	2	4,4	3	5,0	1

Zodpovězení otázek na základě zhodnocení souboru nemocných a naší klinické zkušenosti:

### **1. Jaký typ mastektomie**

V našem souboru byla u většiny nemocných (u zdravých nosiček BRCA1 a BRCA2 u 56,7% vs. 80,0% a u nosiček BRCA1 a BRCA2 s diagnostikovaným karcinomem prsu u 80,0% vs. 91,7%) provedena skin-sparing mastektomie. Je to chirurgický přístup, který je na našem pracovišti preferován při řešení invazivního karcinomu prsu, ale i výkonech profylaktických. Jedná se o metodu, kdy je ponecháno maximum kožního krytu a zároveň je ponechána i intaktní inframamární rýha, což je struktura pro rekonstrukci prsu a estetický výsledek zásadní. Je to metoda, která je onkologicky bezpečná, má minimum komplikací, zajistí dobrý estetický výsledek a rychlou rekonvalescenci, není zde riziko odkladu onkologické léčby. Za kontraindikaci ke skin-sparing mastektomii považujeme inflamatorní karcinom prsu, přímou infiltraci kůže prsu nádorem, závažné celkové komorbidity jako dekompenzovaný diabetes mellitus a morbidní obezitu, relativní kontraindikací je kouření. Chirurgický řez vedeme periareolárně u neptotických prsů (Obr. 1) a u ptotických prsů ve tvaru invertovaného písmene T jako je tomu u redukčních a modelačních operací tak (tzv. Wise pattern mastektomie), aby byl kožní kryt zredukován k dosažení uspokojivého estetického výsledku (Obr. 2). Tento typ řezu obráceného T zároveň umožňuje vytvoření deepitelizovaného distálně stopkovaného dermálního laloku, který slouží ke krytí prsního implantátu či expandéru. Pokud není možné vytvořit tento dermální lalok, je velmi často nutné použít syntetickou síťku, která je suturována k okrajům prsního svalu, tak aby bylo dosaženo plného zakrytí implantátu (Obr. 3). Z následných dílčích operací je nejčastější rekonstrukce bradavky z místních laloků a tetováž dvorce (Obr. 4).

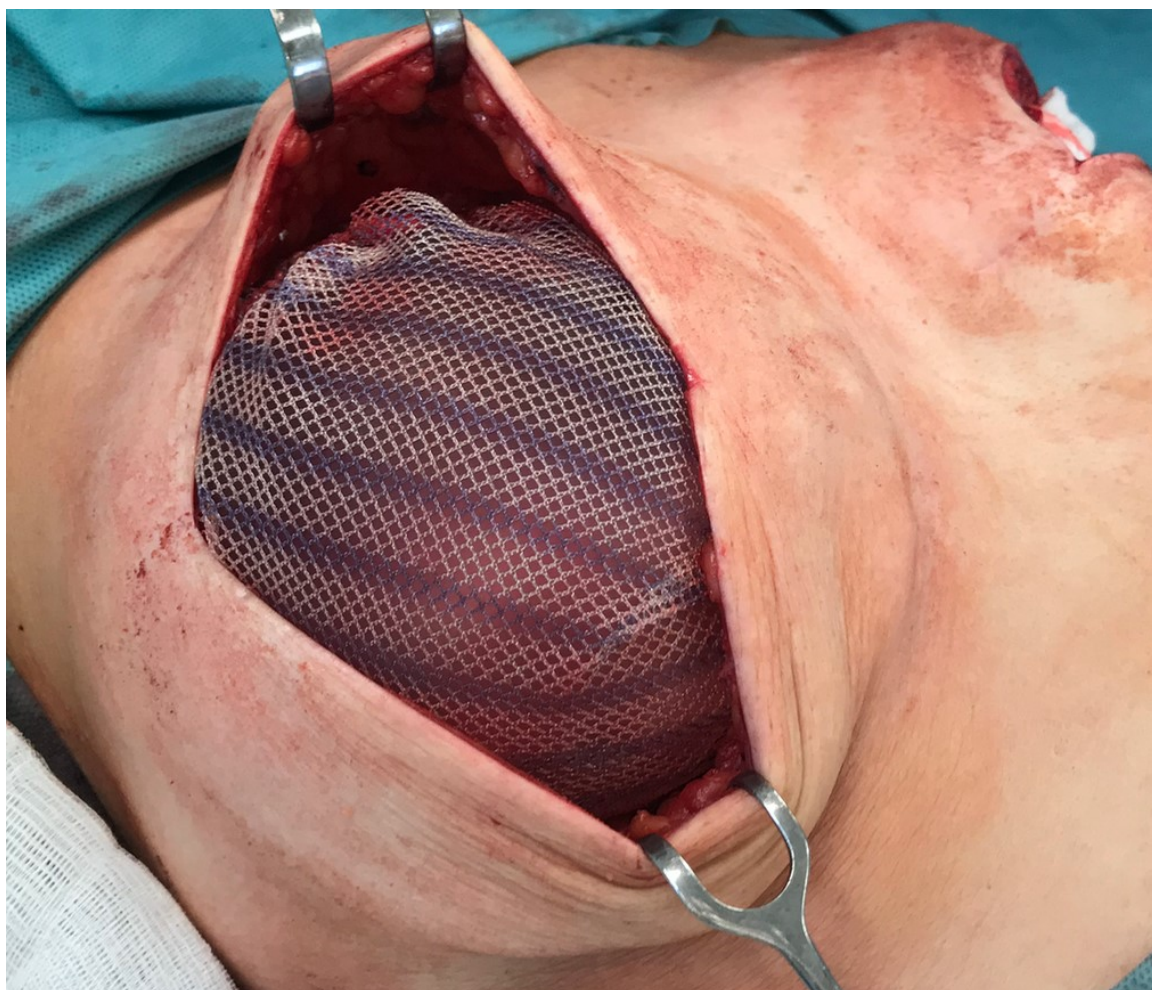




Obr. 1: 37 letá nemocná s duktálním karcinomem levého prsu, skin-sparing mastektomie z klasického řezu, bezprostřední rekonstrukce anatomickým implantátem 240ml, bez následné onkologické léčby



Obr. 2: 53 letá nemocná s duktálním, karcinomem levého prsu, skin-sparing mastektomie Wise pattern, anatomický implantát 350ml, adjuvantní hormonální terapie



Obr. 3: Příklad užití syntetické síťky ke krytí silikonového implantátu

## **2. Rekonstrukce odložená či bezprostřední**

Na našem pracovišti byla preferována rekonstrukce odložená, tj. po ukončení onkologické léčby. Proces začleňování bezprostřední rekonstrukční operativy byl poměrně složitý, dlouhou dobu panovala nedůvěra k této problematice mezi ostatními odborníky. K prosazení bezprostředních rekonstrukcí do rutinní klinické praxe významnou měrou přispěl vznik multidisciplinárního onkotýmu sestávajícího ze specialisty z oboru onkologie, chirurgie, radiologie a plastické chirurgie. Také dlouhodobě dobré výsledky při bezprostředních rekonstrukcích v rámci profylaktických mastektomií vedly k začlenění bezprostředních rekonstrukcí i mezi pacientky podstupující terapeutickou mastektomii. Od vzniku mezioborové spolupráce se výrazně zvýšila kvalita a součinnost poskytované

péče, pacientka je před operací konzultována lékaři výše zmíněných odborností s cílem poskytnou nemocné péči nejvyššího standardu. V současné době je bezprostřední rekonstrukce prsu preferovanou modalitou, kterou onkotým indikuje, pokud je to z onkologického hlediska možné, pokud pacientka tuto formu rekonstrukce preferuje a je pro ni i vhodnou kandidátkou.

V našem souboru byla bezprostřední rekonstrukce provedena u většiny zdravých nosiček BRCA1 a BRCA2 (83,3% vs. 100,0%) a u nosiček BRCA1 a BRCA s diagnostikovaným karcinomem prsu u 58,1% vs. 75,0%). Nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi komplikacemi a načasováním rekonstrukce.

### **3. Rekonstrukce alloplastická či autologní**

Při bezprostřední rekonstrukci se na našem pracovišti používá výhradně rekonstrukce alloplastická. Není to jen z důvodů organizačních. Rekonstrukce alloplastická z našeho pohledu nejlépe splňuje požadavky na bezprostřední typ rekonstrukce. Jedná se o metodu jednoduchou, levnou, s přijatelným procentem komplikací, s dobrým estetickým výsledkem. U profylaktických výkonů nezatěžuje nemocné další jizvou. Z onkologického hlediska je důležité i minimální prodloužení délky operace, minimální zatížení imunitního systému onkologické pacientky krátkým chirurgickým výkonem, minimální riziko nutnosti oddálení onkologické léčby při perioperačních komplikacích. Rekonstrukce alloplastická je rozdělena na rekonstrukci implantátem v jedné době, kterou v našem souboru zdravých BRCA1 a BRCA2 nosiček podstoupilo 76,7% vs. 93,3% a BRCA1 a BRCA2 nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu podstoupilo 41,9% vs. 43,7% pacientek, a na rekonstrukci dvoudobou s využitím tkáňového expandéru, kterou podstoupilo ve skupině zdravých BRCA1 a BRCA2 nosiček 23,3% vs. 6,7% a ve skupině BRCA1 a BRCA2 nosiček 18,6% a 31,2% pacientek. Tkáňová expanze byla v našem souboru využita u malých prsů, kde pacientka žádá vytvoření většího objemu nebo při nedostatku kožního krytu po mastektomii.

