

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos
centro penkių metų patirtis atliekant profilaktines mastektomijas**

The Five – Year Experience of Performing Prophylactic Mastectomies at the Plastic and
Reconstructive Surgery Centre of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Tomas Mačiulaitis** VI kursas, 9 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos – traumatologijos ir
rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Darbo vadovas

Asist. dr. Nerijus Jakutis

Konsultantas

dr. Daiva Gudavičienė

dr. Šarūnas Mažeika

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Irena Butrimienė

2024-05-03

TURINYS

1.	SANTRUMPOS	3
2.	PADĖKA	4
3.	SANTRAUKA.....	5
4.	SUMMARY.....	7
5.	ĮVADAS	9
6.	DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
5.	LITERATŪROS APŽVALGA	11
5.1.	Krūties vėžio epidemiologija Lietuvoje	11
5.2.	Paveldimo krūties vėžio etiologija	11
5.3.	Prevencijos priemonės mutacijų nešiotojoms.....	12
5.4.	Indikacijos profilaktinei mastektomijai	13
5.5.	Rekomendacijos krūtų rekonstrukcijai atlikti.....	13
5.6.	Profilaktinės mastektomijos metodai.....	14
5.7.	Vienmomentė krūtų rekonstrukcija	16
5.8.	Paruošiamosios operacijos.....	17
6.	TIRIAMIEJI IR METODAI.....	19
7.1.	Tyrimo organizavimas, objektas.....	19
7.2.	Tiriamųjų atranka.	19
7.3.	Tyrimo metodika.	19
7.4.	Tyrimo ir duomenų analizės metodai.	21
7.	REZULTATAI	22
8.1.	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir operacijos tipą	22
8.2.	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal operacijos tipą.....	22
8.3.	Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rizikos veiksnius	23
8.4.	Tiriamųjų anatominių charakteristikų pasiskirstymas pagal operacijos tipą.....	25
8.5.	Trukmės nuo konsultacijos iki mastektomijos palyginimas pagal operacijos tipą.....	27
8.6.	Onkologinis saugumas pagal operacijos tipą ir laiką nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos	27
8.7.	Komplikacijų pasiskirstymas pagal operacijos tipą, tiriamųjų amžių, rizikos veiksnius, anatomines charakteristikas	29
8.	REZULTATŲ APTARIMAS.....	32
9.	IŠVADOS.....	34
10.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	34

1. SANTRUMPOS

SAK – spenelio-areolės kompleksas

SAKTM – spenelio-areolės kompleksą tausojanti mastektomija

OTM – odą tausojanti mastektomija

KV – krūties vėžys

KPM – kitos krūties profilaktinė mastektomija

SN (±) – standartinis nuokrypis

n – tiriamųjų skaičius

p – reikšmingumo lygmuo

2. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju mokslinio darbo vadovui dr. Nerijui Jakučiui už pagalbą ir patarimus rašant baigiamąjį magistro darbą. Už bendradarbiavimą ir įžvalgas esu dėkingas darbo konsultantams dr. Daivai Gudavičienei ir dr. Šarūnui Mažeikai.

3. SANTRAUKA

Tyrimo tikslas:

Išanalizuoti 2018 – 2023 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre profilaktinėms mastektomijoms atlikti taikytas chirurgines metodikas, jų pasirinkimą lėmusius veiksnius, įvertinti jų onkologinį saugumą ir pooperacines komplikacijas.

Tyrimo metodika:

Atlikta retrospektyvinė tiriamųjų, kurioms dėl nustatytų genetinių mutacijų 2018 m. sausį - 2023 m. lapkritį, buvo atlikta vieno arba dviejų etapų profilaktinė mastektomija VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre, duomenų analizė. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas, Nr. 2023/12-1548-1017.

Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant *Microsoft Office Excel* ir *RCommander* programinius paketus.

