

Diplomová práce

Ondřej Měšťák

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Subkutánní mastektomie jako prevence onkologického onemocnění

Obsah

1. Úvod.....	5
2. Obecná část.....	6
3. Cíl.....	21
4. Metodika.....	21
5. Materiál.....	22
6. Výsledky.....	22
7. Diskuze.....	27
8. Závěr.....	28
Literatura.....	29

Souhrn

Tato diplomová práce se zabývá problematikou subkutánní mastektomie jako prevence onkologického onemocnění prsu. Byl vybrán soubor pacientek, kterým byla provedena subkutánní mastektomie na Klinice plastické chirurgie 1. LF UK a FN Bulovka v letech 2001-2005. K profylaktické mastektomii byly indikovány onkologem na základě těžké fibrocystické mastopatie. V práci byly sledovány anamnestické údaje, histologické nálezy, typ a čas rekonstrukce.

This diploma paper is concerned with subcutaneous mastectomy as a prevention of breast cancer. We collected a group of patients who were operated for subcutaneous mastectomy on Department of Plastic Surgery, University Hospital Bulovka in years 2001-2005. Indication for prophylactic mastectomy was based on severe fibrocystic mastopathy. In our study, we focused on medical history, histological findings, type and time of reconstruction.

1.Úvod

Karcinom prsu se řadí mezi nejčastější zhoubná onemocnění u žen. Jeho incidence trvale stoupá, přičemž tento vzestup nesleduje zvýšení mortality. Důvodů pro to je více. Jednoznačně mezi ně patří pokroky v terapii. Také zde hraje nezanedbatelnou úlohu časná diagnostika, která podobně jako u některých jiných onemocnění může zajistit úspěšné vyléčení.

V případě některých onemocnění prsu existují stavy, které ještě neoznačujeme jako maligní, ale které s velkou pravděpodobností k malignitě vedou. Týká se to například fibrocystické mastopatie, která byla předmětem našeho šetření. Fibrocystická mastopatie nebývá vždy přítomna v prosté podobě, ale často je doprovázena dalšími změnami prsní žlázy, které mohou potencovat její prekancerogenní stav. Při jejich včasném zjištění a řešení můžeme vzniku zhoubného onemocnění zabránit.

2. Obecná část

2.1 Nemoci ženského prsu

Zatímco mužský prs zůstává během života jedince většinou v klidu, prodělává prs ženy mnohotvaré strukturální a funkční změny, podmíněné především hormonálně. Začínají v pubertě, mnohdy i dříve, jsou výrazné během každého menstruačního cyklu, v těhotenství, laktaci a končí menopauzou. V těsné návaznosti na těchto změnách prodělává ženský prs mnoho dysfunkcí, malformací a závažných onemocnění. Některé, zvláště karcinom prsu, patří k nejzávažnějším problémům moderního lékařství. Onemocnění ženského prsu není dnes záležitostí jednoho oboru a jednoho odborníka. Nepostradatelná je úzká spolupráce s patologickým anatomem, onkologem, radioterapeutem, mammologem, gynekologem, endokrinologem, psychologem a jinými odborníky. Jen na základě týmové spolupráce se může stanovit nejvhodnější strategie komplexní léčebné péče pro ženu s onemocněním prsu.

Zde uvádím ta onemocnění, která mohou mít užší souvislost s tématem naší práce.

2.2 Hyperplastické změny

Nejčastější změny se kterými se v mléčné žláze setkáváme patří do obrazu tzv. *fibrózní cystické mastopatie*. Dnes je snaha toto obecně používané označení nahradit termínem *fibrocystické změny*, protože mikroskopicky bývají nacházeny u 50-90 % žen a jsou považovány za jen přehnanou fyziologickou odpověď na měnící se hormonální prostředí v období života ženy, kdy začíná involuce prsu, to znamená mezi 30. – 35. rokem života. Tato proliferace působí mamografické obrazy tzv. zvýšené denzity prsu nebo v jiné terminologii obrazy významné dysplazie či mastopatie. V mikroskopickém obraze nacházíme tři základní projevy: hyperplazii epitelu v lobulech a duktech, cysty a fibrotizaci ve stromatu.

Někdy se setkáváme s tzv. *atypickou hyperplazií duktů*, která je charakterizovaná cytologickými i strukturálními znaky, které se blíží carcinoma in situ. Podobné změny nacházíme i u *atypické lobulární hyperplazie*, která se odlišuje od lobulárního karcinomu in situ pouze kvantitativně. U obou typů atypických hyperplazií je třeba vzít v úvahu 4 - 5x

zvýšené riziko vzniku karcinomu, u intraduktální a lobulární epitelové hyperplazie středního až těžšího stupně je riziko 2 – 3x zvýšené.

Z neúplného výčtu benigních lézí ženského prsu je nutno věnovat zvýšenou pozornost těm tkáňovým změnám, které představují zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu. Hovoříme o tzv. *relativním riziku*, které je definováno jako dispozice jedince vykazující určitý specifický znak onemocnět karcinomem prsu. Hodnota relativního rizika vyšší než 1 znamená, že specifický znak (např. duktální hyperplazie) má určitý vztah k vývoji karcinomu prsu. Na základě tohoto hodnocení rozdělil Page benigní změny prsu do tří skupin, které sestavil podle stupně proliferace a výskytu atypií. Nejnižší riziko představují léze s nálezem neproliferujících změn (I. skupina), největší potom změny proliferující se současným výskytem atypií (III. skupina). Zvýšené riziko karcinomu prsu je při indexu 2,0, klinický význam má však nejméně čtyřnásobné zvýšení rizika (4,0).

I. skupina (index 1,0 – 1,5) – duktální hyperplazie mírného stupně, fibrocystická mastopatie, metaplazie, adenózy, cysty, fibroadenom, duktektázie

II. skupina (index 1,5 – 2,0) – střední a těžká duktální hyperplazie, sklerozující adenóza, papilom, juvenilní papilom

III. skupina (index 4,0 – 5,0) – atypická hyperplazie duktální, lobulární mnohočetná papilomatóza

2.3 Nádory

2.3.1 Mezenchymové nádory

Z benigních mezenchymových nádorů se může v mléčné žláze vyskytnout *lipom* a *hemangiom*

2.3.2 Smíšené nádory

Fibroadenom je nejčastějším benigním nádorem prsu, vyskytuje se u mladších žen, obvykle mezi 25. – 35. rokem jako tužší, ovoidní, dobře ohraničený a proti okolí pohyblivý útvar o průměru 2 – 4 cm.

Cystosarcoma phyllodes je rychle rostoucí ohraničený tumor, která svou velikostí mohl vést až k nekróze kůže výrazným zvětšením prsu. V malém počtu případů se nádor choval maligně a metastázoval hlavně cestou krevní. Dnes je snaha udávat nádor s označením *phyllodes tumor*. Jeho malignizace v sarkom bývá v 7 – 8 % případů. Přitom nezáleží na velikosti nádoru, protože velké nádory mohou být benigní a naopak.

2.3.3 Karcinomy in situ

Karcinomy in situ patří mezi nádory neinvazivní. Mohou být duktální a lobulární.