### **4. Neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie**

Neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie je důležitou součástí léčby karcinomu prsu. V souboru BRCA1 a BRCA2 nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu

bylo 97,7% vs. 62,5% indikováno k pooperační chemoterapii. Jejich vliv na hojení při rekonstrukci prsu je nejasný, nelze s jistotou určit, zda neúspěch rekonstrukce přímo souvisí s neoadjuvantní chemoterapií či je výsledkem jiných faktorů. Z vlivu této léčby na imunitní systém se předpokládá její negativní vliv hojení rány a vyšší riziko infekčních komplikací. V klinické praxi ovšem tento vliv neoadjuvantní chemoterapie prokázán nebyl. Dalším bodem této problematiky jsou obavy z možného oddálení onkologické léčby při pooperačních komplikacích. Toto prodlení může mít negativní vliv na výsledek onkologické léčby (95). V našem souboru nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi chemoterapií a přítomnými komplikacemi.

## **5. Radioterapie**

V souboru BRCA1 a BRCA2 nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu bylo 76,7% vs. 68,7% indikováno k pooperační radioterapii. Většinou je definitivní indikace k radioterapii stanovena až na základě výsledku histologie. Z naší zkušenosti vyplývá, že jasná indikace k radioterapii již předoperačně je pro nás kontraindikací k provedení bezprostřední rekonstrukce. Pokud se jedná o indikaci předoperačně nejasnou a pacientka má zájem podstoupit bezprostřední rekonstrukci, považujeme za nutné co nejpřesněji pacientku informovat o možných rizicích a komplikacích tohoto postupu, ovšem v tomto případě bezprostřední rekonstrukci nezavrhujeme. Mnohdy se podaří dosáhnout přijatelného estetického výsledku a spokojenosti pacientky (Obrázek č. 5). V našem souboru nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi radioterapií a přítomnými komplikacemi.

## **6. Perioperační komplikace bezprostřední rekonstrukce**

Dlouholeté zkušenosti našeho pracoviště postupovaly od minimální antibiotické profylaxe spočívající v jedné předoperační dávce antibiotika a druhé dávce krátce po operaci. Vzhledem ke zvyšování četnosti spolupráce s prsními chirurgy a zvyšování počtu společných výkonů ve smyslu onkoplastických výkonů a bezprostředních rekonstrukčních výkonů, stejně tak navyšování počtu pacientek po prodělané onkologické léčbě, docházelo i k navyšování počtu zánětlivých komplikací. Z celkového počtu 8 infekčních komplikací v obou souborech všechny tyto komplikace nastaly ve standardním antibiotickém režimu, 8 krát

došlo ke ztrátě rekonstrukce ( $p=0,1$ ), z toho 7 krát ve standardním antibiotickém režimu ( $p=0,4$ ).

Osvědčil se nám následující postup. Ten je založen na správné přípravě operačního pole, prolongovaném užívání antibiotik a užití mikrobiálního tmelu (kyanoakrylát, InteguSEAL®, Kimberly-Clark). Kožní flóra pacienta je hlavním zdrojem patogenů a mikrobiální kontaminace chirurgického řezu je pravděpodobným předchůdcem chirurgické infekce. Lze použít různé desinfekční přípravky, ale i přes tyto prostředky bakterie nadále přežívají v kůži a mohou kontaminovat ránu. Mikrobiální tmel (InteguSEAL®, Kimberly-Clark) prokazatelně snižuje kontaminaci ran a tím i výskyt infekčních komplikací. Náš postup je následující:

1. s premedikací je podána intravenózně první dávka cefalosporinu 1.generace (cefazolin)
2. řádná příprava operačního pole + Integuseal, opakovaně výplach dutiny pro implantát desinfekčním roztokem, omytí implantátu v desinfekčním roztoku, „one-touch approach“
3. druhá dávka cefalosporinu 1.generace (cefazolin) 2 hodiny po výkonu, třetí dávka cefalosporinu 1.generace (cefazolin) po 8 hodinách
4. následujících 14 dní pokračovat clindamycin 600mg 3xdenně či amoxicillin 1,2g i.v. po dobu hospitalizace a dále per os.

Tento postup se nám osvědčil a významně se snížil výskyt časných i pozdních zánětlivých komplikací.

Nekróza kožního krytu je komplikace, která často vede ke ztrátě rekonstrukce. Při jakékoliv pochybnosti o vitalitu kožního laloku je třeba sporně prokrvený kožní okrasek excidovat již při primární mastektomii a eventuálně nedostatku kožního krytu přizpůsobit i plánovanou rekonstrukci. Při později zjištěné nejčastěji okrajové nekróze kožního krytu má dle našich zkušeností největší šanci na úspěch radikálnější postup ve smyslu okamžité chirurgické nekrektomie. Nekróza kožního krytu se vyskytla v souboru zdravých BRCA1 a BRCA2 nosiček u 3,3% vs. 6,6% a v souboru nosiček BRCA1 a BRCA2 mutace s diagnostikovaným karcinomem prsu u 4,6% vs. 6,2%.

Infekční komplikace se vyskytla v souboru zdravých BRCA1 a BRCA2 nosiček u 6,7% vs. 13,3% a v souboru nosiček BRCA1 a BRCA2 mutace s diagnostikovaným karcinomem prsu u 11,5% vs. 8,3%.

Ztrátu implantátu jsme zaznamenali v souboru zdravých BRCA1 a BRCA2 nosiček u 3,3% vs. 13,3% a v souboru nosiček BRCA1 a BRCA2 mutace s diagnostikovaným karcinomem prsu u 15,4% vs. 8,3%.

## **7. Kontralaterální mastektomie**

Kontralaterální výkon byl v našem souboru nosiček BRCA mutace s diagnostikovaným karcinomem prsu proveden u 42 případů (71,18%).

V ideálním případě je výsledek genetiky u nově diagnostikovaných karcinomů prsu znám již před operací. V našich podmínkách je toto prakticky možné jen u pacientek s již potvrzenou mutací v BRCA genech, které jsou z tohoto důvodu dispenzarizovány. Vzhledem k tomu, že genetické testování trvá většinou více než 3 měsíce, není bohužel možné získat tuto informaci již před terapeutickou mastektomií či záchovným výkonem a kontralaterální výkon se doplňuje až ve druhé době.

## 6. Kazuistiky

### Kazuistika č. 1

V první kazuistice popsán příklad nosičky BRCA mutace, která se rozhodla pro profylaktickou bilaterální mastektomii s bezprostřední dvoufázovou rekonstrukcí. 37 letá nemocná 2 měsíce po genetického testování (nosička BRCA2 mutace) byla vyšetřena v ambulanci pro dědičná onemocnění Gynekologicko-porodnické kliniky FN Plzeň. Rozhodla se podstoupit preventivní oboustrannou mastektomii, konzultována následně na našem pracovišti. V roce 2019 provedena oboustranná preventivní nipple-sparing mastektomie z řezu v podprsni rýze a bezprostřední rekonstrukce prsů tkáňovými expandéry při přání nemocné o zvětšení stávajících prsů.

Histologický nález prsních žláz odpovídá fibrocystické nemoci. Materiál byl bez dysplasie a maligních nádorových struktur.

V ambulantním režimu proběhlo plnění tkáňového expandéru ve 4 sezeních, expandér firmy Mentor 350 ml přeplněn o 50ml, celkem 400ml fyziologického roztoku. Za 5 měsíců od profylaktické mastektomie přistupujeme k výměně expandérů za trvalé implantáty firmy Motiva 475ml.

S odstupem 1 roku je pacientka spokojená, prsy jsou měkké, bez známek perikapsulární fibrózy. Je nadále pečlivě sledována v ambulanci pro dědičná onemocnění Gynekologicko-porodnické kliniky, zatím pouze pravidelné sonografické kontroly a vyšetřování onkomarkerů.





Obrázek 4. Po naplnění expandérů



Obrázek 5. Po výměně za implantáty

## Kazuistika č.2

Druhá kazuistika popisuje příklad 59 leté ženy, u které byla v roce 2009 zjištěna mutace BRCA 2 genu. U sestry pacientky byl diagnostikován hereditární karcinom prsu a ovarií ve věku 40 let. Pacientka podstoupila preventivní hysterektomii s adnexektomií téhož roku. Za 6 let od genetického vyšetření se rozhoduje o podstoupení profylaktického výkonu na prsech. Po domluvě přistupujeme k profylaktické kůži šetřící mastektomii s bezprostřední rekonstrukcí prsními silikonovými implantáty. Volíme anatomické implantáty firmy Arion 285ml oboustranně.

Histologické vyšetření prokazuje fibrózní mastopatii. Dysplastické změny ani nádorové struktury nejsou přítomny.