Tyrimo rezultatai:

Į tyrimą įtrauktos 84 pacientės, kurių amžiaus vidurkis buvo 43,8 ($\pm 9,2$) metai. Nustatytų trijų genetinių mutacijų pasiskirstymas: *BRCA1* 76,62 proc., *BRCA2* 25 proc., *CHECK2* 2,38 proc. atvejų. 51,19 proc. pacienčių buvo sirgusios krūties vėžiu, 48,81 proc. nesirgo krūties vėžiu. Nenustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p = 0,6$) tarp tiriamųjų onkologinės anamnezės ir patvirtintos genetinės mutacijos tipo. 63,16 proc. tiriamųjų operuotos vienu etapu, 36,84 proc. pirmu etapu atlikta paruošiamoji operacija, antru – profilaktinė mastektomija. Operuojant dviem etapais, vidutinis laikas tarp paruošiamosios operacijos ir profilaktinės mastektomijos buvo 268,96 ($\pm 159,55$) dienos. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp chirurginio metodo pasirinkimo ir pacienčių krūtų ptozės ($p < 0,001$) bei atstumo nuo jungo duobės iki spenelio ($p < 0,001$). Laiko trukmė nuo konsultacijos iki mastektomijos etapo reikšmingai ($p < 0,001$) ilgesnė taikant paruošiamosios operacijos metodą, nei operuojant vienu etapu. Nepaisant to, nenustatėme statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,99$) tarp šių metodų onkologinio saugumo. Pooperacines komplikacijas nustatytos 9,2 proc. visų tyrimo pacienčių. Pooperacines komplikacijas nepriklausė nuo chirurginio metodo ($p > 0,99$) ir pacienčių amžiaus ($p = 0,74$). Nustatytas reikšmingai didesnis vienu etapu operuotų pacienčių komplikacijų dažnis ($p = 0,038$), esant didesnei krūtų ptozei.

Tyrimo išvados:

2018 - 2023 m. VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre pacienčių, kurioms dėl paveldimų genetinių mutacijų atliktos profilaktinės mastektomijos, amžiaus vidurkis 43,8 ($\pm 9,2$) metai. Dažniausiai nustatyta *BRCA1* (72,62 proc.) genetinė mutacija, *BRCA2* ir *CHECK2* mutacijos nustatytos atitinkamai 25 proc. ir 2,38 proc. atvejų. Tiriamuoju laikotarpiu profilaktinė mastektomija vienu etapu atlikta 63,16 proc. atvejų, o dviem etapais 36,84 proc. pacienčių. Chirurginio metodo pasirinkimą lėmė tiriamųjų krūtų ptozė ir atstumas nuo jungo duobės iki SAK. Taikant paruošiamosios operacijos metodą, laikas tarp konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo - dvigubai ilgesnis, tačiau tai neturėjo reikšmės onkologiniam saugumui. Pooperacinės komplikacijos nepriklausė nuo tiriamųjų amžiaus ir chirurginio metodo pasirinkimo. Nustatytas reikšmingai didesnis komplikacijų dažnis vienu etapu operuojant didesnės krūtų ptozės pacientės.

Raktažodžiai: paveldimas krūties vėžys, profilaktinė mastektomija, paruošiamoji operacija, krūtų rekonstrukcija.

4. SUMMARY

Aim:

This study aims to analyze the surgical techniques utilized for prophylactic mastectomies at the Plastic and Reconstructive Surgery Centre of Vilnius University Hospital Santaros Clinics from 2018 to 2023. It seeks to investigate the factors influencing the selection of these techniques and evaluate their oncological safety as well as postoperative complications.

Methods:

We conducted a retrospective analysis of subjects who underwent one- or two-stage prophylactic mastectomy at the VUL SK Plastic and Reconstructive Surgery Centre from January 2018 to November 2023, specifically due to identified genetic mutations. The study received approval from the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (Authorization No. 2023/12-1548-1017). Statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel and RCommander software packages.