Duktální karcinom in situ je považován za prekursorovou lézi invazivního karcinomu prsu. Jako léčba u většiny duktálních karcinomů in situ je doporučen *konzervativní chirurgických výkon s následnou radioterapií*. Alternativně lze nabídnout pacientce subkutánní či prostou mastektomii s okamžitou rekonstrukcí

Lobulární karcinom in situ se vyskytuje převážně u žen v menopauze, bývá asymptomatický a proto je často objeven náhodně při biopsii provedené z jiných důvodů. Mamograficky se detekuje velmi obtížně. Mívá multicentrický charakter v 50 – 70 % případů, v 10 – 20% se vyskytuje bilaterálně a odlišuje se tak od duktálního karcinomu in situ, u kterého je riziko invazivního karcinomu pouze na stejné straně jako byla původní léze. U lobulárního typu je frekvence a riziko invazivního karcinomu stejná pro oba prsy. Lobulární karcinom in situ není proto považován za prekursorovou lézi, ale jen za marker potenciálního vývoje invazivního karcinomu. Průměrný interval od diagnózy tohoto typu karcinomu do vývoje invazivního karcinomu prsu je 15 – 20 let. Terapeutickou možností je *oboustranná profylaktická prostá mastektomie s případnou okamžitou rekonstrukcí*. Provedení *subkutánní mastektomie* je otázkou diskuse. Dále je možnost přísného sledování nemocné, naopak radioterapie není přínosná.

2.3.4 Invazivní karcinomy

Invazivní karcinomy lze rozdělit do několika skupin, které se navzájem odlišují histologickým obrazem a typem růstu nádoru. Invazivní duktální karcinomy tvoří přibližně 75 % invazivních karcinomů. Invazivní lobulární karcinom se podílí přibližně 10 % na celkovém počtu karcinomů. Dalšími typy karcinomů jsou medulární karcinom, tubulární karcinom, mucinózní karcinom, papilární karcinom a speciální typy karcinomů- pagetův a zánětlivý karcinom.

2.3.4.1 Statistické údaje a rizikové faktory

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen a je druhou nejčastější příčinou úmrtí na karcinom po rakovině plic. Ve světě bylo v roce 1999 diagnostikováno 796 000 nových případů - incidence rakoviny prsu roste každoročně o 1 – 2 %. Zatímco u nás bylo v roce 1977 hlášeno 2 751 zhoubných novotvarů prsu, v roce 2002 to bylo již 5224 nových onemocnění, tj. o 89,9 % více. V přepočtu na 100 000 žen to představuje 99, 8 případů [1].

Počet hlášených nových onemocnění zhoubnými novotvary prsu výrazně vzrůstá, ale úmrtnost od roku 1990 (s výjimkou roku 1995) zůstává prakticky nezměněna. Poměr incidence zhoubných novotvarů prsu na 100 000 žen a mortality na toto onemocnění roste, což je pozitivní jev - v roce 1970 činil 1,6 a v roce 2001 a 2002 to bylo již 2,7. Tyto výsledky lze přičítat včasnému zachytu nádorů a to díky vyšší informovanosti veřejnosti (zavádění samovyšetřování a ostatní vzdělávací programy), preventivním kontrolám u lékaře, screeningovému programu (UZ, MMG) a úspěšné léčbě [2].

Karcinom prsu se může objevit v kterémkoli věku, je však vzácný před 25. rokem a jeho výskyt stoupá s přibývajícím věkem. U žen se zvýšených rizikem jeho incidence stoupá po celou dobu života, u ostatních žen dosáhne vrcholu v období menopauzy a pak zůstává na stejné úrovni. Obecně lze říci, že celkové přežití 5 let je přibližně u 70 % žen, které mají karcinom mléčné žlázy. Příznivým jevem je, že je relativně zpomalený nárůst úmrtnosti v poměru k rostoucímu výskytu karcinomu prsu. K *rizikovým faktorům*, které se mohou podílet na vzniku rakoviny prsu, patří především:

- dlouhá hormonální stimulace, zvláště estrogény – s tím souvisí zvýšený výskyt u žen s časnou menarché a pozdní menopauzou, dlouhodobá léčba estrogény, obezita, bezdětnost či první těhotenství po 35. roce,
- familiární výskyt, tj. výskyt karcinomu prsu u více žen jedné rodiny
- výskyt karcinomu prsu znamená 4 – 5x vyšší pravděpodobnost výskytu karcinomu v druhém prsu,
- výskyt karcinomu dělohy,
- vyšší věk – 75 % onemocnění se manifestuje po 40. roce, ale zvýšené riziko začíná již kolem 35 let,
- atypická hyperplazie duktální i lobulární, mnohočetná papilomatóza, fibrocystická nemoc doprovázená proliferativními změnami.

Procento žen s rizikovými faktory, ze kterých se vyvine karcinom prsu, je relativně malé. Téměř 80 % žen s karcinomem prsu nemá v anamnéze žádné riziko. Vzhledem k tomu, že největší počet onemocnění se demonstruje po 40. roce věku pacientek, je v současné době zaveden a zdravotními pojišťovny hrazen screening pro pacientky běžné populace od 45. do 70. roku pacientky.

2.3.4.2 Symptomatologie nádorů prsu

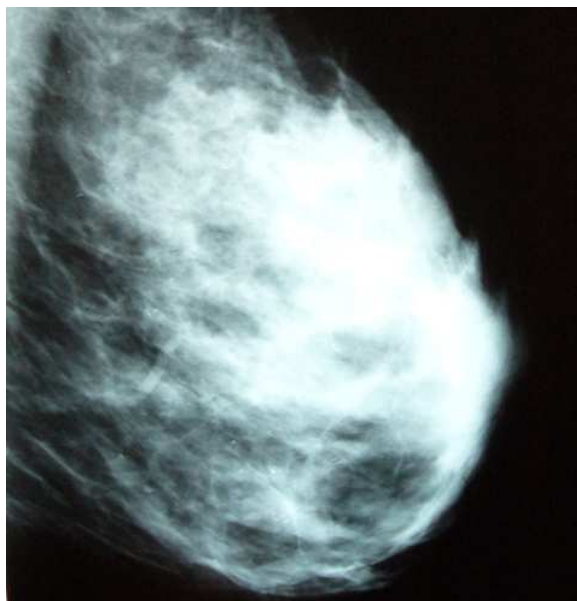
Obecně platí, že u většiny žen, které se dostaví k lékaři na vyšetření prsu se nenachází karcinom, nýbrž benigní léze. Obvyklým příznakem karcinomu je hmatná rezistence, méně častými symptomy jsou bolest, výtok z bradavky, kožní eroze, retrakce bradavky, celkové ztuhnutí žlázy, deformace povrchu prsu s pevnou fixací kůže k nádoru, vzácně jsou prvním příznakem hmatné uzliny v axile.

2.3.4.3 Diagnostika karcinomu prsu

Protože primární prevence karcinomu prsu prakticky neexistuje, je třeba se zaměřit na prevenci sekundární. Jejím cílem je časný záchyt a detekce karcinomu a vytypování rizikových skupin [3]. Časná diagnóza zvyšuje záchyt nádorů nižších stadií onemocnění a snižuje mortalitu.

K včasnému záchytu karcinomu prsu přispívá kombinace samovyšetřování, klinického vyšetřování a *mamografie*. Nemocné s jasnou či suspektní rezistencí prsu musí podstoupit vyšetření *bioptické*, i když je mamografický nález jasný. Mamogram má předcházet biopsii z důvodu odhalení dalších suspektních ložisek a vyšetření kontralaterální strany. Biopsie představuje konečnou diagnózu karcinomu na základě vyšetření získané tkáně prsu.

