

Chirurgická prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičným rizikem

Surgical Prevention of Breast Carcinoma in Patients with Hereditary Risk

Dražan L.¹, Veselý J.¹, Hýža P.¹, Kubek T.¹, Foretová L.², Coufal O.²

¹ Klinika plastické a estetické chirurgie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

² Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východisko: Celoživotní riziko rozvoje karcinomu prsu je u žen s mutací genu *BRCA1* až 85 %, u mutace *BRCA2* až 45 %. Cílem studie bylo ověřit, zda profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí dokáže zabránit vzniku karcinomu prsu u nosiček genu *BRCA1/2*. **Materiál:** Během období 2000–2011 byla provedena u 100 žen nosiček *BRCA1/2* genu profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí. Skupinu A tvořilo 41 zdravých žen, skupinu B – 59 pacientek, které se předtím již na karcinom prsu léčily, a jsou v remisi. Tyto skupiny se porovnávaly se skupinou C – 219 zdravých, neoperovaných nosiček *BRCA1/2* genu z registru oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu v Brně z let 2000–2011. **Metoda:** V září 2011 se zjistil stav všech pacientek. **Výsledky:** Při průměrné délce sledování 21 měsíců se ukázalo, že ve skupině A se nevyskytlo žádné onemocnění, ve skupině B zemřely čtyři pacientky a dvě se léčí na rozsev a ve skupině C vzniklo 16 nových případů onemocnění. **Závěr:** Profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí u zdravých nosiček mutace genu *BRCA1/2* se jeví jako reálná cesta k prevenci tohoto onemocnění. U pacientek, nosiček mutace genu *BRCA1/2*, které byly již předtím pro karcinom léčeny, je efekt mastektomie nejasný. Jejich riziko vychází především z původního onemocnění, nikoli ze vzniku nového nádoru prsu.

Klíčová slova

profylaktická mastektomie – BRCA – okamžitá rekonstrukce prsu

Summary

Background: Women with *BRCA1* gene mutation have 85% risk of breast cancer; the risk for *BRCA2* carriers is 45%. The aim of the study was to verify if prophylactic mastectomy with immediate breast reconstruction can prevent breast cancer in *BRCA* positive patients. **Material:** There were 100 *BRCA* positive women in which prophylactic mastectomy with immediate reconstruction, 75 dieps, 25 with implants, performed in period 2000–2011. Group A was composed of healthy, non-affected 41 patients, group B of 59 patients in remission after breast cancer treatment. These groups were compared to group C that consisted of 219 healthy carriers of *BRCA1/2*, non-operated, from registry of genetic department of the Masaryk Memorial Cancer in Brno, from 2000–2011. **Method:** Follow-up for oncology status was done in September 2011 for all 3 groups. **Results:** Average follow-up of 21 months revealed that in group A there was no breast cancer, in group B 4 patients died and 2 had treatment for metastases. In group C, there were 16 new cases of breast cancer. **Conclusion:** Bilateral prophylactic mastectomy with immediate reconstruction can be an effective way in breast cancer prevention in healthy carriers of *BRCA1/2* mutation. In *BRCA* positive patients treated for breast cancer, the effect of prophylactic mastectomy is unclear. Their survival is more influenced by their previous disease than by a new tumor in the breast.

Key words

prophylactic mastectomy – BRCA – immediate breast reconstruction

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NS10401-3, genetické testování bylo podpořeno prostředky z operačního programu OP VaVpl – RECAMO a rozvojovým projektem vlády ČR číslo: CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

The study was supported by: grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NS10401-3. Genetical testing was supported by the EU Operational Program OP VaVpl – RECAMO and by development project of the Government of the Czech Republic under contract No.CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Luboš Dražan, Ph.D.
Klinika plastické a estetické chirurgie,
Fakultní nemocnice u sv. Anny
Berkova 34
612 00 Brno
e-mail: ldrazan@volny.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 4. 2012

Přijato/Accepted: 21. 5. 2012

Úvod

Profylaktickou mastektomií se myslí odstranění prsu nesoucího riziko pozdějšího nádorového bujení. Jde o multilující zákrok na prsu, jenž není zatím v okamžiku mastektomie postižen invazivním karcinomem, a jako takový je pro většinu žen nepřijatelný. Proto byla profylaktická mastektomie vždy vázána na rekonstrukci odstraněného prsu, a tím spojena s oborem plastické chirurgie.