Results:

Our study included 84 patients with a mean age of 43.8 (± 9.2) years. The distribution of identified genetic mutations was as follows: BRCA1 in 76.62%, BRCA2 in 25%, and CHECK2 in 2.38% of cases. Approximately half of the patients (51.19%) had a history of breast cancer, while the remaining 48.81% had no such history. There was no statistically significant association ($p = 0.6$) between the subjects' oncological history and the type of confirmed genetic mutation. Regarding surgical procedures, 63.16% of patients underwent single-stage surgery, while 36.84% underwent reduction/mastopexy in the first stage followed by prophylactic mastectomy in the second stage. In two-stage operations, the mean time between preparatory surgery and prophylactic mastectomy was 268.96 (± 159.55) days. We observed a statistically significant association between the choice of surgical approach and patients' breast ptosis ($p < 0.001$) and the distance from the sternal notch to the nipple ($p < 0.001$). Furthermore, the time from consultation to mastectomy was significantly longer with the two-stage method compared to the single-stage approach ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference ($p > 0.99$) was found in oncological safety between these two methods. Postoperative complications occurred in 9.2% of all patients and were independent of the surgical method ($p > 0.99$) and patients' age ($p = 0.74$). However, there was a significantly higher rate of complications in patients who underwent a single-stage operation ($p = 0.038$), particularly those with higher breast ptosis.

Conclusions:

The mean age of patients undergoing prophylactic mastectomies due to inherited genetic mutations from 2018 to 2023 was 43.8 (± 9.2) years. BRCA1 was the predominant genetic mutation, observed in 72.62% of cases, followed by BRCA2 and CHECK2 mutations, found in 25% and 2.38% of cases, respectively. During the study period, prophylactic mastectomy was performed in one stage for 63.16% of patients and in two stages for 36.84% of patients. The choice of surgical method was influenced by factors such as breast ptosis and the distance from the sternal notch to the nipple-areola complex. Although the preoperative approach resulted in a doubled interval between consultation and prophylactic mastectomy, it did not compromise oncological safety. Postoperative complications were not influenced by the age of the subjects or the chosen surgical approach. However, one-stage surgery was associated with a significantly higher rate of complications in patients with a higher grade breast ptosis.

Keywords: hereditary breast cancer, prophylactic mastectomy, reshaping surgery, breast reconstruction.

5. ĮVADAS

Krūties vėžys (KV) yra dažniausias onkologinis susirgimas moterų tarpe bei antra pagal dažnumą mirštamumo nuo vėžio priežastis [1]. Tikimybė, jog moteris gyvenimo eigoje susirgs KV yra 1 iš 8 [2]. Didžioji dalis KV atvejų yra sporadiniai, tačiau apie 5 - 10 proc. atvejų yra siejami su paveldimomis genetinėmis mutacijomis [3]. Paveldėtos genetinės mutacijos didina riziką sirgti ne tik KV, bet ir kitų lokalizacijų onkologiniais susirgimais: kiaušidžių, kasos, storosios žarnos, inkstų vėžiu [4]. Dažniausios genetinės mutacijos, nulemiančios paveldimą KV – *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijos. Šios mutacijos sąlygoja apie pusę visų paveldimų KV atvejų [5]. Tikimybė iki 80 m. susirgti KV, esant nustatytai *BRCA1* geno mutacijai siekia 72 proc., o esant *BRCA2* geno mutacijai – 69 proc [6]. Nustatyta ir daugelis kitų, rečiau pasitaikančių genetinių mutacijų, sąlygojančių KV – *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDH1*, *STK11*, *TP53* [7]. Moterims, kurioms nustatyta patologinė geno mutacija, atitinkamai didėja rizika susirgti kitos (kontralateralinės) krūties vėžiu, praėjus metams po KV diagnozės patvirtinimo. Esant *BRCA1* ar *BRCA2* mutacijai ši rizika yra didėjanti po 2-3 proc. kiekvienus metus ir po 20 stebėjimo metų siekia apie 50 proc. [8]. Esant nustatytai genetinei mutacijai, abipusė profilaktinė mastektomija - efektyviausia prevencijos priemonė, iki 95 proc. sumažinanti riziką sirgti KV [9]. Atliekant profilaktinę mastektomiją, vienmomentė krūtų rekonstrukcija yra rekomenduotina, siekiant iš karto atkurti natūralią krūties formą ir užtikrinti pacientės psichologinę gerovę [10]. Profilaktinė mastektomija su vienmomente rekonstrukcija gali būti atlikta skirtingais metodais: atliekant spenelio - areolės kompleksą tausojančią mastektomiją (SAKTM) (angl. *Nipple Sparing Mastectomy - NSM*) ir atkuriant krūties tūrį implantais arba autologinių audinių lopais, atliekant odą tausojančią mastektomiją (OTM) (angl. *Skin Sparing Mastectomy – SSM*) ir atkuriant krūtį autologinių audinių lopais ir/ar implantais/audinių plėtikliais (ekspanderiais). Estetiškai geriausi rezultatai pasiekiami tuo atveju, kai yra išsaugomas esamas spenelio - areolės kompleksas (SAK) [11].