Ultrasonografie patří k druhé hlavní diagnostické zobrazovací metodě užívané při vyšetření prsu.



Obr.1 mastogram s fibrocystickou mastopatií

Pro vyloučení nebo potvrzení *vzdálených metastáz*, a tím kompletizaci stagingu je třeba provést další vyšetření: rentgenový snímek skeletu i hrudníku, ultrasonografie břicha, scintigrafie skeletu, CT, MR. Rentgenový snímek hrudníku, ultrasonografie břicha a scintigrafie skeletu jsou základními vyšetřeními v rámci stagingu na počátku onemocnění.

Zásadní význam pro léčbu všech pacientek s karcinomem prsu, zvláště těch, které mají recidivu nebo metastázy, má přítomnost či nepřítomnost *estrogenových a progesteronových receptorů*. Receptory mají rozhodující úlohu v indikaci typu adjuvantní léčby a v terapii nemocných s pokročilým onemocněním. Jsou proto důležitými prognostickými faktory.

Za účelem diagnostiky rozsahu nádorového onemocnění se v séru nemocných také zjišťují hodnoty tzv. *nádorových markerů*. Tyto biochemické markery jsou substance produkované zhoubným nádorem, které je možno detekovat buď přímo ve tkáni nádoru v průběhu histologického vyšetření, nebo v tělních tekutinách. Jejich produkce má být pokud možno specifická pro nádor a ve zdravé tkáni by se měly vyskytovat v co nejmenším množství, to znamená, že by neměly překročit hraniční hodnotu (“cut off”).

Dále je nutno provést klasifikaci TNM, která je založena na přesném stanovení rozsahu primárního nádoru (T), stavu regionálních uzlin (N) a přítomnosti nebo nepřítomnosti vzdálených metastáz (M).

2.3.4.4 Chirurgická léčba karcinomu prsu

Chirurgickou léčbou karcinomu prsu můžeme rozdělit podle radikality výkonu do dvou skupin.

1. *Radikální chirurgická léčba* představuje různé druhy **mastektomií** od rozšířené radikální mastektomie přes modifikovanou radikální až po mastektomii prostou.

2. Reprezentantem *konzervativního pojetí* jsou tzv. **záchovné neboli prs šetřící operace** s odstraněním nádoru a okolní tkáně prsu v různém rozsahu, aniž by přitom byl postižen prs z hlediska celku. Při této lokální exstirpaci nádoru s dostatečným bezpečnostním lemem se provádí axilární disekce s radioterapií na zbývající tkáň prsu.

Volba mezi oběma strategiemi a výsledek primární léčby závisí především na rozsahu onemocnění a biologické agresivitě nádoru. Klinický a patologický staging napomáhá určit rozsah onemocnění, ostatní faktory, jako jsou grading tumoru, hormonální receptory a jiní ukazatelé mají význam prognostický [4, 5, 6]. Protože přibližně u 2/3 nemocných se objeví projevy vzdálených metastáz, je považován mnohými karcinom prsu již v době primární léčby za systémové onemocnění.

Chirurgickou léčbu tumorů prsu v podobě záchovných operací lze rozdělit podle radikality zákroku do několika typů. *Lumpektomie* je odstranění nádoru jen s minimem zdravé okolní tkáně. Provádí se spíše pro benigní nádory. Odstranění tumoru v rámci celého segmentu laloku prsu se nazývá *segmentektomie* nebo též *tylektomie*. Je spojená s excizí dostatečného lemu nepostižené tkáně kolem nádoru, může, ale nemusí odstraňovat kůži nad tumorem. Provádí se z rozšířených řezů jako u lumpektomie. *Kvadrantektomie* spočívá v chirurgickém odstranění jednoho kvadrantu prsu včetně kůže nad a fascie velkého prsního svalu pod odstraňovanou žlázou. Je obvykle doprovázena axilární lymfadenektomií a odstraněním části fascie velkého prsního svalu. Výše uvedené operace patří k prs zachovným zákrokům.

Dalším typem chirurgické léčby je **subkutánní mastektomie**. Odstraňuje celou žlázu při zachování kůže prsu a dvorce s bradavkou. Provádí se nejčastěji z dolního periareolárního nebo inframamárního řezu prodlouženého podle potřeby směrem do axily.

Podle tukové vrstvy ponechané v podkoží prsu lze subkutánní mastektomii označit za limitovanou nebo radikálně provedenou. U *limitované subkutánní mastektomii* se preparuje žláza ve svém rozhraní s podkožím. Podkožní vrstva může zůstat po takto provedené mastektomii silná i 1-2 cm. U *radikálně provedené subkutánní mastektomii* se žláza preparuje v podkožní vrstvě tuku tak, aby byla kůže, při zachování její výživy, co nejtenčí. Limitovaná subkutánní mastektomie je výhodnější z hlediska estetického, u radikálně provedené

subkutánní mastektomie je menší pravděpodobnost ponechání zbytků tkáně v podkoží a proto je doporučována.

Radikalita zákroku a množství ponechané žlázy po subkutánní mastektomii je vůbec nejproblematictější otázkou tohoto zákroku a je diskutována též níže (viz kapitola 2.3.4.6 Profylaktická mastektomie).

2.3.4.5 Radioterapie a systémová léčba karcinomu prsu

Radioterapie zastává významné postavení v komplexní léčbě karcinomu prsu. Může být využita v době předoperační, pooperační nebo jako paliativní prostředek komplexní léčby.

Cytostatika v rámci chemoterapie působí v různé fázi buněčného cyklu, zasahují do metabolických procesů. Blokují enzymatické systémy. Hormonální léčba využívá při léčbě karcinomu prsu mechanismu blokády estrogenových receptorů nebo cytostatického působení hormonálních přípravků na nádorové buňky či působení prostřednictvím růstových faktorů. Přibližně jedna třetina všech pacientek s metastatickým postižením odpovídá na hormonální léčbu. Nejvýznamnějším antiestrogenem je tamoxifen. Za způsob hormonální léčby lze považovat také ovariectomii za účelem odstranění zdroje hormonů, které působí stimulačně na karcinom prsu.

Systémovou léčbu lze rozdělit do tří skupin podle indikačního řetězce (schématu). Adjuvantní systémová léčba je zaměřena k likvidaci předpokládaných nádorových mikroložisek po chirurgickém zákroku (radioterapii), kdy byl odstraněn celý nádor a nemocná nemá příznaky systémového onemocnění. Prodlužuje beznádorový interval a celkovou dobu přežití.

Prostředky adjuvantní léčby jsou ovariectomie, tamoxifen a chemoterapie. Cílem neoadjuvantní systémové léčby je umožnění provedení záchranných operací u žen s operabilním pokročilým nádorem a s případným limitovaným postižením regionálních uzlin. Tato léčba sleduje zmenšení primárního nádoru, případně i uzlin a zničení předpokládaných mikrometastáz v organismu. Zlepšuje prognózu nemocné.

2.3.4.6 Dědičná dispozice ke karcinomu prsu

Většina karcinomů prsu vzniká náhodně, nicméně asi 10% žen s karcinomem prsu může onemocnět na základě dědičné dispozice. Hereditární původ nádorů prsu jsme dnes schopni prokázat molekulárně genetickým vyšetřením, což má zásadní význam pro plánování strategie prevence tohoto onemocnění. Právě profylaktické mastektomie s rekonstrukcí prsů jsou dnes žádanými operacemi u žen s hereditární zátěží. Jsou nejefektivnější metodou primární prevence karcinomu prsu.