Od začátku 80. let minulého století prováděli plastičtí chirurgové, např. prof. Bařinka s patologem doc. Feitem, subkutánní mastektomie indikované na základě bioptického nálezu *in situ* karcinomu nebo atypických hyperplazií. Možnosti rekonstrukcí chybějícího objemu prsu byly ale velmi omezené. Používaly se volné koriotukové štěpy z gluteální krajiny sešívání do kuželu, tyto však zpravidla podlely ischemické tukové nekróze a pištěli se pak vyprázdnily z prsu ven. Nedostatek silikonových implantátů ze zahraničí se řešil vývojem vlastních polyetylenových a hydronových implantátů (Bařinka, Vodňanský). Implantáty byly tuhé konzistence a rekonstruované prsy nepřirozené jak svou pevností, tak i tvarem.

Od počátku 90. let se na náš trh začaly dovážet měkké, kvalitní silikonové implantáty a především vznikla dovednost přenášet do prsu vlastní, živý tuk a kůži podbříšku – TRAM laloky a později DIEP laloky. Prsy rekonstruované těmito moderními metodami mohou vypadat velmi přirozeně [1–3].

Na druhé straně se objevují metody genetické analýzy DNA s objevem mutace genu *BRCA1/2* či *TP53*, které objektivně kvantifikují vysoké riziko pro budoucí rozvoj karcinomu prsu. U genové mutace *BRCA1* je riziko rozvoje karcinomu prsu do věku 70 let až 85 %, zatímco u *BRCA2* je to 40 % [4–8].

I když se profylaktické mastektomie s rekonstrukcemi u nás provádějí bezmála 30 let, výsledky těchto operací nebyly objektivizovány. Není známa efektivita profylaktické mastektomie, tedy výskyt nových nádorů v operovaném prsu, nejsou známy estetické výsledky ani to, jak pacientky operaci vnímají.

Cíl

Zjistit, zda lze profylaktickou mastektomií s rekonstrukcí prováděnou plastickým chirurgem považovat za prevenci karcinomu prsu u žen-nosiček mutace genu *BRCA1,2*.

Soubor

Soubor tvoří 100 *BRCA1,2* pacientek, u nichž byla provedena profylaktická mastektomie s rekonstrukcí. Pacientky byly odeslány převážně z oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu v Brně, menší část ze vzdálených regionů ČR. Již na těchto pracovištích byly pacientky seznámeny s možnostmi, jak dále postupovat, a to s první možností spočívající v pravidelném onkologickém sledování s cílem časně diagnostiky počínajícího tumoru a s druhou možností profylaktické mastektomie s rekonstrukcí prsu. Kromě konzultace s onkologickým genetickým měly pacientky možnost seznámit se s dosavadními zkušenostmi s odstraňováním mléčné žlázy a následnou rekonstrukcí prostřednictvím informační brožury [9]. Pacientky, které měly zájem o chirurgické řešení jejich rizikové onkologické situace, byly odeslány ke konzultaci k plastickému chirurgovi specializovanému na rekonstrukce prsů na Klinikou plastické a estetické chirurgie FN u sv. Anny v Brně. Plastický chirurg navrhnul pro pacientku nejvhodnější způsob rekonstrukce (lalok z břicha či implantát) a vysvětlil pacientce rizika a výhody zvolené metody a předpokládané výsledky. Pokud bylo dosaženo dostatečného souladu mezi představami pacientky a reálnými rekonstrukčními možnostmi, byla pacientka objednána k operaci. Pacientky podepsaly informovaný souhlas se studií.

Pacientky byly operovány na Klinice plastické a estetické chirurgie FN u sv. Anny v Brně, a to v období let 2000–2011. Profylaktickou mastektomií provedl ve všech případech plastický chirurg.