Saugiai atlikti SAKTM galima tik esant nedidelėms ir neptotiškoms krūtims [12]. SAKTM yra nerekomenduojama ženklios krūtų hipertrofijos ar ptozės atveju, kadangi didėjant atstumui nuo krūtinės sienos iki spenelio, blogėja SAK kraujotaka ir didėja jo nekrozės rizika [13]. Tokiais atvejais prieš SAKTM pirmu etapu yra atliekamos paruošiamosios operacijos – krūties tūrio ir odos pertekliaus sumažinimas, spenelio ir areolės komplekso repozicija. Taip užtikrinama gera SAK kraujotaka, kai antru etapu atliekama profilaktinė mastektomija su rekonstrukcija, t.y. praėjus 4-6 mėn. po paruošiamosios operacijos. Šis laiko intervalas leidžia sugyti žaizdoms bei remodeliuoti krūties kraujotakai. Chirurginės taktikos pasirinkimas nėra standartizuotas ir priklauso nuo įvairių faktorių – pacientės anatominių ypatumų, lūkesčių, gretutinių ligų, chirurgo įgūdžių bei centre turimos įrangos, būtinos mikrochirurginiam operacijos etapui.

6. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

Išanalizuoti 2018 – 2023 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre profilaktinėms mastektomijoms atlikti taikytas chirurgines metodikas, jų pasirinkimą lėmusius veiksnius, įvertinti jų onkologinį saugumą ir pooperacines komplikacijas.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti pacienčių, kurioms 2018 - 2023 metais, buvo atlikta paruošiamoji operacija arba profilaktinė mastektomija su rekonstrukcija, demografines charakteristikas ir genetines mutacijas.
2. Apžvelgti tiriamuoju laikotarpiu pacientėms taikytas chirurgines metodikas ir nustatyti jų pasirinkimą lėmusius veiksnius.
3. Įvertinti ar papildoma paruošiamoji operacija prieš mastektomiją nesumažina onkologinio saugumo, ar ilgėjantis laikas iki profilaktinės mastektomijos nepadidina vėžio atsiradimo rizikos.
4. Nustatyti pooperacines komplikacijas, jų dažnį bei priklausomybę nuo operacijos metodo ir kitų veiksnių.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. Krūties vėžio epidemiologija Lietuvoje

Kasmet Lietuvoje diagnozuojama apie 1500 naujų KV atvejų [14]. Vėžio registro duomenimis 2020 metais Lietuvoje nustatyta 1769 pirminio krūties vėžio atvejai ir registruota 490 su KV susijusių mirčių. 2017 metais sergamumas KV siekė 18 proc., o tarp mirties nuo vėžio priežasčių, mirtingumas nuo KV buvo didžiausias tarp moterų ir siekė 14 proc. Tais pačiais metais, didžiausias sergamumas nustatytas moterų amžiaus grupėje nuo 55 iki 59 metų (227 atvejai), antroje vietoje nuo 50 iki 54 metų (172 atvejai), trečioje nuo 60 iki 64 metų (171 atvejai). Daugiau nei pusei KV sirgusių pacienčių, liga buvo diagnozuotas ankstyvose stadijose: pirmos stadijos 33,2 proc., antros stadijos 33,2 proc, trečios stadijos 15,0 proc., ketvirtos stadijos 8,7 proc., nebuvo nurodyta 9,8 proc. atvejų [15].