Základní princip dědičné dispozice ke karcinomu prsu:

Hlavní predispoziční geny pro vznik karcinomu prsu byly objeveny v roce 1994 a 1996 a jsou pojmenovány BRCA1 a BRCA2 (BRCAst CAncer). Jedná se o onkosupresorové geny, které mají za úkol regulovat buněčný cyklus a opravu chyb v DNA. Žena, která zdědila od svého rodiče zárodečnou mutaci v jednom z těchto genů, má tuto chybu ve všech svých buňkách. Je velmi pravděpodobné, že během jejího života dojde díky náhodné somatické mutaci k vyřazení druhé kopie stejného genu z funkce. Tato buňka může rychle akumulovat další mutace a přejít v maligní nádor. Pravděpodobnost vzniku nádoru prsu je u ní až 10x vyšší než u žen bez zárodečné mutace. Dědičnost nádoru prsu je autosomálně dominantní znak, který mohou přenášet jak ženy tak muži, děti mají 50% pravděpodobnost, že mutaci mohou od rodiče získat. Zda se zárodečná mutace během života klinicky projeví vznikem nádoru a v jakém věku závisí na mnoha dalších faktorech jak genetických (modifikující geny) tak negenetických (životní styl, strava, návyky, stres aj.)

Celoživotní pravděpodobnost onemocnění nádorem prsu je u dědičné dispozice až 10x vyšší (85%) než u ostatní populace (8%), nádory prsu se objevují o 10 i více let dříve, mnohdy oboustranně a multifokálně. Riziko druhostranného prsu může dosáhnout až 60% [7, 8, 9, 10].

Je nutné vědět, že kromě nádoru prsu se mohou objevit i jiné nádory a je potřebné zaměřit onkologickou prevenci i na ně. Ovariální karcinom se během života objeví až u 60% nosiček mutace v BRCA1 genu a u 20% nosiček mutace v BRCA2 genu (v běžné populaci u 2%).

V některých rodinách s mutací v BRCA genu se vyskytují pouze nádory prsu, v jiných nádory prsu i ovaria, v dalších pouze nádory ovaria. Ženy s duplicitou nádoru prsu a ovaria mají téměř s jistotou dědičnou etiologii onemocnění, většinou mutaci v BRCA1 genu. Rodiny

s kombinací nádorů prsu u žen v mladším věku a nádoru prsu u mužů mají velkou pravděpodobnost mutace v BRCA2 genu.

Tab. 1. Indikační kritéria k testování genů BRCA1 a BRCA2 (mohou se lišit v různých laboratořích):

<p>Nemocné osoby bez pozitivní rodinné anamnézy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karcinom prsu nebo vaječnicků diagnostikovaný u ženy do 40 let věku • Karcinom prsu u muže vzniklý v kterémkoliv věku (po vyloučení jiné příčiny např. Klinefelterův syndrom) • Nádorová duplicita karcinomu prsu a vaječnicků v jakémkoliv věku • Bilaterální karcinom prsu, první diagnostikován ve věku do 50 let
<p>Nemocné osoby s pozitivní rodinnou anamnézou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dvě příbuzné prvního stupně (přes otce druhého stupně) s nádorem prsu nebo s nádorem vaječnicků, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let • Tři a více karcinomů prsu nebo vaječnicků u příbuzných prvního i druhého řádu v jedné linii bez věkové limitace
<p>Prediktivní testování:</p> <p>Zdraví rodinní příslušníci pozitivně testovaných osob, muži i ženy, od 18 let věku.</p>

Existují jiné vzácnější syndromy, jejichž příznakem může být i časný výskyt nádoru prsu.

Tabulka 2: Jiné syndromy s rizikem časného výskytu nádoru prsu

Gen	Syndrom	Nádorová onemocnění způsobená poruchou
P53	<i>Li-Fraumeni syndrom</i>	Sarkomy, hematologické malignity, karcinom prsu, nádory nadledvin, tumory CNS
ATM	Ataxia teleangiectatica	Hematologické malignity, karcinom žaludku, prsu, dělohy, CNS, kožní
STK11	Peutz-Jeghersův syndrom	Karcinom prsu, čípku, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom žaludku
PTEN	Cowdenův syndrom	Karcinomy štítné žlázy (ne medulární), karcinom prsu, hamartomy kůže
MMR geny-	Lynchův syndrom	karcinom prsu, kolorektální karcinom,

MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MLH6		nádory dělohy, hepatobiliárního a močového traktu, CNS, kůže
------------------------------------	--	--

Primární prevence

a) Úprava životosprávy

- zvýšit obsah ovoce a zeleniny ve stravě na více než čtyři dávky denně
- snížit obsah tuků ve stravě, spotřebu masa a uzenin
- dostatek pravidelné fyzické aktivity
- omezit na minimum styk se škodlivinami (kouření, alkohol, různé chemikálie)
- prevence nadměrného slunění
- prevence nadměrného stresu

b) Preventivní operace

Profylaktická mastektomie

Provedení této operace je možné v jakémkoliv věku. Z genetického hlediska je indikovaná u potvrzených nosiček mutace. Bilaterální profylaktická mastektomie je výkon, který může snížit pravděpodobnost onemocnění nádorem prsu z 85% na 1%. Zpravidla se provádí prostá, *kůže šetřící mastektomie*, popřípadě subkutánní mastektomie (viz kapitola 17 Profylaktická mastektomie s rekonstrukcí).

Sekundární prevence

U žen s potvrzeným nosičstvím mutace, nebo u žen s vysoce rizikovou anamnézou, kde však mutace nebyla v rodině objevena, prevence by měla začít již v časném věku 20 let. Podle typu rodinné anamnézy a podle výsledku genetického testování navrhuje genetik schéma preventivních kontrol. Většinou se doporučuje, aby toto preventivní sledování bylo prováděno v onkologických centrech, kde je lepší přístrojové vybavení, větší zkušenosti diagnostické a možnost komplexní týmové práce více specialistů. Magnetická rezonance prsů je pro ženy ve věku mezi 20-40 rokem vhodná k doplnění ultrazvukového vyšetřování prsou a zlepší možnost časného záchytu nádoru prsu.

2.3.4.7 Profylaktická mastektomie s rekonstrukcí

Profylaktická mastektomie je určena ke zmenšení rizika rozvoje karcinomu prsu u pacientek se zvýšenou pravděpodobností vzniku tohoto onemocnění. Provádí se sporadicky již více než 30 let ale na významu získává v poslední době především díky pokrokům v molekulární genetice. Ta definovala pacientky s poruchou genu odpovědného za kontrolu nádorového bujení v prsu tzv. BRCA mutace, které mají riziko rozvoje rakoviny prsu až 85 % do 70 let života.

Jak přistupovat k pacientce s vysoce rizikovým parenchymem je stále otevřenou otázkou. Zahrnuje celé spektrum přístupů od konzervativních až po radikální:

- a) přísný screening spočívající v klinickém vyšetřování, mammagrafií, ultrazvukovým vyšetřováním a opakovanými biopsiemi. Účelem je zachytit a léčit co nejranější stádia onemocnění
- b) pokus o hormonální profylaxi
- c) profylaktická mastektomie (prostá nebo subkutánní). Účelem je odstranit rizikovou tkáň a tak zabránit budoucímu rozvoji onemocnění.