Všechny pacientky podstoupily před mastektomií a rekonstrukcí komplexní onkologické vyšetření, které vyloučilo nový nádor, lokální recidivu či metastázy onemocnění.

Pacientky byly rozděleny před mastektomií do tří skupin:

Skupina A: 41 pacientek, zdravé nosičky mutace genu *BRCA*, u nichž se karcinomu prsu zatím neobjevil. Pacientky podstoupily oboustrannou profylaktickou mastektomií a oboustrannou rekonstrukci. Průměrný věk v době mastektomie byl 40,4 let, medián 41 let, 21–56 let.

Skupina B: 58 pacientek, nosičky mutace *BRCA*, které se předtím již léčily na jedno- či oboustranný karcinomu prsu. V okamžiku mastektomie u nich nebyla prokázána lokální recidiva či metastatický rozsev. Především léčba karcinomu zahrnovala u 55 % pacientek prs zachovávací operaci, zatímco u zbylých 45 % byla provedena modifikovaná radikální mastektomie. Průměrný věk pacientek v době mastektomie a rekonstrukce ve skupině B byl 41,8 let, medián 41 let, 29–60 let.

Skupina C: sloužila jako kontrolní soubor. Jednalo se o 219 pacientek, zdravých žen, nosiček mutace genu *BRCA1,2* z registru oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOU v Brně. Databáze vznikala od roku 2000 a kontrolní data o vzniku nových onemocnění pacientek z registru pocházejí z října 2011. Průměrný věk pacientek v říjnu 2011 byl ve skupině C 39,8 let, medián 37 let, 20–76 let.

Metoda

Operace

Mléčná žláza byla odstraněna formou subkutánní nebo prosté mastektomie. Ve skupině A – 41 zdravých nosiček – proběhlo celkem 82 mastektomií, z toho u 18 pacientek (44 %) subkutánní mastektomie a u 23 pacientek (56 %) prostá, kůži šetřící mastektomie. Ve skupině B – 59 pacientek, předtím léčených pro karcinomu – byla provedena prostá, kůži šetřící mastektomie u 36 pacientek (61 %), zatímco subkutánních mastektomií bylo méně, jen u 23 pacientek (39 %). V této skupině bylo 26 pacientek již po léčbě modifikované radikální mastektomií.

U všech pacientek, kromě jedné, byla oboustranně rekonstruována prsa, celkem tedy šlo o 198 rekonstrukcí, z toho 148 (75 %) vlastní tkání z břicha (DIEP laloky), zbývajících 50 (25 %) prsů pomocí implantátů. Bylo použito 32 implantátů firmy PIP, 14 polyuretanových implantátů firmy Polytech, zbývajících implantátů CUI od firmy Neomed.

Onkologické sledování

V závěru grantového období během června až září 2011 byly operované pacientky (skupina A a B) pozvány ke kontrolnímu vyšetření za účelem zjištění onkologického stavu. Část pacientek byla kontaktována telefonicky a při neúspěchu dopisem s krátkým dotazníkem. Pokud jsme neobdrželi odpověď ani na dopis, byl vznesen dotaz na onkologické pracoviště, kde se pacientka léčila, za účelem zjištění jejího zdravotního stavu z dokumentace. U skupiny C jsme onkologickou situaci zjišťovali ze zdravotní dokumentace MOÚ v Brně.

Výsledky

Chirurgické výsledky

Celkem bylo u 100 pacientek provedeno 174 mastektomií a 198 rekonstrukcí prsů. 148 rekonstrukcí bylo DIEP laloky, 50 rekonstrukcí pomocí implantátů. Histologický nálezu u 88 % vzorků byl benigní, u 11 % rizikový parenchym (atypická hyperplazie, fibroadenomatoidní dysplazie, DCIS, LCIS) a u dvou vzorků (1 %) byl nalezen invazivní karcinom.

Pacientky byly propuštěny průměrně 8,7 dní po operaci u rekonstrukcí DIEP laloky a 5,9 dní po operaci u rekonstrukcí pomocí implantátů. Chirurgické komplikace u obou druhů rekonstrukcí jsou zapísány v tab. 1 a 2.