S časovým odstupem byla provedena tetováž dvorce a následná rekonstrukce bradavek pomocí místních laloků.

Pravidelně sledována mamologem, bez potíží, prsy měkké bez známek perikapsulární fibrózy.



Obrázek 6. Před operací



Obrázek 7. Bezprostředně po provedení SSME s rekonstrukcí implantáty



Obrázek 8. Stav po tetování dvorců a rekonstrukci bradavek

## Kazuistika č.3

Třetí kazuistika popisuje 49 letou pacientku s pozitivní rodinnou anamnézou – matka karcinom prsu ve 43 letech. V roce 2017 si sama nahmatala bulku v levém prsu, biopsie potvrdila lobulární karcinom, provedena magnetická rezonance s průkazem 1 ložiska karcinomu v levém prsu. Vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze uspišeno genetické vyšetření s průkazem BRCA2 mutace. Po domluvě s pacientkou indikována oboustranná kůži šetřící mastektomie, na levé straně terapeutické a na pravé straně profylaktické, tyto provedeny z vřetenovitého řezu vzhledem k malé velikosti prsů. Provedena i bezprostřední rekonstrukce prsními anatomickými silikonovými implantáty firmy Arion velikosti 235ml.

Histologicky byl v levém prsu prokázána invazivní lobulární karcinom, grade 2, bez postižení sentinelové lymfatické uzliny, v pravém prsu byla zastižena fibrózní mastopatie bez průkazu nádorových struktur.

Pacientka podstupuje pouze hormonální terapii (Tamoxifen).

Téhož roku podstoupila profylaktický gynekologický výkon – hysterektomii a bilaterální adnexektomii.

3 roky od operace je bez potíží, prsy s dobrým estetickým výsledkem, v kompletní remisi nádorového onemocnění.



Obr. 9. Před operací



Obr. 10. Bezprostředně po provedení SSME a rekonstrukci implantáty



Obr. 11. Stav po tetováži dvorců a rekonstrukci bradavek

## 7. Diskuze

První část práce se zabývá skupinou zdravých nosiček BRCA 1 a BRCA 2 mutace, které se rozhodly podstoupit profylaktickou mastektomii.

Mutace v BRCA genech jsou jednoznačně považovány za vysoce rizikové faktory při vzniku karcinomu prsu. Vzhledem k velikosti obou genů a složitosti a množství funkcí, které zastávají je jisté, že pouhá jediná mutace nemusí nutně vést ke špatné funkci proteinu, a tím ke vzniku nádorového bujení. Od objevení BRCA genů bylo popsáno velké množství možných variací mutací v těchto genech a jejich rozličný vliv na funkci genu a z toho vyplývající benigní či maligní potenciál (102). Porozumění genetice nádorů je důležitým předpokladem personalizovaného přístupu k této problematice, zlepšení péče o pacienty. Zásadní je ovšem klinické vyšetření jedince s pozitivní rodinnou anamnézou genetikem před zahájením genetického testování. Genetické testování i přes veškeré benefity, které může přinést, s sebou nese z etického pohledu i významný kvalitativní zásah do života jedince. Výsledek genetického testování by vždy měl testovanému jedinci přinést nějaký benefit ve smyslu změny medicínského přístupu, ať už jen zvýšeného sledování či indikaci k preventivnímu chirurgickému zákroku. Zároveň je nutné pacientku s potvrzenou genetickou mutací BRCA 1/2 odeslat do specializovaného centra, které poskytuje komplexní péči o tyto pacientky a specialisté na danou problematiku jsou schopni vyhodnotit výstupní informaci genetického testování, zajistit pacientce efektivní dialog stran problematiky hereditárního syndromu nádorů prsů a vaječníků a nabídnout ji nejlepší možné řešení založené na nejnovějších medicínských poznatcích. Nosička BRCA mutace podstupuje konzultace s několika specialisty, musí být dobře informovaná o problematice a možných postupech, na základě získaných informací se sama rozhoduje pro některý z možných postupů – sledování nebo preventivní chirurgický zákrok. Je třeba zdůraznit, že zatím neexistují dlouhodobá data, která by dokazovala jasný benefit jednoho či druhého přístupu. Dispenzární péče nebo preventivní chirurgický výkon jsou z hlediska celkového přežití možnosti víceméně srovnatelné, ovšem preventivní mastektomie výrazně redukuje riziko rozvoje karcinomu prsu. Toto ve své studii deklaruje např. Heemskerk-Gerritsen et al., která na velké skupině BRCA

nosiček srovnávala specifickou mortalitu a celkové přežití mezi skupinou dispenzarizovaných nosiček a nosiček podstupujících preventivní mastektomii. Skupina podstupující preventivní chirurgický zákrok vykazovala nižší specifickou mortalitu a vyšší celkové přežití než skupina dispenzarizovaná, což bylo statisticky významné u BRCA1 nosiček(103).

V současné době existuje určitá schopnost lépe definovat konkrétní osobní riziko rozvoje karcinomu prsu a variabilní míry penetrace ovlivněné faktory jako je umístění mutace, etnická příslušnost, specifická rodinná anamnéza, modifikující geny, expozice prostředí a životní styl (104). Rozhodování ohledně podstoupení profylaktického výkonu je velmi složité a delikátní: obvykle zahrnuje diskusi o rozsahu snížení rizika rakoviny, rizicích spojených s operacemi a o možnostech rekonstrukce prsu. Je také důležité zabývat se psychologickými aspekty a aspekty kvality života u pacientek podstupujících profylaktický výkon (105).

Zároveň je pro lékaře velmi obtížné tuto složitou problematiku vysvětlit jednoduchým a srozumitelným způsobem, podat přiměřené množství nejnovějších poznatků, ale zároveň pacientku nezahltit množstvím informací, které nedokáže zpracovat. Velmi obtížné je vysvětlit problematiku rekonstrukce prsů, kdy je nutné klást důraz na realistické představy. Řada pacientek přistupuje k pracovišti plastické chirurgie s velkým očekáváním. Je třeba stále zdůrazňovat velkou radikalitu mastektomie, kdy je odebrána celá prsní žláza a ponechán pouze kožní kryt, a tudíž dochází k nevratným změnám ve fyzickém vzezření prsu. I přes moderní možnosti rekonstrukce prsu není možné dosáhnout výsledku jako při estetické augmentaci prsů, jak řada pacientek očekává. Při konzultaci je třeba využívat i fotodokumentaci předchozích pacientek k co nejlepší představě o budoucím výsledku.

Skupina pacientek – zdravých nosiček BRCA mutace je speciální skupinou nemocných, které jsou zdravé, jsou velmi dobře informované o problematice a mají vysoké požadavky na estetický výsledek preventivní mastektomie, ale zároveň kladou velký důraz na radikalitu operace. Je třeba trpělivým vysvětlováním pacientky informovat o závažnosti a radikalitě výkonu, který je nevratným zásahem do tělesné integrity, limitech moderních rekonstrukčních metod a bohužel chybějícími dlouhodobými důkazy, které by umožnily vytvořit jasně definované doporučené postupy.



Profylaktická mastektomie je jednou z modalit v péči o nosiče mutace BRCA. Jedná se o chirurgický zákrok snižující riziko. Operace musí být přísně individualizována na základě individuálních potřeb dané pacientky, jejích fyzických proporcí a očekávání. Je třeba pacientky informovat o současné problematice nipple-sparing a skin-sparing mastektomie, které jsou považovány za onkologicky bezpečné metody při chirurgické léčbě karcinomu prsu, ovšem existují pouze limitovaná data a žádná randomizovaná prospektivní multicentrická studie, která by poskytovala informace o onkologické bezpečnosti těchto typů mastektomií vedených jako profylaktických (27,106,107,108,109). Obecně jsou ale tyto metody dle dostupných dat za onkologicky bezpečné považovány a jako profylaktické výkony doporučovány pro jednoznačně lepší estetický výsledek a tím i spokojenost pacientek (110). Nipple-sparing mastektomie může mít z technické podstaty výkonu lehce zvýšené reziduální riziko při ponechání areolo-mamilárního komplexu. Nutné upozornit, že i ve skupině nosiček, které podstoupily profylaktickou mastektomii se vyskytuje vznik karcinomu prsu ve zbytkové žláze, jak dokazuje např. Yao et al. s frekvencí 1/150 BRCA nosiček po preventivní mastektomii (58). Benefity i rizika jednotlivých typů mastektomie musí být s pacientkou podrobně diskutovány. Rozhodnutí podstoupit operaci prsu snižující riziko je multifaktoriální. Je to složitý proces začínající genetickou konzultací, přijetí výsledku genetického testování, konzultace s jednotlivými specialisty, získání potřebných znalostí. Je nezbytné dobře rozumět profilu žen, které volí metodu profylaktického výkonu, tak aby se mohly co nejlépe připravit na nastávající výkon (33,111). Velkou roli v rozhodovacím procesu zde ale hraje i věk pacientky v době testování, mateřství, rodinná nádorová anamnéza, vzdělání a sociální prostředí. Gilbert et al. vypracoval studii, kde srovnávali skupiny nosiček v dispenzární péči a skupinu nosiček podstoupivších preventivní bilaterální mastektomii a faktory, které ovlivňují toto rozhodnutí. Pacientky, které preferovaly podstoupení preventivní bilaterální mastektomie byly většinou vdané, měly více dětí, měly často příbuzného první linie (nejčastěji sestru), který onemocněl karcinomem prsu a příbuzného s karcinomem ovarií. Lékař informující pacientku o preventivním chirurgickém zákroku musí informovat pacientku o závažnosti tohoto rozhodnutí (112). Zároveň je třeba zmínit i řadu studií hodnotící psychosociální aspekt profylaktického chirurgického výkonu, které jednoznačně potvrzují příznivý vliv těchto výkonů na psychickou pohodu pacientek v krátkodobém i dlouhodobém horizontu (27).