Efektivita profylaktické mastektomie:

Profylaktické odstranění prsu se provádí většinou formou prosté (totální) nebo subkutánní mastektomie. Podle typu rizika se uskutečňuje na jedné, případně na obou stranách.

Prostá (totální) mastektomie odstraňuje celou prsní žlázu a část kůže s dvorcem a bradavkou. Podle množství a tvaru kůže může být provedena jako kůže šetřící nebo s pexí. Prostá mastektomie s pexí odstraňuje dvorec a kůži tak, že po jejím zpětném sešití (a rekonstrukci objemu lalokem nebo implantátem) vytvoří prs menší a lepšího tvaru. Tento způsob mastektomie minimalizuje reziduální tkáň a blíží se modifikované radikální mastektomii.

Oproti tomu *subkutánní mastektomie* odstraňuje pouze prsní žlázu a ponechává dvorec s bradavkou a kůži prsu. Variantou je subkutánní mastektomie s pexí (modelací), při které se kromě odstranění žlázy ještě redukuje kůže tak aby po sešití zbývající kůže (a rekonstrukci objemu prsu lalokem nebo implantátem) vznikl prs menší a lepšího tvaru. Provádí se u prsů

s ptózou. Za účelem zachování cirkulace dvorcem a bradavkou se musí u subkutánní mastektomie ponechat pod dvorcem a kolem něho několikamilimetrovou vrstvu žlázy. Čím je ptóza větší, tím více žlázy zůstává.

Novější modifikací subkutánní mastektomie je tzv. *totální glandulární mastektomie*, u které se spolu se žlázou odstraní i bradavka, kde vyúsťuje většina ductů, zatímco okolní dvorec zůstává zachován.

Množství zbylé tkáně závisí nejen na typu provedené mastektomie, ale také na pečlivosti a radikalitě s jakou je mastektomie provedena. Navzdory přítomnosti reziduální tkáně po provedené mastektomii existuje řada prací, která potvrzuje, že ***profylaktická mastektomie riziko výrazně snižuje***. Nejčastěji citovaný soubor pacientek je od Woodse z Mayo Clinic [11, 12, 13]. Pacientky podstoupily oboustrannou subkutánní mastektomii pro riziko rozvoje rakoviny kolem 25 %. Během 27 let bylo odoperováno 1500 pacientek a pouze u 6 z nich se objevila rakovina, u 4 pacientek pod dvorcem a u 2 pacientek v ostatních lokalizacích. Riziko 25% se tedy u těchto pacientek snížilo na 0,3%, což je významné. Pennisi a Capozzi [14] referovali o 1232 pacientkách se subkutánní mastektomií, kde se též v pooperačním průběhu vyskytla rakovina pouze v 6 případech. Některé práce dokonce dokazují [15], že již významné zmenšení žlázy při redukčních mamoplastikách významně snižuje výskyt rakoviny, zejména u pacientek, které byly operovány ve věku vyšším než 40 let. Účinnost profylaktické prosté mastektomie u BRCA pozitivních pacientek prokázal Meijers-Heijboer. Ze souboru 139 BRCA pozitivních pacientek jich bylo operováno profylaktickou prostou oboustrannou mastektomií 76, zatímco zbylých 63 bylo sledováno. Během 3 let se u skupiny pacientek po mastektomii neobjevil žádný karcinom, kdežto ve skupině sledovaných jich onemocnělo 8.

Z uvedeného přehledu vyplývá, že s redukcí objemu mléčné žlázy pravděpodobně klesá riziko rozvoje rakoviny a že subkutánní nebo prostá mastektomie sice neodstraňuje riziko vzniku rakoviny úplně ale redukuje ho až na 0,5-1 %.

Časování a způsob rekonstrukce u profylaktické mastektomie

Základním předpokladem indikace profylaktické mastektomie je spolehlivé předoperační onkologické vyšetření obou prsů za účelem vyloučení invazivního tumoru. Vzhledem k tomu, že profylaktickou mastektomii provádíme pouze pro rizikový parenchym a nikoliv invazivní tumory, lze očekávat, že pacientka nebude mít po chirurgickém zákroku radioterapii ani

chemoterapii. Z tohoto pohledu je nejvhodnější okamžitá rekonstrukce, protože umožňuje tvarování prsu bez předešlých jizev a kontraktur kůže prsu. Zejména po subkutánní nebo kůži šetřící mastektomii dochází rychle po operaci k dramatickému ztažení kůže. Hojivé procesy a přirozená kontraktibilita uvolněné kůže, která nemá po mastektomii vnitřní náplň prsu mohou již po několika měsících dramaticky zmenšit kůži. Toto zmenšení se může někdy rovnat téměř trvalé ztrátě kůže bez možnosti ji jednorázovým rozvinutím vrátit do původního rozsahu. Pak je nutné použít pozvolnou tkáňovou expanzi nebo dokonce "chybějící kůži" rekonstruovat kožním lalokem.

Při pochybnostech o předoperačním onkologickém stavu pacientky lze provést tzv. odloženě okamžitou rekonstrukci do jednoho měsíce od mastektomie.

Rekonstrukce prsu po profylaktické mastektomii se liší od té, která se provádí po léčebné modifikované radikální mastektomii několika okolnostmi.

Mastektomii (prostou nebo subkutánní) provádí zpravidla plastický chirurg, protože není předpoklad další komplexní onkologické léčby ani potřeba axilární disekce. Kožní řezy vede nejen za účelem přehledného provedení mastektomie, ale ve prospěch následné rekonstrukce. Kožní kryt (kožní laloky po mastektomii) by měl vyhovovat velikostí a tvarem budoucímu prsu. Neměla by tedy vzniknout potřeba rekonstrukce kůže kožními laloky a volba metody se týká především rekonstrukce objemu prsu. V tomto smyslu lze očekávat spíše použití implantátů než laloků.

Skutečnost, že se po profylaktické mastektomii provádí zpravidla oboustranná rekonstrukce též předurčuje častější použití implantátů a to z důvodů množství dostupného tuku na břiše. Některé pacientky mohou být totiž vhodné k použití laloku z břicha na rekonstrukci jednoho prsu ale pro rekonstrukci obou stran se stávají kandidátkami k použití implantátů.

Rekonstrukce po profylaktické mastektomii pomocí implantátů

Rekonstrukce pomocí implantátů představuje nejjednodušší způsob obnovení objemu prsu. Je vhodný zejména po subkutánní mastektomii, kde se odstraňuje pouze obsah prsu, zatímco kožní povrch zůstává zachovaný. Jednoduchost rekonstrukce pomocí implantátů představuje hlavní kritérium volby metody zejména u oboustranné profylaktické mastektomie.

Rekonstrukce prsu po profylaktické mastektomii pomocí implantátů a místních laloků

Vzhledem k tomu, že při profylaktické mastektomii se většinou neodstraňuje kůže prsu, nebývá proto zpravidla potřeba její rekonstrukce místními laloky. Použití

dekortikovaného laloku z oblasti pod prsem nebo laterální strany hrudníku lze zvážit spíše pro potřeby zesílení dolní části kožního krytu u pacientek s velmi tenkou kůží.

Rekonstrukce prsu po profylaktické mastektomii pomocí břišních laloků

Oboustranný stopkovaný TRAM je relativně vhodnou variantou co do délky operace a při odběru celé šířky přímých břišních svalů i velmi spolehlivou co se cévního zásobení laloku týká. Logickou nevýhodou je zvýšená morbidita a hlavně pooperační funkční deficit stěny břišní, což bylo v několika pracech dokázáno.