Onkologické výsledky

Délka sledování byla u skupiny A 21 měsíců (medián), u skupiny B 20 měsíců (medián) a u skupiny C 58 měsíců (medián). Ke kontrolnímu onkologickému vyšetření se dostavilo 64 pacientek osobně, u 21 pacientek byla uskutečněna kontrola telefonickým rozhovorem s pacientkou, u 12 korespondenčně krátkým dotazníkem a o 3 pacientkách jsme získali informace dohledáním ve zdravotní dokumentaci (úmrťi).

Ve skupině A zdravých nosiček po profylaktické mastektomii a rekonstrukci se nevyskytlo **žádné onemocnění** karcinomem prsu.

Ve skupině B nosiček BRCA 1,2, které již měly před mastektomií s rekonstrukcí léčený karcinom prsu, zemřely na rozsev onemocnění čtyři pacientky, jedna se léčí na parasternální

Tab. 1. Chirurgické komplikace u 148 pacientek s rekonstrukcí DIEP lalokem.

úplná nekróza laloku	2 laloky	(1,35 %)
částečná nekróza nebo tuková nekróza	8 laloků	(5,4 %)
revize pro hematom	10 laloků	(6,75 %)
revize pro poruchu arterie	3 laloky	(2,0 %)
revize pro poruchu vény	10 laloků	(6,75 %)
nekróza mastektomických laloků	11 laloků	(7,4 %)
dehiscence, nekróza rány na bříše	2 pacientky	(2,7 %)
embolie plicnice	2 pacientky	(2,7 %)
úmrťi	0	

Tab. 2. Chirurgické komplikace u 50 pacientek s rekonstrukcí implantátů.

odstranění implantátů pro infekci či obnažení	2 implantáty	(4 %)
výměna implantátu pro rupturu	3 implantáty	(6 %)
revize pro hematom	3 implantáty	(6 %)
revize pro obnažený implantát	4 implantáty	(8 %)
výměna pro nevhodnou velikost	2 implantáty	(4 %)
kapsulotomie s posunem implantátu	5 implantátů	(10 %)
PIP implantáty s potřebou budoucí výměny	32 implantátů	(64 %)

Tab. 3. Současný věk pacientek.

Věk	n	Průměr	Medián	Min.–Max.
skupina A	41	43,3	43	23–62
skupina B	59	44,9	46	31–64
skupina C	219	39,2	37	20–76
onkologicky negativní	203	39,1	37	20–76
onkologicky pozitivní	16	40,9	38	32–61

metastázy (na straně původního karcinomu) a jedna pacientka se léčí na karcinom prsu vzniklý na straně profylaktické mastektomie. Z histologického nálezu není patrné, zda se jedná o metastázu karcinomu předtím léčeného na protilehlé straně, či zda se jedná o nově vzniklý tumor po profylaktické mastektomii. Z počtu 59 pacientek tedy **zemřelo nebo se léčí na metastatický rozsev šest pacientek, tj. 10,2 %**.

Všech šest pacientek mělo v době léčení primárního karcinomu prsu pozitivní nálezu v axilárních uzlinách.

V kontrolní skupině C zdravých nosiček BRCA 1,2 bez profylaktické mastektomie se vyskytlo během deseti let existence registru **16 nových případů (7,3 %)** onemocnění karcinomem prsu.

Věk pacientek skupin A, B, C je uveden v tab. 3.