5.2. Paveldimo krūties vėžio etiologija

Paveldimas krūties vėžys sudaro apie 5 – 10 proc. visų pirminių KV atvejų [16]. Įrodyta, jog paveldimo KV atvejai dažniau pasireiškia jaunesniame amžiuje ir nustatomi labiau pažengusiose ligos stadijose, nei sporadiniai [17,18]. Iki 20 proc. moterų, kurioms nustatomas KV, turi pirmos eilės giminaičių, sirgusių šia liga. Lyginant su moterimis, neturinčiomis teigiamos šeiminės KV anamnezės, rizika susirgti KV didėja nuo 1,5 iki 4 kartų, priklausomai nuo sergančių giminaičių skaičiaus [19].

Prieš daugiau nei du dešimtmečius, atradus dėsningumus tarp pacienčių, sergančių krūties ir kiaušidžių vėžiu bei jų artimųjų, kurie taip pat sirgo šiomis onkologinėmis ligomis, pradėti tyrinėti rizikos veiksniai. Nustatyta, kad paveldimas KV atsiranda dėl naviką slopinančių genų mutacijų. Pirmieji genetiškai paveldimi pokyčiai, nulemiantys susirgimą, aptikti *BRCA1* ir *BRCA2* genuose dar 1994 metais [20]. Šis atradimas paskatino proveržį KV diagnostikoje, ir jau 1996 metais pradėti taikyti pirmieji molekuliniai diagnostiniai žymenų tyrimai, paveldimam krūties vėžiui nustatyti [21]. Nuolat atrandama vis daugiau genų, kurių mutacijos nulemia ligą – *TP53*, *PALB2*, *PTEN*, *CHI*, *STK11*, *CHEK2*, *ATM*, *NF1*, *NBN*, *BARD1*, *RAD51D* [22]. Nuo atitinkamo geno mutacijos, priklauso ir krūties vėžio išsivystymo rizika gyvenimo eigoje (1 lentelė).

MUTACIJA	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>TP53</i>	<i>PALB2</i>	<i>PTEN</i>	<i>CDH1</i>	<i>STK11</i>
<i>Rizika sirgti KV gyvenimo eigoje</i>	55 – 72 proc. [6]	45 – 69 proc. [6]	80 - 90 proc. [30]	33 - 58 proc. [31]	67-85 proc. [32]	42-53 proc. [33]	31 – 54 proc. [34]

1 lentelė. Rizika susirgti KV gyvenimo eigoje pagal mutacijos tipą

Literatūros duomenimis, bendroje populiacijoje *BRCA1* ir *BRCA2* genų mutacijų nešiotojas yra 1 iš 500 žmonių [23]. Esant nustatytai *BRCA1* geno mutacijai, didžiausia tikimybė sirgti KV yra tarp 41 ir 50 metų, o esant *BRCA2* geno mutacijai 51 ir 60 metų tarpe [24]. Šių mutacijų paplitimas ir dažnis taip pat priklauso nuo geografinės zonos bei rasės, pavyzdžiui, *BRCA* mutacijos nustatomos 3,5 proc. lotynoamerikiečių, 2,2 proc. baltųjų ne lotynoamerikiečių, 1,3 proc. afroamerikiečių ir 0,5 proc. azijiečių [25].