Je pravděpodobné, že rozhodování BRRM může být někdy poháněno především touhou vyhnout se diagnostice a léčbě rakoviny prsu ještě více než jakoukoli výhodou v celkovém přežití (105).

Na základě výše uvedených znalostí a našich dlouholetých zkušeností přistupujeme k našim pacientkám přísně individuálně. Během opakovaných konzultací jsou pacientky informovány o několika způsobech mastektomie. S ohledem na nedostatek dlouhodobých studií jsme konzervativnější k nipple-sparing mastektomii. V našem souboru byla provedena u menšího počtu BRCA nosiček (33,3%). Jedním z důvodů tohoto přístupu jsou také národní charakteristiky pacientek. Čeští pacienti jsou obézní a ženy podstupující tuto operaci často disponují velkými a ptotickými prsy. Nipple-sparing mastektomie byla v našem souboru provedena pouze u pacientek s malými neptotickými prsy. Naopak u pacientek s velkými ptotickými prsy jsme prováděli skin-sparing mastektomii, která svým procentuálním zastoupením převažovala (66,7%). Náš postup je tímto v rozporu s literárními údaji o větším zastoupení nipple-sparing mastektomie v rámci profylaktických výkonů, toto si vysvětlujeme právě habitem pacientek a našimi dlouhodobě dobrými výsledky a spokojeností pacientek s výsledky skin-sparing mastektomií. Nipple-sparing mastektomie má dle některých autorů lepší estetický výsledek a je spojena s vyšší mírou spokojenosti pacientek v oblasti psychosociální a sexuální ve srovnání se skin-sparing mastektomií. V naší klinické praxi toto nepozorujeme, pacientky jsou spokojeni s nipple-sparing i skin-sparing mastektomií bez rozdílu metody, spokojenost se skin-sparing mastektomií u některých vzrostla při rekonstrukci areolomamilárního komplexu, ovšem řada pacientek ani tuto rekonstrukci nevyžadovala.

Rekonstrukce prsu je jasnou součástí profylaktických mastektomií, ve většině případů je prováděna v jedné době s mastektomií, v našem souboru zdravých nosiček podstupující profylaktickou mastektomii byla pouze u 16,7% pacientek provedena rekonstrukce odložená (do 3 měsíců od primární mastektomie). Tuto odloženou rekonstrukci indikujeme u gigantických prsů, kde je velký předpoklad komplikovaného hojení nejčastěji s tvorbou pooperačního seromu a tím i zvýšené riziko ztráty rekonstrukce.

U profylaktických mastektomií využíváme metodu alloplastickou, tj. rekonstrukci přímo implantátem či dvoudobou rekonstrukci za využití tkáňového expandéru. Vycházíme z podstaty charakteristik pacientek, které jsou ve většině případů mladé,

aktivní ve svém osobním i profesním životě a požadují jednoduchý efektivní výkon, s minimem komplikací a rychlým návratem do běžného života. Dle našich zkušeností tyto pacientky nejsou ochotny tolerovat vícedobé výkony, další jizvy a dlouhou rekonvalescenci. Jsme si vědomi výhod, které mají autologní rekonstrukce, ovšem v této indikaci se nám více osvědčil postup alloplastických rekonstrukcí, i přes možné nevýhody a komplikace, které s sebou tato rekonstrukce nese.

Míra komplikací v našem souboru odpovídá i jiným publikovaným výsledkům. Nejčastější komplikací byla infekce (8,9%), ovšem většina infekčních komplikací se vyskytla ještě před zahájením režimu prodloužené antibiotické profylaxe.

Pochopení významu představy pacientek má právě u problematiky preventivní mastektomie a rekonstrukce prsu zásadní vliv na celkový výsledek chirurgického snažení. Primárním cílem rekonstrukce prsu je zlepšit image ženského těla a splnit představy pacientky ohledně vzhledu prsů po operaci. Výzkumy ukázaly, že nerozpoznaná nebo nenaplněná očekávání jsou více spojena s nespokojeností, než technický neúspěch operace (88). Zkoumání očekávání jednotlivých pacientů může chirurgům umožnit rozpoznat pacienty, kteří mají nerealistická očekávání a řešit tyto mylné představy předoperačně formou lepší informovanosti.

Během sledování nedošlo u žádné pacientky v našem souboru po profylaktické mastektomii k rozvoji karcinomu prsu, což je ve shodě i s jinými studiemi, které prokazují významně vyšší procento rozvoje karcinomu prsu ve skupině BRCA nosiček podstupujících dispenzarizaci ve srovnání s BRCA nosičkami podstupující profylaktickou bilaterální mastektomii (113,114)

Většina studií prokazuje obecnou spokojenost pacientek po profylaktické mastektomii s rekonstrukcí v oblasti psychosociální i sexuální hodnoceno na základě BREAST- Q, což je speciální dotazník vyvinutý za účelem hodnocení spokojenosti pacientek s mastektomií a rekonstrukcí (115).

Druhá část práce hodnotí skupinu nosiček BRCA 1 a BRCA 2 mutace s již diagnostikovaným karcinomem prsu.

Ve shodě s ostatními studiemi (116,117,118) jsme i v našem souboru pozorovali typické klinicko-patologické charakteristiky karcinomu prsu u BRCA1 nosiček, kde se vyskytoval větší podíl negativních estrogenových a progesteronových receptorů, větší zastoupení triple-negativních karcinomů, vysoký grade, nízký věk v době diagnózy. Klinicko-patologické charakteristiky u BRCA2 nosiček se více

podobají sporadickému karcinomu s větším podílem lobulárního typu, což jsme pozorovali i v našem souboru.

Bohužel existuje velmi málo studií zabývajících se srovnáním výsledků radikality chirurgického přístupu, zda volit záchovné výkony či radikálnější mastektomii u nosiček patogenní BRCA mutace. Pierce et al. publikoval srovnání těchto dvou chirurgických přístupů u BRCA nosiček a neshledal žádné signifikantní rozdíly v celkovém přežití, ovšem ve skupině záchovného výkonu bylo signifikantně větší riziko lokální rekurence (119).

I přes jasné ukazatele o onkologické bezpečnosti nipple-sparing mastektomie u nemocných s karcinomem prsu (44,120), byly provedeny studie na velkém počtu nemocných, které dokázaly srovnatelné výsledky z hlediska celkového přežití, bezpříznakového období či lokoregionální rekurencí mezi skin-sparing a nipple-sparing mastektomií (121) jsme v indikacích k nipple-sparing mastektomii zdrženlivější, jsou přísně dodržovány kontraindikace k výkonu a spíše je pacientka směřována k provedení skin-sparing mastektomie, kterou můžeme považovat za onkologicky bezpečnou. Za jasnou kontraindikaci k skin-sparing mastektomii dle mezinárodních doporučení je tumor větší než 2cm, tumor vzdálený méně než 2cm od bradavky, postižení bradavky nádorem, postižení kůže nádorem, inflamatorní karcinom prsu, ze strany pacientky jsou to relativní kontraindikace jako je kouření, velké a ptotické prsy a radioterapie prsu v anamnéze (44). Na našem pracovišti provádíme skin-sparing mastektomii pouze u tumorů menších 2cm, lokalizované více než 2cm od bradavky, u nekuřáček a u malých neptotických prsů. U ostatních považujeme některou z forem skin-sparing mastektomie za optimální postup s jasnou onkologickou bezpečností, minimem komplikací a s minimálním rizikem oddálení adjuvantní onkologické léčby. I přes výborné estetické výsledky nipple-sparing mastektomie je třeba vždy mít na paměti zvýšený počet komplikací jako je nekróza areolomamilárního komplexu, dle některých autorů dosahující až 20% (46), které mohou vést k oddálení následné onkologické léčby, což dle našeho vnímání je zásadní nedostatek této metody a při spokojenosti pacientek s výsledky se skin-sparing mastektomií se spíše přikláníme k tomuto chirurgickému přístupu. V našem souboru byla provedena ve většině případů (83,3%) skin-sparing mastektomie.

V současné době je rekonstrukce prsu integrální součástí léčby karcinomu prsu se svým pozitivním estetickým a psychologickým dopadem (41). Rekonstrukce prsu

neobnovuje pouze odstraněný prs, ale ovlivňuje celkový vzhled, má nesporný psychosociální benefit, zmírňuje stresový dopad mastektomie a zlepšuje kvalitu života pacientky (41,122,123).