Oboustranný volný TRAM šetří výrazně svalovinu břišní stěny, ale prodlužuje se operační čas o preparaci stopky a cévní mikroanastomózy.

Profylaktická mastektomie s oboustrannou rekonstrukcí se provádí v různých onkologických situacích vyžadujících subkutánní nebo prostou mastektomii. Např. u oboustranné symetrické rekonstrukce u zdravých, dosud neoperovaných pacientek. Nejčastěji se jedná o BRCA pozitivní pacientky.

Rekonstrukce prsu po profylaktické mastektomii pomocí autologní tkáně

U žen obézních s hypertrofickými prsy a velkým nadbytkem podkožní tukové tkáně se osvědčil při subkutánní mastektomii způsob rekonstrukce prsu pouze autologní tkání v podobě velkých dekortikovaných laloků využitých k augmentaci novotvořeného prsu.

3. Cíl

Cílem této práce bylo popsat soubor pacientek indikovaných k subkutánní mastektomii pro těžkou formu fibrocystické mastopatie a zjistit přínos této operace jako součásti prevence v péči o ženy s onemocněním prsu.

4. Metodika

Klinika plastické chirurgie 1. LF UK a FN Na Bulovce je jediným pracovištěm v České Republice, které umožňuje začleněním chirurga-mammologa do léčebného programu souběh primárních operací s jeho okamžitou či odloženou rekonstrukcí. Na základě široce vedeného mammologického programu bylo zřízeno MZ při klinice Centrum komplexní chirurgické péče o ženy s onemocněním prsu. Jedním ze ztěžejších bodů tohoto programu je zaměření na prevenci karcinomu prsu u žen realizovanou profylaktickou subkutánní mastektomií.

Při sběru výzkumného materiálu se vycházelo z žen operovaných na této klinice, u kterých byla indikována subkutánní mastektomie. V retrospektivní studii jsme sledovali rizikové faktory v anamnéze (časté záněty, kalcifikace, hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie, kouření, opakované extirpace, bolesti v prsu, rodinná anamnéza), histologické nálezy (fibrocystická mastopatie(FM), apokrinni metaplasie, adenosa, papilomy, CA), způsoby rekonstrukce a dobu provedené rekonstrukce. Také jsme se zaměřili na verifikaci karcinomu prsu u pacientek, u kterých nebyl tento nález zjištěn před operací jinými metodami.

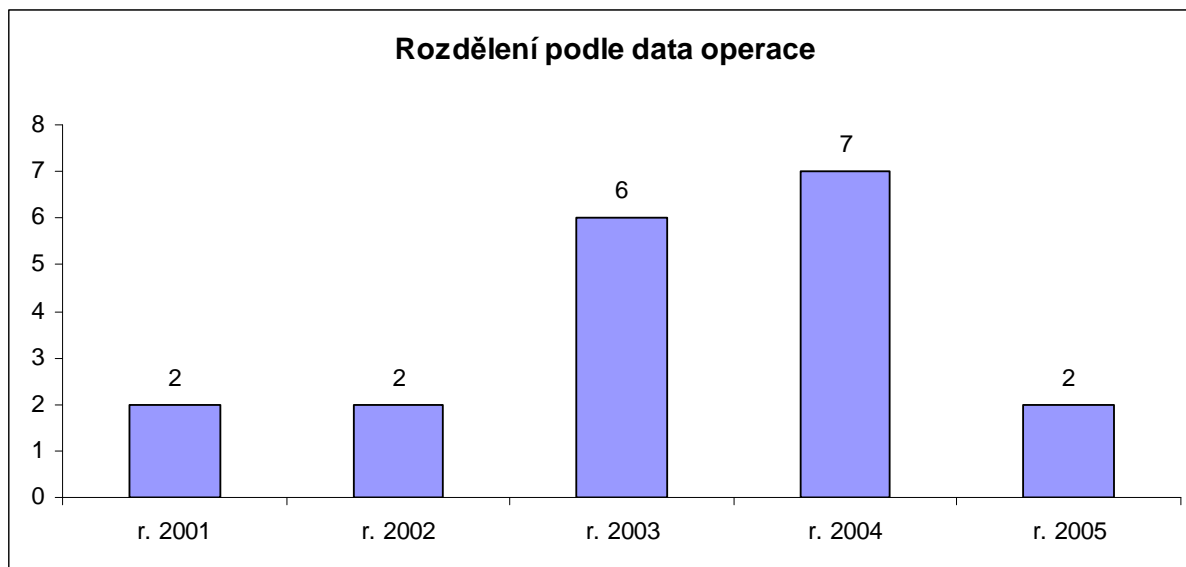
5. Materiál

Při studii jsme vycházeli ze souboru 19 pacientek (věk 37-59, průměr 50), operovaných v letech 2001-2005. Pacientky byly indikovány onkologickým pracovištěm k subkutánní mastektomii pro těžkou formu fibrocystické mastopatie, která již byla klasickými diagnostickými metodami nesledovatelná a vysoce riziková ke vzniku malignity.

Do souboru nebyly zavzaty pacientky indikované k subkutánní mastektomii na základě ověřené genetické dispozice v podobě mutovaného genu BRCA, u kterých byla také histologicky ověřena fibrocystická mastopatie. U těchto žen byla však hlavním důvodem k provedení profylaktické subkutánní mastektomie zmiňovaná mutace genu. Tato indikace k subkutánní mastektomii bude v brzké budoucnosti hrát stále významnější roli v prevenci onkologického onemocnění prsu u žen.

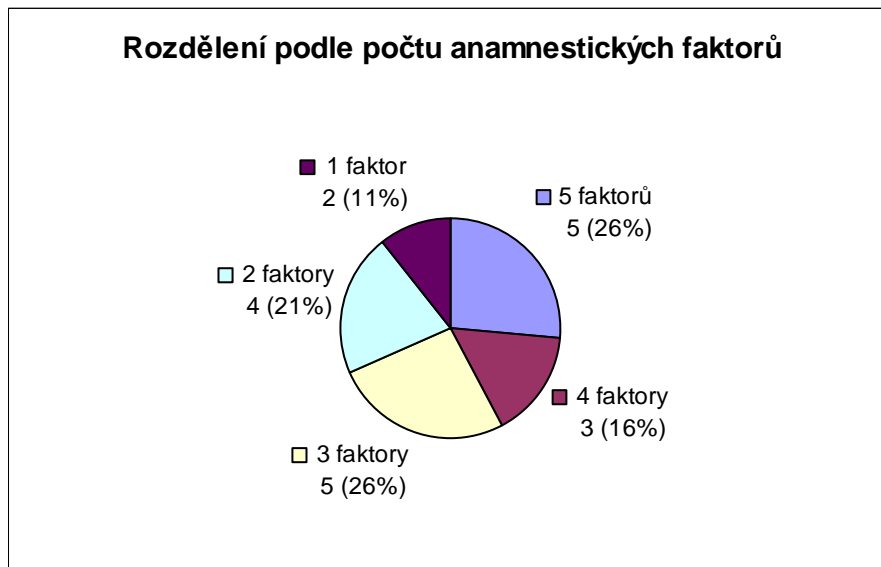
6. Výsledky

6.1 Počet subkutánních mastektomií provedených na klinice plastické chirurgie FN Bulovka v letech 2001-2005 znázorňuje graf 1. Z celkového počtu 19 profylaktických mastektomií indikovaných pro nález pokročilé fibrocystické mastopatie jich bylo nejvíce uskutečněno v roce 2003 a 2004.