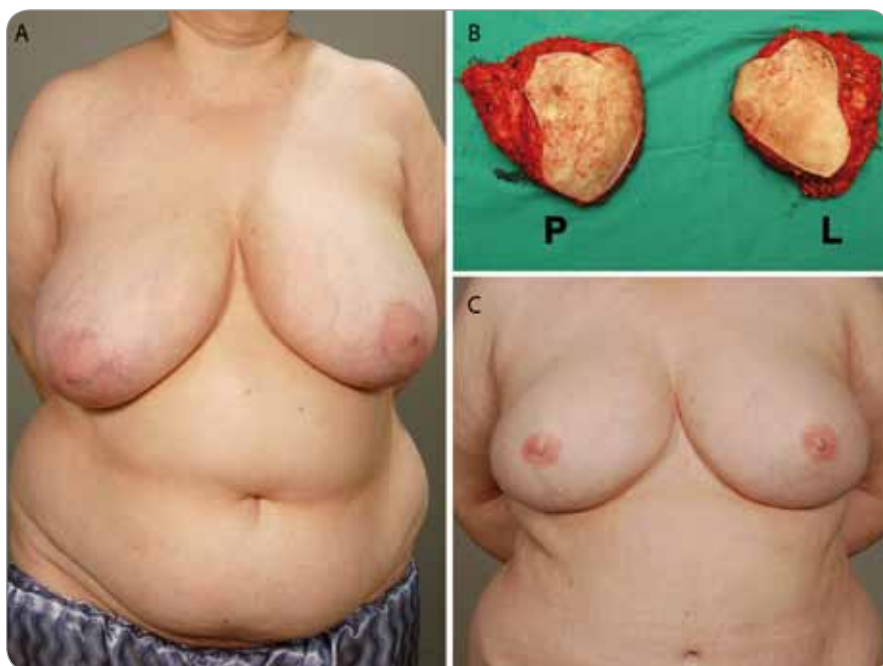
Všechny mastektomické preparáty byly histologicky vyšetřeny s nálezem benigním u 157 vzorků (90,2 %), rizikovým parenchymem atypické hyperplazie, fibroadenomatoidní dysplazie a *in situ* karcinomem v 16 vzorcích (9,2 %) a maligní nálezu v jednom případě (0,6 %).

Některé výsledky jsou na obr. 1–4.

Diskuze

K chirurgickým výsledkům

Všechny pacientky byly operovány týmem plastických chirurgů Kliniky plastické a estetické chirurgie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Tito provádějí jak profylaktické mastektomie, tak vlastní rekonstrukce. U 100 pacientek



Obr. 1A. Zdravá BRCA1-positivní pacientka (skupina A) před prostou, kůži šetřící mastektomií; 1B. Preparáty po mastektomii; 1C. Po rekonstrukci dvěma DIEP laloky a rekonstrukci areolo-mamilárních komplexů.

proběhlo celkem 174 mastektomií, zatímco 26 pacientek ze skupiny B modifikované radikální mastektomii na jedné straně v rámci léčení primárního karcinomu prsu. Oboustranná rekonstrukce byla provedena u všech pacientek kromě jedné. Ta upřednostnila odloženou rekonstrukci z rodinných důvodů.

Vysoké zastoupení rekonstrukce prsů vlastní živou tkání z břicha u 75 % pacientek (148 DIEP laloků) svědčí pro preferenci této metody na pracovišti řešitelů projektu. Vychází to z přesvědčení autorů o výhodnosti rekonstrukce prsu vlastní živou tkání z dlouhodobého hlediska. Oboustranná rekonstrukce dvěma

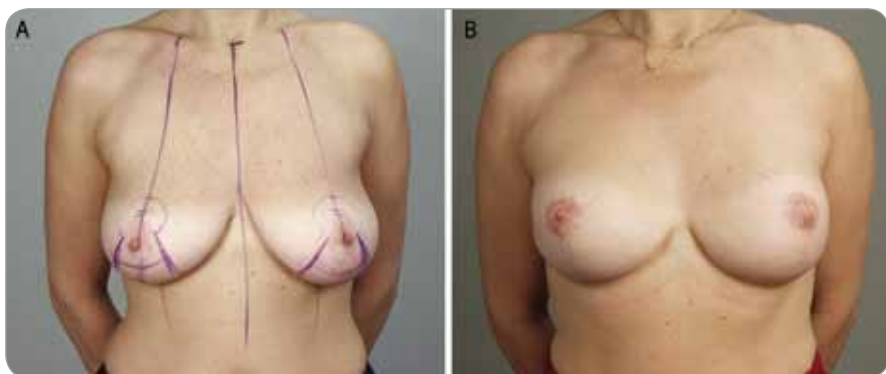
DIEP laloky je nepochybně náročnější operace než rekonstrukce implantáty. Trvá obvykle 6–8 hod oproti dvěma hodinám u implantátům. Rovněž perioperačních komplikací, jako jsou revize pro poruchu cirkulace či pro poruchu hojení na břicho, je u DIEP laloků více. Výskyt komplikací uvedeného souboru rekonstrukcí DIEP laloky je relativně nízký a odpovídá pracovišti s velkou zkušeností s DIEP laloky (ke konci roku 2011 bylo provedeno na pracovišti autorů více než 800 DIEP laloků). Například úplná ztráta laloky ve výši 1,3 % je srovnatelná s výsledky ostatních vyspělých pracovišť, kde se tato komplikace vysky-