Dle současných trendů by každá pacientka podstupující mastektomii měla mít možnost podstoupit rekonstrukci prsu, pokud o ni má zájem (124). Rekonstrukce prsu je velice komplikovanou problematikou, která nepodléhá jednoznačným indikačním kritériím či jasně stanoveným doporučeným postupům. Je to problematika, která zahrnuje na jedné straně medicínský aspekt a technické možnosti a na druhé straně představy a přání pacientky.

Zda je rekonstrukce provedena odloženě (po ukončení onkologické léčby) či bezprostředně (v jedné době s mastektomií), závisí na celé řadě faktorů, zahrnující např. charakter nádoru, technické možnosti při zhodnocení habitu pacientky, neoadjuvantní či adjuvantní onkologickou léčbu, osobní anamnézu a představy pacientky. Bezprostřední rekonstrukce se stala preferovanou metodou, např. ve Spojených Státech je prováděna ve více než 70% případů, obecně v 60% všech mastektomií je provedena rekonstrukce prsu (122). V České republice se situace v posledních letech mírně zlepšila, ovšem počet rekonstrukcí zdaleka nedosahuje trend západních zemí. Bezprostřední rekonstrukce prsu se s výhodou kombinuje se skin-sparing mastektomií, tedy s kůži šetřící mastektomií. Může být provedena jako jednodobá, kdy je definitivní prs vytvořen v jedné době s mastektomií bez nutnosti tkáňové expanze, nebo jako dvoudobá, kdy je nejprve implantován tkáňový expandér a ve druhé době vyměněn za trvalý implantát či autologní rekonstrukci. Rekonstrukce prsu implantátem je v současné době nejrozšířenější technikou (125). Indikační kritéria u bezprostřední rekonstrukce se postupně rozšiřují, dnes je za jasnou kontraindikaci považován metastatický karcinom prsu a inflamatorní forma karcinomu prsu, ostatní kontraindikace jsou relativní a závisí na posouzení multidisciplinárního onkotýmu. Díky existenci specializovaných mamocenter, je v rámci mezioborového přístupu poskytována vysoce kvalitní péče o nemocné s diagnózou karcinomu prsu dle nejnovějších poznatků současné medicíny.

Využití implantátů se nám osvědčilo jako smysluplná metoda v bezprostřední rekonstrukci prsu, která je bezpečná jak u profylaktických mastektomiích, tak i mastektomiích terapeutických z hlediska minimálního rizika oddálení následné onkologické léčby a minimální zátěží pro onkologicky nemocnou pacientku. Ideálně využíváme přímou rekonstrukci implantátem.

V našem souboru bylo 44 pacientek (74,6%) indikováno k pooperační radioterapii. Většinou je definitivní indikace k radioterapii stanovena až na základě výsledku histologie. Z naší zkušenosti vyplývá, že jasná indikace k radioterapii již předoperačně je pro nás kontraindikací k provedení bezprostřední rekonstrukce. Pokud se jedná o indikaci předoperačně nejasnou a pacientka má zájem podstoupit bezprostřední rekonstrukci, považujeme za nutné co nejpřesněji pacientku informovat o možných rizicích a komplikacích tohoto postupu, ovšem v tomto případě bezprostřední rekonstrukci nezavrhujeme. Mnohdy se podaří dosáhnout přijatelného estetického výsledku a spokojenosti pacientky. V průběhu let byla vyzkoušena řada postupů s cílem minimalizovat negativní dopad radioterapie na estetický výsledek rekonstrukce. Za zmínku stojí postup plastického chirurga S.Kronowitze z M.D. Anderson Cancer Center, USA, který v roce 2002 (126) uvedl do klinické praxe tzv. „delayed-immediate breast reconstruction“ (odloženě bezprostřední rekonstrukci prsu) s implantací tkáňového expandéru v jedné době s mastektomií, následné expanzi během radioterapie a výměny tkáňového expandéru za implantát několik měsíců po skončení radioterapie. Cordeiro et al. (127) v následujícím období prokázali vhodnost této metody jako jedné z možností kombinace radioterapie a rekonstrukce. Jinou modalitou je ozáření implantátu, které ve své meta-analýze hodnotili Magill et al. (128). Tento postup využíváme i my, jedná se o rychlou expanzi a časnou výměnu tkáňového expandéru za implantát ještě před zahájením radioterapie.

Většina komplikací opět nastala v době před zahájením prodlouženého antibiotického režimu, u 5 pacientek (13,1%) došlo ke ztrátě rekonstrukce, z toho u 3 pacientek byla indikována radioterapie.

Kontralaterální mastektomie je dalším otazníkem v péči o nosičky BRCA patogenní mutace s diagnostikovaným karcinomem prsu. Někteří autoři, např. Biglia et al. ukazují na výrazně zvýšené riziko kontralaterálního karcinomu prsu u BRCA nosiček ve srovnání se skupinou se sporadickým karcinomem, v této studii je riziko u sporadického karcinomu 5%, u BRCA1 nosiček 27% a u BRCA2 nosiček 19%. Z tohoto důvodu je i dle autorů indikována kontralaterální mastektomie (55). Zvláštní problematikou je indikace kontralaterální mastektomie bez prokázané zárodečné mutace v BRCA genech, která je v západním světě běžně indikována a počet těchto indikací významně roste. V České republice tento trend pozorovat

nemůžeme, jelikož nejsou, až na výjimky, kontralaterální mastektomie u žen bez průkazu zárodečné mutace onkologem indikovány, nejspíše vzhledem k neprokázanému vlivu na celkové přežití nemocných. K zamyšlení je samozřejmě psychologický efekt kontralaterální mastektomie a její možný pozitivní vliv na celkový průběh základního onemocnění. Tento se dá jen usuzovat, na poli medicíny založené na důkazech převládá pocit příliš extenzivního chirurgického výkonu s možnými komplikacemi, bez jasně prokázaného vlivu na celkové přežití nemocné a průběh základního onemocnění. Z naší klinické praxe bych zmínila, že počet žen, které žádají kontralaterální výkon kontinuálně narůstá, nejspíše toto souvisí s lepší informovaností patientek a snahou o aktivní uchopení základního onemocnění. Rozhodně nemám pocit, že by tyto žádosti měly být ze strany lékařských odborníků shazovány jako nemístné a neopodstatnělé, i přes absenci jednoznačných důkazů, jak zmíněno výše. Je nutné vše posuzovat individuálně byť jen psychologický přínos kontralaterální mastektomie, ve smyslu víry ve smysluplnost chirurgického výkonu a snížení strachu a úzkosti z druhostranného nádorového procesu. Tento psychologický benefit potvrzuje např. studie z M.D. Anderson Cancer Center, zároveň se zde autor zabývá i celkovým vnímáním profylaktických výkonů a ukazuje na skutečnost, že pacientky profylaktický výkon nevnímají jako znetvořující, děsivý, extenzivní či drastický, jak je vnímán některými lékařskými odborníky (129). Z této problematiky je zajímavá nedávná studie autorky Yao, kde srovnává nahlížení problematiky kontralaterální mastektomie odborníky z různých lékařských oborů. Všichni se shodují na tom, že není žádné jednoznačné stanovisko odborných společností ohledně indikace ke kontralaterální mastektomii (130). Pacientka s nově diagnostikovaným karcinomem prsu je konzultována odborníky z různých oborů a její rozhodovací proces je nejvíce ovlivněn právě pohledem konzultujícího lékaře. Dle řady studií jsou chirurgové a plastičtí chirurgové spíše nakloněni kontralaterální výkon doporučit, na rozdíl od onkologů, kteří kontralaterální výkon spíše nedoporučují. Toto vyplývá hlavně z možnosti bezprostřední rekonstrukce prsu. Pro všechny oslovené odborníky ve studii existují tři jednoznačné indikace pro kontralaterální mastektomii: a) BRCA mutace, b) karcinom prsu u muže, c) přítomnost zárodečné mutace. Naopak by kontralaterální mastektomie neindikovali: a) pacientka má běžné riziko kontralaterální karcinomu prsu, b) lokálně pokročilý karcinom, c) přání pacientky podstoupit druhostranný výkon řadu let od primárního operačního zákroku. Ze studie vyplývá, že pro většinu

odborníků je indikačním kritériem ke kontralaterální mastektomii dědičný faktor, i přes nedostatek důkazů ohledně jasného vlivu tohoto zákroku na celkové přežití pacientky (130). Většina kontralaterálních mastektomií je žádána pacientkou, lékaři spíše výjimečně volí kontralaterální mastektomii jako léčebný postup, spíše se snaží pacientkám tento postup rozmlouvat. Dle literatury je pro lékaře toto téma nepříjemné vzhledem k nedostatku důkazů o smysluplnosti metody, ale je stále více pacientkami požadováno. Velmi často mají pacientky i přehnané očekávání ohledně onkologického benefitu, nedokáží přesně vnímat poměr riziko vs. benefit operace. Pohled chirurga na danou problematiku nastiňuje Bellevance et al., kdy chirurgové považují za rozumný důvod k diskuzi o kontralaterální mastektomii genetickou predispozici, obtížnou dispenzarizaci, rodinnou anamnézu či lobulární etiologii nádoru. Z pohledu lékaře, proč pacientky žádají tento zákrok jsou nejčastější důvody přetrvávající obavy z druhostranného karcinomu, obavy z dalšího vyšetřování a kosmetické důvody (symetrie prsů). Většina chirurgů považuje BRCA nosičství za rozumnou indikaci ke kontralaterálnímu výkonu (131).