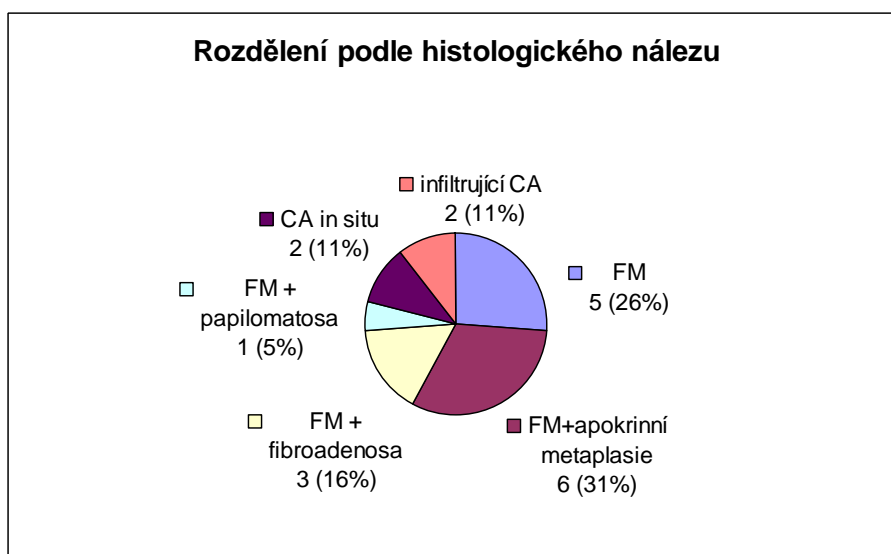
Graf 1.

6.2 Při sledování jednotlivých rizikových faktorů v anamnéze operovaných žen mělo 13 žen 3-5 rizikových faktorů, naproti tomu pouze 6 žen 1-2 rizikové faktory.



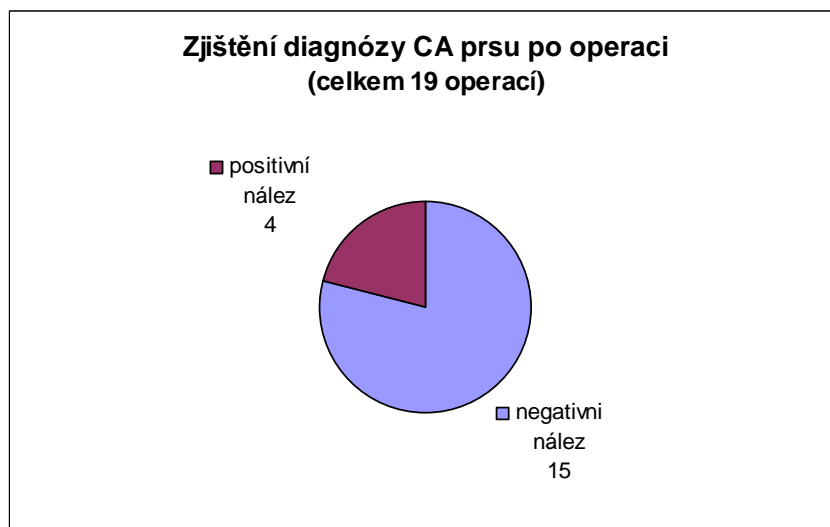
Graf 2

6.3 Třetí skupinu sledovaných údajů tvořily histologické nálezy (graf 3). Největší zastoupení zde měla fibrocystická mastopatie prostá a spolu s apokrinní metaplasíí, dohromady přes 50%. Významný podíl v naší sestavě zaujímá i nález karcinomu in situ a infiltrujícího karcinomu.



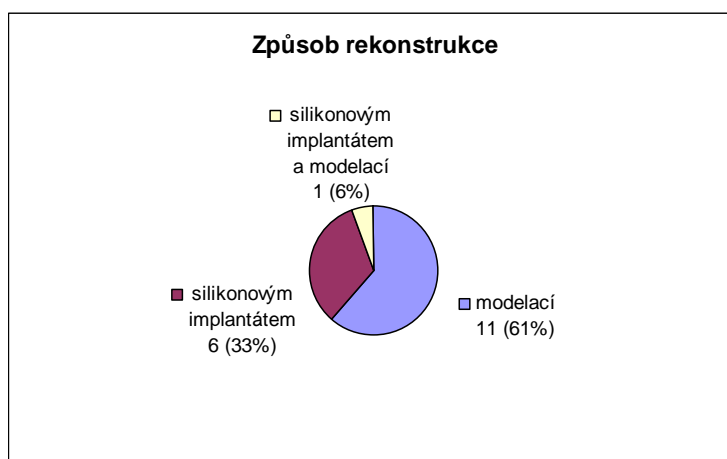
Graf 3.

6.4 Alarmující je ta skutečnost, že u 4 operovaných žen byl prokázán karcinom prsu (graf 4), aniž by byl jinými metodami předem verifikován. Původní indikací k provedení subkutánní mastektomie byl nálezní prosté fibrocystické mastopatie. V těchto případech je jenom potvrzena oprávněnost profylaktické mastektomie.



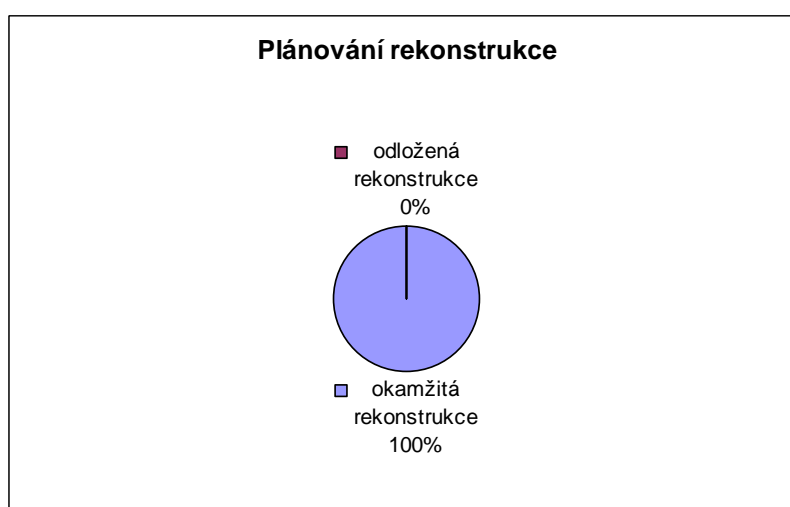
Graf 4.

6.5 Zvolené operační postupy pro rekonstrukci prsu po profylaktické subkutánní mastektomii bylo možno rozdělit podle velikosti a tvaru prsu před operací a podle druhu materiálu použitého k obnově objemu prsu. V naší sestavě nejčastěji byla provedena rekonstrukce prsu prostou modelací prsu z ponechného kožního krytu po mastektomii a to u žen s původními velkými prsy (61%). U malých prsů s centrálně uloženým dvorcem byla provedena rekonstrukce prsu po exstirpaci žlázy pouze implantátem. U nejmenšího počtu operovaných žen byla uskutečněna obnova prsu modelací v kombinaci s implantací silikonové protézy. (Graf 5.)