tuje v 1,5–2,4 % [10,11,12]. Z hlediska dlouhodobého sledování navíc u implantátů s časem přibývají komplikace s kapsulární kontrakturou, posunem implantátu, prasklými implantáty či jako v případě implantátů firmy PIP, nepoznané výrobní vadě s nutností všechny tyto implantáty vyměnit. Při posuzování výhodnosti rekonstrukcí implantáty se málokdy uvádí, že jejich životnost je omezená a během každých 15–20 let života pacientky se implantáty vyměňují.

Autoři použili rovněž 14 implantátů Replicon s polyuretanovým povrchem firmy Polytech. Záměrem použití těchto implantátů bylo zabránit kapsulární kontraktuře. Mezi sedmi pacientkami však byla jedna, u níž se oboustranná kapsulární kontraktura vyvinula v prvním roce po operaci. Autoři upustili od používání polyuretanových implantátů i z jiného důvodu. Při revizi se zjistilo, že prakticky nejde implantát z prsu vyjmout, aniž by se neporušila integrita spoje mezi polyuretanovou vrstvou a vlastním silikonovým pouzdem implantátu. Spoj mezi pacientčím prsem a polyuretanovým povrchem je pevnější než spoj mezi polyuretanem a implantátem.

Podle očekávání byl věkový průměr u pacientek s implantáty nižší než u DIEP laloků. Pacientky ve třetí dekádě života (v souboru byla nejmladší pacientka ve věku 21 let) nemají dostatek tkáně na břicho a také z estetických důvodů si břicho ponechávají bez chirurgického zásahu.

Otázka výběru profylaktické mastektomie (subkutánní nebo též v anglické nomenklatuře nipple-areola sparing mastectomy versus prostá mastektomie) zůstává otevřená a není jednotného doporučení. Autoři se řídili při výběru druhu mastektomie několika kritérii a volbu činili u každé pacientky individuálně. Měli na paměti, že estetické výsledky po subkutánní mastektomii s rekonstrukcí jsou lepší než u mastektomie s odstraněním areolomamilárního komplexu [13,14]. U pacientek s předtím konzervativním léčením karcinomu (kvadrantektomie s RT) měli tendenci použít prostou mastektomii s odstraněním dvorce. U pacientek s ptózou prsů a potřebou posunu dvorce směrem nahoru o více než 4–5 cm volili též raději



Obr. 2A. Zdravá BRCA1-positivní pacientka před oboustrannou subkutánní mastektomií s modelací; 2B. Po rekonstrukci implantáty.

prostou mastektomií, a to z důvodů nejistého přežití dvorce. Při kombinaci mastektomie s modelací hrozí porucha cirkulace dvorce a jeho možná nekróza. Za účelem zabezpečení dostatečné cirkulace aureolo-mamilárním komplexem, zejména při rekonstrukci implantáty, se ponechává pod dvorcem půl až jeden cm silná vrstva žlázy. Ta představuje riziko pro pozdější vznik nádoru [15]. Při menších, pevných prsech pacientek s věkem ve třetím decenniu autoři volili naopak subkutánní mastektomií se zachováním dvorce, a to z důvodu zachování tvaru prsu a integrity kůže nad implantátem. Věkový průměr pacientek se subkutánní mastektomií byl o 5 let nižší než u pacientek s prostou mastektomií.