## 8. Závěr

Motivací analýzy souboru nosiček BRCA mutace, které podstoupily profylaktickou mastektomii, bylo retrospektivní zhodnocení úspěšnosti chirurgického postupu, spokojenosti pacientek s výsledkem, vliv chirurgického zákroku na oblast psychosociální a zároveň vytvoření vnitřních předpisů pro lepší organizaci péče o tyto nemocné.

- Nosičky mutace v BRCA genech mají zvýšené riziko rozvoje karcinomu prsu a ovarií.
- Bilaterální profylaktická mastektomie je v současnosti nejúčinnější metoda aktivního snížení rizika rozvoje karcinomu prsu u nosiček BRCA 1 a BRCA 2 mutace, redukuje riziko rozvoje karcinomu prsu o 95% a specifickou mortalitu o 90%. Čím vyspělejší země, tím vyšší zastoupení těchto preventivních zákroků, ovšem většinou méně než 50% nosiček těchto mutací žádá tento typ preventivního zákroku. Přesná data srovnávající význam pro celkové přežití stále chybí vzhledem k nedostatku kvalitních prospektivních studií s velkým počtem zařazených pacientek (92). V současné době dle literatury můžeme hodnotit preventivní mastektomii jako výkon, který jednoznačně snižuje riziko rozvoje karcinomu prsu a je tímto nejefektivnější metodou v tomto směru, zároveň však nemá vliv na celkové přežití, ovšem má příznivý vliv na specifickou mortalitu a pro řadu pacientek je to jediné možné řešení, jak se vyrovnat s pozitivním výsledkem genetického testování ve smyslu zbavení se strachu a úzkosti z nádorového onemocnění. Ovšem jedná se o metodu s určitou morbiditou a možnými dlouhodobými následky. Míra komplikací je poměrně vysoká a dosahuje dle literatury až 30% v 5-ti letém sledování (132).
- Profylaktickou mastektomii jsme oprávněni indikovat u žen s dostatečně velkým rizikem rozvoje karcinomu prsu, mastektomie musí být efektivní, mastektomie je provedena zároveň s rekonstrukcí prsů nebo s krátkým časovým odstupem.

- Dle literárních zdrojů neexistuje jasné stanovisko k volbě typu mastektomie. Jsou pracoviště, které preferují totální mastektomii, jiná nipple-sparing mastektomii a jiná skin-sparing mastektomii (132). Dle našeho názoru není technicky možné provést totální mastektomii u velkých ptotických prsů cestou nipple-sparing mastektomie. Vzhledem k výborným estetickým výsledkům skin-sparing mastektomie tuto metodu při velkých ptotických prsů považujeme za naši metodu volby, která zajišťuje smysluplnost výkonu při maximální radikalitě, minimální morbiditě, rychlé rekonvalescenci a spokojenosti pacientek s estetickým výsledkem. Pokud přistupujeme k BRCA nosičkám jako k rizikové skupině, které dle dostupných dat mají výrazně vyšší riziko onemocnět karcinomem prsu v mladém věku a karcinom u nich vykazuje prognosticky nepříznivé charakteristiky, je radikalita operace námi považována za prioritní a jediným ospravedlnitelným důvodem k provedení takto rozsáhlého výkonu.
- Hlavní motivací pacientek k podstoupení profylaktické oboustranné mastektomie je strach z rakoviny a onkologické léčby, většina pacientek má osobní zkušenost s nádorovým onemocněním v rodině. Dle dotazníku BREAST-Q většina pacientek vykazovala spokojenost se svým rozhodnutím a dobrou kvalitu života po operaci.
- Prokázali jsme ve shodě s literárními údaji horší prognostické charakteristiky karcinomů u nosiček BRCA1 mutace, ovšem bez vlivu na RFI. Ve skupině BRCA1 nosiček se vyskytovaly i četné nádorové duplicity. U BRCA nosiček s diagnostikovaným karcinomem prsu byla často indikována i druhostranná mastektomie a dokončení mastektomie na postižené straně, pokud primárním výkonem byl záchovný výkon.
- Kontralaterální mastektomii u BRCA nosiček považujeme ve shodě s jinými studii za smysluplný výkon snižující riziko rozvoje druhostranného karcinomu prsu.

## Seznam literatury

1. Madorsky-Feldman D, Sklair-Levy M, Perri T, et al. An international survey of surveillance schemes for unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):319-327. doi:10.1007/s10549-016-3805-0
2. Frasson AL, Lichtenfels M, de Souza AAB, et al. Risk-reducing mastectomy: a case series of 124 procedures in Brazilian patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(1):69-75. doi:10.1007/s10549-020-05582-w
3. Dhar SU, Cooper HP, Wang T, et al. Significant differences among physician specialties in management recommendations of BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):221-227. doi:10.1007/s10549-011-1449-7
4. Foretová L, Macháčková E, Palácová M, Navrátilová M, Svoboda M, Petráková K. [Recommended Extension of Indication Criteria for Genetic Testing of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome]. *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti.* 2016;29 Suppl 1:S9-13. doi:10.14735/amko2016s9
5. Kolářová H. Care for BRCA1 and BRCA2 gene carriers from the gynecologist's point of view. *Onkologie.* 2017;11(5):228-230. doi:10.36290/xon.2017.043
6. Zikán M. [Gynecological Care and Prevention of Gynecological Malignancies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers]. *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti.* 2016;29 Suppl 1:S22-30. doi:10.14735/amko2016s22
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66-71. doi:10.1126/science.7545954
8. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci Landmark Ed.* 2014;19:605-618. doi:10.2741/4230
9. Deng CX, Scott F. Role of the tumor suppressor gene Brca1 in genetic stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene.* 2000;19(8):1059-1064. doi:10.1038/sj.onc.1203269

10. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Res Int*. 2013;2013:747318. doi:10.1155/2013/747318
11. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet*. 2012;82(2):105-114. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01859.x
12. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. *Med Sci Basel Switz*. 2020;8(1). doi:10.3390/medsci8010018
13. Bogdanova N, Helbig S, Dörk T. Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013;11(1):12. doi:10.1186/1897-4287-11-12
14. Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):36-44. doi:10.1007/s10147-017-1182-2
15. Christinat A, Pagani O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: lights and shadows. *Breast Edinb Scotl*. 2013;22(4):375-382. doi:10.1016/j.breast.2013.04.006
16. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2011;108(19):323-330. doi:10.3238/arztebl.2011.0323
17. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. doi:10.1097/MD.0000000000004975
18. Arpino G, Pensabene M, Condello C, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):924. doi:10.1186/s12885-016-2962-1
19. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hooning MJ, et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(5):409-418. doi:10.1200/JCO.2015.62.3942
20. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez M-J. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Edinb Scotl*. 2014;23(6):721-742.

doi:10.1016/j.breast.2014.10.005

21. Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res BCR*. 2012;14(6):R156. doi:10.1186/bcr3369
22. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(12):2328-2335. doi:10.1200/JCO.2004.04.033
23. Matloff ET, Bonadies DC, Moyer A, Brierley KL. Changes in specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery and insurance discrimination: then and now. *J Genet Couns*. 2014;23(2):164-171. doi:10.1007/s10897-013-9625-z
24. Nestle-Krämling C, Kühn T. Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers. *Breast Care Basel Switz*. 2012;7(5):378-382. doi:10.1159/000343717
25. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1084-1098. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.017
26. Welsh JL, Hoskin TL, Day CN, et al. Clinical Decision-Making in Patients with Variant of Uncertain Significance in BRCA1 or BRCA2 Genes. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3067-3072. doi:10.1245/s10434-017-5959-3
27. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103-v110. doi:10.1093/annonc/mdw327
28. Jeibouei S, Akbari ME, Kalbasi A, et al. Personalized medicine in breast cancer: pharmacogenomics approaches. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:59-73. doi:10.2147/PGPM.S167886
29. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3102-3109. doi:10.1245/s10434-011-1908-8
30. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*

- Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi31-34. doi:10.1093/annonc/mdr373
31. Schott S, Vetter L, Keller M, et al. Women at familial risk of breast cancer electing for prophylactic mastectomy: frequencies, procedures, and decision-making characteristics. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(6):1451-1458. doi:10.1007/s00404-017-4376-y
  32. Covelli AM, Baxter NN, Fitch MI, McCready DR, Wright FC. "Taking control of cancer": understanding women's choice for mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):383-391. doi:10.1245/s10434-014-4033-7
  33. Rueth NM, McMahon M, Arrington AK, Swenson K, Leach J, Tuttle TM. Preoperative Risk Assessment Among Women Undergoing Bilateral Prophylactic Mastectomy for Cancer Risk Reduction. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2515-2520. doi:10.1245/s10434-011-1642-2
  34. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2425-2427. doi:10.1245/s10434-007-9447-z
  35. Giannakeas V, Narod SA. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):263-267. doi:10.1007/s10549-017-4476-1
  36. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg.* 2016;212(4):660-669. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.06.010
  37. Jatoi I. Risk-Reducing Options for Women with a Hereditary Breast Cancer Predisposition. *Eur J Breast Health.* 2018;14(4):189-193. doi:10.5152/ejbh.2018.4324
  38. Manning AT, Sacchini VS. Conservative mastectomies for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gland Surg.* 2016;5(1):55-62. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.10.02
  39. Agha RA, Wellstead G, Sagoo H, et al. Nipple sparing versus skin sparing mastectomy: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2016;6(5):e010151. doi:10.1136/bmjopen-2015-010151
  40. Hieken TJ, Boolbol SK, Dietz JR. Nipple-Sparing Mastectomy:

- Indications, Contraindications, Risks, Benefits, and Techniques. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3138-3144. doi:10.1245/s10434-016-5370-5
41. Veronesi P, Ballardini B, De Lorenzi F, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy. *Breast Edinb Scotl*. 2011;20 Suppl 3:S104-107. doi:10.1016/S0960-9776(11)70305-8
42. Rusby JE, Brachtel EF, Othus M, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Development and validation of a model predictive of occult nipple involvement in women undergoing mastectomy. *Br J Surg*. 2008;95(11):1356-1361. doi:10.1002/bjs.6349
43. Schecter AK, Freeman MB, Giri D, Sabo E, Weinzweig J. Applicability of the nipple-areola complex-sparing mastectomy: a prediction model using mammography to estimate risk of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients. *Ann Plast Surg*. 2006;56(5):498-504; discussion 504. doi:10.1097/01.sap.0000216946.83252.e4
44. Sisco M, Yao KA. Nipple-sparing mastectomy: A contemporary perspective. *J Surg Oncol*. 2016;113(8):883-890. doi:10.1002/jso.24209
45. Garwood ER, Moore D, Ewing C, et al. Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. *Ann Surg*. 2009;249(1):26-32. doi:10.1097/SLA.0b013e31818e41a7
46. Colwell AS, Christensen JM. Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(5S Advances in Breast Reconstruction):44S-50S. doi:10.1097/PRS.00000000000003949
47. Gunnarsson GL, Børsen-Koch M, Wamberg P, Thomsen JB. How to perform a NAC sparing mastectomy using an ADM and an implant. *Gland Surg*. 2014;3(4):252-257. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.08.01
48. Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. *Arch Plast Surg*. 2016;43(4):328-338. doi:10.5999/aps.2016.43.4.328
49. Mallon P, Feron J-G, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(5):969-984. doi:10.1097/PRS.0b013e3182865a3c
50. Toesca A, Peradze N, Manconi A, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: Feasibility and safety study. *Breast*

*Edinb Scotl.* 2017;31:51-56. doi:10.1016/j.breast.2016.10.009

51. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(6):1048-1053.
52. Manning AT, Wood C, Eaton A, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Br J Surg.* 2015;102(11):1354-1359. doi:10.1002/bjs.9884
53. González EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):541-553. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.21
54. Song C-V, Teo S-H, Taib NA, Yip C-H. Surgery for BRCA, TP53 and PALB2: a literature review. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:863. doi:10.3332/ecancer.2018.863
55. Biglia N, D'Alonzo M, Sgro LG, Tomasi Cont N, Bounous V, Robba E. Breast cancer treatment in mutation carriers: surgical treatment. *Minerva Ginecol.* 2016;68(5):548-556.
56. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443-455. doi:10.1007/s10549-014-2890-1
57. Smith KL, Isaacs C. BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Cancer J Sudbury Mass.* 2011;17(6):492-499. doi:10.1097/PPO.0b013e318238f579
58. Yao K, Sisco M, Bedrosian I. Contralateral prophylactic mastectomy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2016;8:213-223. doi:10.2147/IJWH.S82816
59. Fayanju OM, Stoll CRT, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2014;260(6):1000-1010. doi:10.1097/SLA.0000000000000769
60. Green L, Meric-Bernstam F. Risk of Ipsilateral and Contralateral Cancer in BRCA Mutation Carriers with Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2011;3(3):151-155. doi:10.1007/s12609-011-0047-3
61. Howard-McNatt M, Schroll RW, Hurt GJ, Levine EA. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients who test negative for BRCA mutations. *Am J Surg.* 2011;202(3):298-302. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.04.001



62. Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(5S Advances in Breast Reconstruction):7S-13S. doi:10.1097/PRS.00000000000003941
63. Garfein ES. The privilege of advocacy: legislating awareness of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(3):803-804. doi:10.1097/PRS.0b013e3182221501
64. Kamali P, Zettervall SL, Wu W, et al. Differences in the Reporting of Racial and Socioeconomic Disparities among Three Large National Databases for Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(4):795-807. doi:10.1097/PRS.00000000000003207
65. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(6):1886-1892. doi:10.1097/PRS.0b013e31817151c4
66. Bellini E, Pesce M, Santi P, Raposio E. Two-Stage Tissue-Expander Breast Reconstruction: A Focus on the Surgical Technique. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1791546. doi:10.1155/2017/1791546
67. Bertozzi N, Pesce M, Santi P, Raposio E. One-Stage Immediate Breast Reconstruction: A Concise Review. *BioMed Res Int*. 2017;2017:6486859. doi:10.1155/2017/6486859
68. Hirsch EM, Seth AK, Dumanian GA, et al. Outcomes of tissue expander/implant breast reconstruction in the setting of prereconstruction radiation. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(2):354-361. doi:10.1097/PRS.0b013e31823ae8b1
69. Baschnagel AM, Shah C, Wilkinson JB, Dekhne N, Arthur DW, Vicini FA. Failure rate and cosmesis of immediate tissue expander/implant breast reconstruction after postmastectomy irradiation. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(6):428-432. doi:10.1016/j.clbc.2012.09.001
70. Agusti A, Ward A, Montgomery C, Mohammed K, Gui GPH. Aesthetic and oncologic outcomes after one-stage immediate breast reconstruction using a permanent biodimensional expandable implant. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):211-220. doi:10.1016/j.bjps.2015.09.017
71. Delgado JF, García-Guilarte RF, Palazuelo MR, Mendez JIS, Pérez CC. Immediate Breast Reconstruction with Direct, Anatomic, Gel-Cohesive, Extra-

- Projection Prosthesis: 400 Cases: *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(6):1599-1605.  
doi:10.1097/PRS.0b013e3181cb63c2
72. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, Medford-Davis L, Hertl C, Austen WG. Retrospective Review of 331 Consecutive Immediate Single-Stage Implant Reconstructions with Acellular Dermal Matrix: Indications, Complications, Trends, and Costs. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(6):1170-1178.  
doi:10.1097/PRS.0b013e318230c2f6
73. Salzberg CA. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm). *Ann Plast Surg*. 2006;57(1):1-5.  
doi:10.1097/01.sap.0000214873.13102.9f
74. Hvilson GB, Friis S, Frederiksen K, et al. The clinical course of immediate breast implant reconstruction after breast cancer. *Acta Oncol*. 2011;50(7):1045-1052. doi:10.3109/0284186X.2011.581690
75. Bailey MH, Smith JW, Casas L, et al. Immediate Breast Reconstruction: Reducing the Risks. *Plast Reconstr Surg*. 1989;83(5):845-851.  
doi:10.1097/00006534-198905000-00011
76. Fischer JP, Wes AM, Tuggle CT, Serletti JM, Wu LC. Risk Analysis of Early Implant Loss after Immediate Breast Reconstruction: A Review of 14,585 Patients. *J Am Coll Surg*. 2013;217(6):983-990.  
doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.389
77. Pinsolle V, Grinfeder C, Mathoulin-Pelissier S, Faucher A. Complications analysis of 266 immediate breast reconstructions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(10):1017-1024. doi:10.1016/j.bjps.2006.03.057
78. Radovan C. Tissue expansion in soft-tissue reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1984;74(4):482-492. doi:10.1097/00006534-198410000-00005
79. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(6):1617-1628.  
doi:10.1097/01.prs.0000117192.54945.88
80. Gardani M, Bertozzi N, Grieco MP, et al. Breast reconstruction with anatomical implants: A review of indications and techniques based on current literature. *Ann Med Surg* 2012. 2017;21:96-104. doi:10.1016/j.amsu.2017.07.047
81. Stump A, Holton LH, Connor J, Harper JR, Slezak S, Silverman RP. The use of acellular dermal matrix to prevent capsule formation around implants in a primate model. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):82-91.

doi:10.1097/PRS.0b013e3181ab112d

82. Komorowska-Timek E, Oberg KC, Timek TA, Gridley DS, Miles DAG. The effect of AlloDerm envelopes on periprosthetic capsule formation with and without radiation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(3):807-816.