Graf 5.

6.6 Kromě způsobu rekonstrukce byla ve sledovaném souboru operovaných žen hodnocena i doba provedené rekonstrukce. Názory na včasnost rekonstrukce po subkutánní mastektomii se liší podobně jako je názorová rozdílnost na parciální výkony při zhoubném onemocnění prsu. Zatímco některá pracoviště upřednostňují odloženou rekonstrukci, tj. v časovém odstupu nejméně jednoho roku, jiná pracoviště se naopak přiklánějí k provedení okamžité rekonstrukce. Jako hlavní důvod tohoto časného způsobu rekonstrukce uvádějí velmi dobré estetické výsledky a to na rozdíl od rekonstrukce odložené (obr. 1, 2, 3). Z grafu 6. je patrné že v souboru operovaných žen byla u všech provedena rekonstrukce časná.



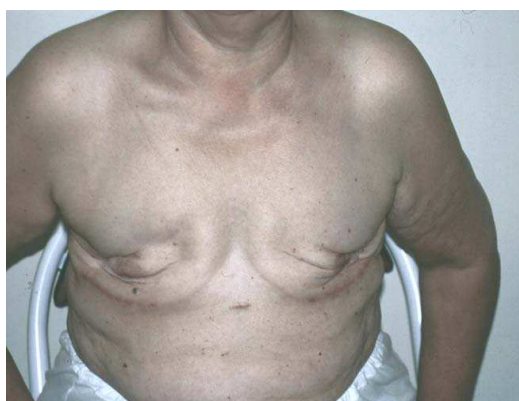
Graf 6.



Obr.2 stav před operací



Obr.3 po časně rekonstrukci



Obr.4. Odložená rekonstrukce

7. Diskuse

Subkutánní mastektomie dosud nepatří k častým způsobům chirurgické léčby onemocnění prsní žlázy u žen. Souvisí to na jedné straně s relativně malým počtem indikací k jejímu provedení, na druhé straně i na tradicích toho či jiného chirurgického a onkologického pravoviště daného zdravotnického zařízení. Podobně je tomu i s přístupem k uvažované okamžité nebo oddálené rekonstrukci prsu. Podle názoru mnohých je význam okamžité rekonstrukce prsu v indikovaných případech nesporný. Psychologické trauma spojené se ztrátou prsu, včetně pocitu zmrzačení, deprese a oslabeného vnímání vlastní ženskosti, lze právě okamžitou rekonstrukcí prsu značně omezit. Význam subkutánní mastektomie je vhodné posuzovat i z dalšího hlediska. Kromě profylaktického odstranění potenciálně rizikových benigních lézí byl opakovaně při subkutánní mastektomii prokázán karcinom nezjištěný jinými diagnostickými metodami.

8. Závěr

Subkutánní mastektomie představuje jednu z možností chirurgické léčby benigního postižení prsu s vysokým rizikem vzniku rakoviny prsu. Řadí se k operačním postupům s profylaktickým zaměřením.

Léčba pacientek s vysokými rizikem vývoje rakoviny prsu je předmětem častých kontroverzních diskuzí mezi odborníky styčných oborů. Také názory chirurgů na volbu nejvhodnějšího operačního postupu se značně liší. Zatímco někteří preferují totální mastektomii nebo kůži šetřící mastektomii s odstraněním areolomammilárního komplexu, jiní upřednostňují subkutánní mastektomii se zachováním komplexu dvorce a bradavky. Přítomnost AMK umožňuje při okamžité rekonstrukci časově nejméně náročnou jednodobou obnovu velikosti a tvaru prsu.

Nejvýznamějšími indikacemi pro provedení subkutánní mastektomie jsou prekancerózy a preinvazivní karcinom lobulárního typu (lobulární CA in situ).

Za prekancerózu je považována intraduktální nebo lobulární hyperplázie a to zvláště dalšími rizikovými faktory, mezi něž patří pozitivní rodinná anamnéza nebo dřívější kontralaterální rakovina prsu.

Dalšími důležitými indikacemi jsou difúzní papilomatóza, pozitivní rodinná anamnéza, prsy které není možné dostatečně vyšetřit pomocí mammografie nebo jiným vyšetřením (v důsledku opakovaných biopsií a následném jizvení v terénu fibrocystické mastopatie), těžké fibrocystické mastopatie, opakované benigní nádory.

V našem souboru operovaných žen na klinice plastické chirurgie 1. LF UK a FN Bulovka v letech 2001-2005, u kterých byla provedena profylaktická subkutánní mastektomie pro pokročilou fibrocystickou mastopatii, jsme sledovali současný výskyt rizikových faktorů v anamnéze, dále histologické nálezy, způsob a dobu provedené rekonstrukce prsu.

Kromě zjištění přítomnosti rizikových faktorů v anamnéze, které mohou hrát významnou roli v závažném onemocnění prsní žlázy, byly významné z hlediska oprávněnosti provedení subkutánní mastektomie histologické nálezy s výskytem karcinomu prsu. A to i v těch případech, u kterých nebyl karcinom prsu předem verifikován žádnými vyšetřovacími metodami před operací. Také doba provedené rekonstrukce prsu po subkutánní mastektomii, která představovala u všech sledovaných žen okamžitou obnovu tvaru prsu po exstirpaci žlázy, potvrzovala výhody tohoto postupu pro konečný estetický výsledek (efekt).

9. Literatura

1. ÚZIS ČR, Aktuální informace č.46/2004
2. VACHOUŠEK, J., SMEJKAL, V.: Prevence rakoviny prsu. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 1995, roč. 5. č.4
3. ARMANDO E.G.: Prs. LAWRENCE W.W. a kolektiv: *Současná chirurgická diagnostika a léčba*. Praha: Grada Publishing, 1998, s.379-406
4. DONEGAN E.L.: Staging and primary treatment. In: DONEGAN, W.L., SPRATT J.S.(Eds.): *Cancer of the Breast*. W.B. Saunders Company, 1995, p. 342-375
5. NEMOTO T., VANA J., BEDWANI R.N.: Management and survival of female breast cancer. Results of a national survey by American College of Surgeons. *Cancer*, 453, 1980, p. 2917-2924.
6. BAZOVSKÝ P.: PRSNÍK . ČERNÝ J. A KOLEKTIV: *Špeciálna chirurgie*. Martin: Osveta, 1996, s. 37-118
7. . EASTON DF, FORD D, BISHOP DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J. Hum. Genet.* 1995: 56, 256
8. FORD D, BISHOP DT, NAROD SA, GOLDGAR DE. Risk of cancer in BRCA 1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994: 343, 692.
9. FORD D, EASTON DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 1995: 72,805
10. EASTON DF, BISHOP DT, FORD D, CROCKFORD GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium 1993: *Am J. Hum. Genet.*, 52, 678

11. WOODS JE. Subcutaneous Mastectomy: Current State of the Art. *Annals of Plast. Surg.* 1983: 11, 6, 541
12. WOODS JE, MELAND NB. Conservative management in full thickness nipple-areolar necrosis after subcutaneous mastectomy. *Plast. Reconstr. Surg* 1989: 84, 258
13. 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, 77
14. PENNISI V, CAPOZZI A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast. Surg.* 1989: 13, 15.
15. BOICE, JD., PERSON, I., BRINTON, LA. et al. Breast cancer following breast reduction surgery in Sweden. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000, Vol. 106, s. 755