K onkologickému sledování

Doba sledování byla u skupiny A a B podobná s mediánem 21, resp. 20 měsíců. Z hlediska onkologické významnosti tedy doba velmi krátká. Autoři předpokládají, že kontroly souboru budou pokračovat každé tři roky, a tím získá projekt chirurgické prevence karcinomu prsu větší závažnost. Do skupiny B byla zařazena i první pacientka s profylaktickou jednostrannou mastektomií a oboustrannou rekonstrukcí stopkovanými TRAM laloky z r. 1990 [16]. Proto max. délka sledování ve skupině B je 253 měsíců. Její indikace k mastektomií byla rodinná a osobní anamnéza, později byla diagnostikována jako BRCA1. V souboru B je zahrnuta i její dcera, u níž byl karcinom prsu zjištěn v 31 letech a která podstoupila mastektomií s rekonstrukcí o dva roky později.

Délka sledování u skupiny C je 58 měsíců medián, ale jde pouze o časový úsek od diagnózy BRCA nosičství a nikoli od vzniku rizika. Nejde tedy o follow-up v obvyklém významu.

U skupiny A – zdravých nosiček BRCA mutace výsledky dokazují, že profylaktická mastektomie s rekonstrukcí redukuje riziko výskytu v uvedeném krátkém časovém úseku na nulu. Podobného výsledku se dosáhlo v rotterdamské studii, ve které se sledovalo 139 žen s BRCA1/2 mutací [17]. I při dlouhodobějším sledování se u žádné ze 76 žen, které podstoupily profylaktickou mastektomií, nevyskytlo onemocnění, zatímco mezi



Obr. 3A. Zdravá nosička BRCA před kůží šetřící mastektomií s pexí a okamžitou rekonstrukcí DIEP laloky; 3B. Po prosté, kůží šetřící mastektomií s pexí a okamžitou rekonstrukcí DIEP laloky. Pacientka je spokojena s estetickým výsledkem natolik, že rekonstrukci dvorců již nechce podstoupit.

63 ženami s onkologickým sledováním se vyskytlo osm případů. I dlouhodobější sledování [18] u tohoto souboru potvrdilo 100% účinnost profylaktické mastektomie. Autoři očekávají, že při

větších počtech operovaných pacientek a při delším sledování se může ojediněle karcinom vyskytnout. Vyplývá to z předpokladů, že žádná mastektomie neodstraní veškerou mléčnou žlázu. Ze-



Obr. 4A. BRCA-positivní pacientka po léčení levého prsu mastektomií (skupina B); 4B. Po profylaktické, kůží šetřící mastektomií s pexí pravého prsu a okamžité rekonstrukci obou prsů DIEP laloky.

jména při subkutánních mastektomiích a při extramamárně uložené části žlázy je riziko ponechání části žlázy v těle pacientky reálné.

Z tohoto důvodu autoři souhlasí s názorem, že by se měl používat spíše termín „redukce rizika na 1–2 %“ nežli termín chirurgická prevence.

Ve skupině B – nosiček mutace BRCA, které se předtím na karcinom prsu léčily, je efekt profylaktické mastektomie nejasný. Neví se, kolik pacientek ze souboru by dostalo nový nádor do „zdravého“ prsu, či kolika recidivám či novým nádorům by se zabránilo provedením mastektomie na předtím konzervativně léčeném prsu. Zdá se, že pacientky BRCA-positivní, předtím léčené na karcinom prsu, jsou ohroženy na životě především metastatickým procesem původního nádoru. Úmrtí čtyř pacientek a metastázy u dvou pacientek tomu napovídají. Zejména pokud při prvotním onemocnění byly zasaženy axilární uzliny. Pro zodpovězení otázky efektivity profylaktické mastektomie s rekonstrukcí u této skupiny pacientek by byla potřeba analýzy onkologického sledování na karcinom prsu vyléčených pacientek nosiček BRCA mutace.

Statistická významnost mezi skupinami A a B ve výskytu onemocnění počítaná pomocí log rank testu je $p = 0,141$.