doi:10.1097/PRS.0b013e318199eef3

83. Sigalove S, Maxwell GP, Sigalove NM, et al. Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiotherapy: Short-Term Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(12):e1631.

doi:10.1097/GOX.0000000000001631

84. Sbitany H, Gomez-Sanchez C, Piper M, Lentz R. Prepectoral Breast Reconstruction in the Setting of Postmastectomy Radiation Therapy: An Assessment of Clinical Outcomes and Benefits. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(1):10-20. doi:10.1097/PRS.0000000000005140

85. Kim S-E. Prepectoral breast reconstruction. *Yeungnam Univ J Med*. 2019;36(3):201-207. doi:10.12701/yujm.2019.00283

86. Munder B, Andree C, Witzel C, et al. The DIEP Flap as Well-established Method of Choice for Autologous Breast Reconstruction with a Low Complication Rate - Retrospective Single-centre 10-Year Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(6):628-638. doi:10.1055/a-1116-2102

87. Hai Y, Chong W, Lazar MA. Extended Prophylactic Antibiotics for Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(1):e2613.

doi:10.1097/GOX.0000000000002613

88. Pusic AL, Klassen AF, Snell L, et al. Measuring and managing patient expectations for breast reconstruction: impact on quality of life and patient satisfaction. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(2):149-158.

doi:10.1586/erp.11.105

89. Thompson AG, Suñol R. Expectations as determinants of patient satisfaction: concepts, theory and evidence. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 1995;7(2):127-141. doi:10.1093/intqhc/7.2.127

90. Gabriel EM, Jatoi I. Breast cancer chemoprevention. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(2):223-228. doi:10.1586/era.11.206

91. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-

institutional Study. *JAMA Surg.* 2018;153(2):123-129.

doi:10.1001/jamasurg.2017.3422

92. Strach MC, Prasanna T, Kirova YM, et al. Optimise not compromise: The importance of a multidisciplinary breast cancer patient pathway in the era of oncoplastic and reconstructive surgery. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;134:10-21. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.11.007

93. Heimes A-S, Stewen K, Hasenburg A. Psychosocial Aspects of Immediate versus Delayed Breast Reconstruction. *Breast Care Basel Switz.* 2017;12(6):374-377. doi:10.1159/000485234

94. Pusic AL, Matros E, Fine N, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(22):2499-2506. doi:10.1200/JCO.2016.69.9561

95. Varghese J, Gohari SS, Rizki H, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *Breast Edinb Scotl.* 2020;55:55-62. doi:10.1016/j.breast.2020.11.023

96. Ben-David M, Granot H, Gelernter I, Schefflan M. Immediate breast reconstruction with anatomical implants following mastectomy: The radiation perspective. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim.* 2016;41(2):142-147. doi:10.1016/j.meddos.2015.11.002

97. Schmauss D, Machens H-G, Harder Y. Breast Reconstruction after Mastectomy. *Front Surg.* 2015;2:71. doi:10.3389/fsurg.2015.00071

98. Yun JH, Diaz R, Orman AG. Breast Reconstruction and Radiation Therapy. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2018;25(1):1073274818795489. doi:10.1177/1073274818795489

99. Hansson E, Elander A, Hallberg H, Sandman L. Should immediate breast reconstruction be performed in the setting of radiotherapy? An ethical analysis. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020;54(2):83-88. doi:10.1080/2000656X.2019.1688165

100. Falco G, Rocco N, Bordoni D, et al. Contralateral risk reducing mastectomy in Non-BRCA-Mutated patients. *Open Med Wars Pol.* 2016;11(1):238-241. doi:10.1515/med-2016-0047

101. Fairbairn K, Cervantes A, Rayhrer C, Steen S. Trends in Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(2):323-329.

doi:10.1007/s00266-019-01582-4

102. López-Urrutia E, Salazar-Rojas V, Brito-Elías L, et al. BRCA mutations: is everything said? *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):49-54.

doi:10.1007/s10549-018-4986-5

103. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):723-733. doi:10.1007/s10549-019-05345-2

104. Milne RL, Antoniou AC. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(10):T69-T84. doi:10.1530/ERC-16-0277

105. Bernstein-Molho R, Kaufman B, Ben David MA, et al. Breast cancer surveillance for BRCA1/2 mutation carriers - is “early detection” early enough? *Breast Edinb Scotl.* 2020;49:81-86. doi:10.1016/j.breast.2019.10.012

106. Niemeyer M, Paepke S, Schmid R, Plattner B, Müller D, Kiechle M. Extended indications for nipple-sparing mastectomy. *Breast J.* 2011;17(3):296-299. doi:10.1111/j.1524-4741.2011.01079.x

107. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol.* 2008;17(4):261-266. doi:10.1016/j.suronc.2008.03.004

108. Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, Bodin F, Mathelin C. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2018;63(3):e6-e13. doi:10.1016/j.anplas.2017.09.005

109. Co M, Chiu R, Chiu TM, et al. Nipple-Sparing Mastectomy and Its Application on BRCA Gene Mutation Carrier. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(8):581-584. doi:10.1016/j.clbc.2017.02.001

110. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):37-41. doi:10.1245/s10434-013-3230-0

111. Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T, Gordon O. Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):329.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.026

112. Gilbert E, Zabor EC, Stempel M, Mangino D, Heerdt A, Pilewskie M. Differences Among a Modern Cohort of BRCA Mutation Carriers Choosing

- Bilateral Prophylactic Mastectomies Compared to Breast Surveillance. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3048-3054. doi:10.1245/s10434-017-5976-2
113. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345(3):159-164. doi:10.1056/NEJM200107193450301
114. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84. doi:10.1056/NEJM199901143400201
115. Howard MA, Sisco M, Yao K, et al. Patient satisfaction with nipple-sparing mastectomy: A prospective study of patient reported outcomes using the BREAST-Q. *J Surg Oncol*. 2016;114(4):416-422. doi:10.1002/jso.24364
116. Huszno J, Kołosza Z, Grzybowska E. BRCA1 mutation in breast cancer patients: Analysis of prognostic factors and survival. *Oncol Lett*. 2019;17(2):1986-1995. doi:10.3892/ol.2018.9770
117. Foulkes WD, Chappuis PO, Wong N, et al. Primary node negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers has a poor outcome. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2000;11(3):307-313. doi:10.1023/a:1008340723974
118. Goodwin PJ, Phillips K-A, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(1):19-26. doi:10.1200/JCO.2010.33.0068
119. Pierce LJ, Phillips K-A, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(2):389-398. doi:10.1007/s10549-010-0894-z
120. Cyr AE. Safely expanding the use of nipple-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):353-354. doi:10.1245/s10434-014-4007-9
121. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3241-3249. doi:10.1245/s10434-015-4739-1
122. Yoon AP, Qi J, Brown DL, et al. Outcomes of immediate versus delayed

- breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. *Breast Edinb Scotl.* 2018;37:72-79. doi:10.1016/j.breast.2017.10.009
123. Filip CI, Jecan CR, Raducu L, Neagu TP, Florescu IP. Immediate Versus Delayed Breast Reconstruction for Postmastectomy Patients. *Controversies and Solutions. Chir Buchar Rom 1990.* 2017;112(4):378-386. doi:10.21614/chirurgia.112.4.378
124. El Gammal MM, Lim M, Uppal R, Sainsbury R. Improved immediate breast reconstruction as a result of oncoplastic multidisciplinary meeting. *Breast Cancer Dove Med Press.* 2017;9:293-296. doi:10.2147/BCTT.S133800
125. Alborno CR, Bach PB, Mehrara BJ, et al. A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):15-23. doi:10.1097/PRS.0b013e3182729cde
126. Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(4):513e-523e. doi:10.1097/PRS.0b013e318262f059
127. Cordeiro PG, Alborno CR, McCormick B, Hu Q, Van Zee K. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: an analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4):588-595. doi:10.1097/PRS.0000000000000523
128. Magill LJ, Ricketts K, Keshtgar M, Mosahebi A, Jell G. Impact of post mastectomy radiotherapy on the silicone breast implant. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;98:288-292. doi:10.1016/j.msec.2018.12.047
129. Litton JK, Westin SN, Ready K, et al. Perception of screening and risk reduction surgeries in patients tested for a BRCA deleterious mutation. *Cancer.* 2009;115(8):1598-1604. doi:10.1002/cncr.24199
130. Yao K, Bleicher R, Moran M, et al. Differences in physician opinions about controversial issues surrounding contralateral prophylactic mastectomy (CPM): A survey of physicians from accredited breast centers in the United States. *Cancer Med.* 2020;9(9):3088-3096. doi:10.1002/cam4.2914
131. Bellavance E, Peppercorn J, Kronsberg S, et al. Surgeons' Perspectives of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9):2779-2787. doi:10.1245/s10434-016-5253-9
132. Alaofi RK, Nassif MO, Al-Hajeili MR. Prophylactic mastectomy for the

prevention of breast cancer: Review of the literature. *Avicenna J Med.*  
2018;8(3):67-77. doi:10.4103/ajm.AJM\_21\_18