Skupina C slouží jen orientačně k srovnání efektu profylaktické mastektomie ve skupině A. Výskyt onemocnění u 16 pacientek naplňuje předpoklad celoživotního rizika 85 % u BRCA1 a 45% rizika u BRCA2 nosiček těchto mutací. V průběhu dalších let by měl narůstat výskyt onemocnění v této skupině, a tím zdůrazňovat efekt mastektomií.

Výsledky onkologického sledování potvrzují předpoklad, že u zdravých nosiček BRCA1,2 mutace lze profylaktickou mastektomií s rekonstrukcí redukovat riziko vzniku karcinomu na hodnotu blízkou nule.

Jiná otázka je délka přežití ve skupinách A a C. Pokud dokonalý screening odhalí karcinom v nízkém stadiu, naděje na úspěšnou léčbu může být velká. I v případě přežití všech pacientek nutno zvážit nežádoucí účinky léčby, psychický stres pacientky a v neposlední řadě též ekonomické náklady na léčbu.

Ekonomická stránka chirurgické prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičnou dispozicí nebyla předmětem této studie. Přesto si autoři dovoluují uvést, že kompletní výkaz bodů za průměrnou oboustrannou mastektomií s rekonstrukcí DIEP laloky během 8–9denní hospitalizace bez komplikací činí kolem 100 000 bodů. Rekonstrukce implantáty kolem 80 000 bodů. Pokud se potvrdí efektivita mastektomie s rekonstrukcí i v dlouhodobé studii, pak z hlediska ekonomického by mělo dojít ke značným úsporám nejen za léčení, ale i za celoživotní screening u těchto vysoce rizikových pacientek.

Závěr

Profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí se u zdravých nosiček mutace genu *BRCA1,2* jeví jako reálná cesta k prevenci tohoto onemocnění. U pacientek, nosiček mutace genu *BRCA 1,2*, které byly již předtím pro karcinom léčeny, je efekt mastektomie nejasný. Jejich riziko vychází z původního onemocnění, nikoli ze vzniku nového nádoru. Studie s delším sledováním na více pacientkách by měla závěry v budoucnu potvrdit.

Literatura

1. Dražan L, Měšťák J. Rekonstrukce prsu po mastektomii. Praha: Grada Publishing 2006. 103–105.
2. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994; 32(1): 32–40.
3. Blondeel PN, Vadenstraeten GG, Monstrey SJ et al. The donor site morbidity of the free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997; 50(5): 322–330.
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1996; 379(6559): 749–775.
5. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1): 256–271.
6. Ford D, Bishop DT, Narod SA et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343(8899): 692–695.
7. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72(4): 805–812.
8. Easton DF, Bishop DT, Ford D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993; 52(4): 678–701.
9. Dražan L. Profylaktická mastektomie s rekonstrukcí. Příručka pro pacientky. Akademické nakladatelství CERM, 2010. 1–32.
10. Bonde TCH, Christensen DE, Elberg JJ. Ten years experience of free flaps for breast reconstruction in a Danish microsurgical centre: An Audit. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006; 40(1): 8–12.
11. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstruction: a personal experience. *Br J Plast Surg* 1999; 52(2): 104–111.
12. Hamdi M, Weiler-Mithoff EM, Webster MH. Deep inferior epigastric perforator flap in breast reconstruction: experience with the first 50 flaps. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(1): 86–95.
13. Gerber B, Krause A, Reimer T et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of nipple-areola complex and autologous is oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238(1): 120–127.
14. Al-Ghazal SK, Blamey RW. Subcutaneous mastectomy with implant reconstruction: cosmetic outcome and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(2): 137–141.
15. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in woman with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 77–85.
16. Dražan L, Mrázek T, Dungalová E. Bilateral Breast Reconstruction After Mastectomy. *Acta Chirurgiae Plasticae* 1991; 33(4): 217–220.
17. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(3): 159–163.
18. Klijn JGM, Van Geel, Meijers-Heijboer H et al. Long-term follow-up of the Rotterdam study on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 9502.