5.3. Prevencijos priemonės mutacijų nešiotojams

Vadovaujantis 2024 metų Amerikos klinikinių onkologų draugijos (angl. *American Society of Clinical Oncology, ASCO*) rekomendacijomis, klinicistas turėtų įtarti, jog pacientė gali turėti didelę paveldimo KV riziką, jeigu: šeimoje yra nustatyti daugiau, nei du KV atvejai arba daugiau nei vienas kiaušidžių vėžio atvejis; šeimoje nustatyti daugiau, nei trys KV atvejai iki 50 metų; šeimoje pirmos eilės giminaičiams iki 50 metų yra nustatyti du KV atvejai, du kiaušidžių vėžio atvejai arba vienas KV atvejis ir vienas kiaušidžių vėžio atvejis [26]. Lietuvoje, genetinių mutacijų tyrimai yra rekomenduojami pacientėms, kurių šeimoje buvo nustatyti ankstyvų krūties ar kiaušidžių vėžio atvejai. Nustačius mutacijas, galima įvertinti riziką susirgti KV ir rekomenduoti profilaktines priemones [27].

Yra dvi KV prevencijos priemonės: chirurginė – abipusė profilaktinė mastektomija arba medikamentinė - chemoprofilaktika [28]. Chemoprofilaktikai taikomi selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai, tokie kaip tamoksifenas. Tamoksifenas veikia kaip estrogeno antagonistas, inhibuojantis nuo estrogenų priklausomų navikų augimą krūties audiniuose. Šis metodas yra svarstytinas didelės rizikos pacientėms, tačiau Lietuvoje šiuo metu netaikomas. Abipusė profilaktinė mastektomija yra efekyviausias žinomas KV prevencijos būdas, kuris sumažina krūties vėžio riziką iki 95 proc. Nors buvo ilgai abejota dėl SAKTM onkologinio saugumo tačiau, dabar

yra įrodyta, jog šis metodas yra tiek pat onkologiškai saugus, kiek ir OTM bei radikali mastektomija [29].

5.4. Indikacijos profilaktinei mastektomijai

Remiantis 2007 metais Pasaulinės chirurginės onkologijos draugijos (angl. *Society of Surgical Oncology, SSO*) pasiūlytomis rekomendacijomis, abipusė profilaktinė mastektomija yra svarstyti, jeigu:

- pacientei patvirtinta *BRCA* ar kita, aukštos rizikos genetinė mutacija;
- pacientė turi stiprią šeiminių KV anamnezę, be nustatytos genetinės mutacijos;
- pacientei nustatyti ikinavikiniai histologiniai radiniai – atipinė duktalinė hiperplazija, atipinė lobulinė hiperplazija, lobulinė karcinoma *in situ*;
- pacientei nustatyti kiti genetiniai paveldimo KV sindromai (*Cowden, Li Fraumeni*) [30, 31].

Skirtingai, Lietuvoje abipusės profilaktinės mastektomijos yra atliekamos tik esant patvirtintai patologinei genų mutacijai.

Pacientėms, sergančioms vienos krūties vėžiu, po taikyto sudėtinio gydymo, gali būti siūloma sveikosios krūties profilaktinė mastektomija, vadinama kontralateralinė profilaktinė mastektomija (KPM) [32]. Pacientėms, neturinčioms nustatytų genetinių mutacijų, rizika 10 metų laikotarpiu susirgti kitos krūties vėžiu siekia 4,3 proc., o pacientėms turinčioms *BRCAl* mutaciją 33 proc., turinčioms *BRCA2* mutaciją 27 proc. [33]. KPM yra rekomenduojama atlikti, tik tais atvejais, kai nustatoma padidėjusi šeiminių arba genetinių rizika sirgti KV [34].

5.5. Rekomendacijos krūtų rekonstrukcijai atlikti

Krūtų rekonstrukcijos metu yra atkuriamas viena arba abi krūtys, pašalintos dėl padidėjusios KV rizikos. Įrodyta, jog krūties atkūrimas ženkliai gerina pacienčių gyvenimo kokybę, padidina savivertės jausmą, gražina pasitikėjimą savimi bei moteriškumą. Pastaraisiais metais Vakarų šalyse ypatingai akcentuojama krūtų rekonstrukcijos svarba. Tai galime matyti, apibendrinant pastarojo dešimtmečio didžiausių medicinos draugijų rekomendacijas.

2013 metais Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir klinikinės kompetencijos instituto (angl. *National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) patvirtintos

rekomendacijos pabrėžia, kad visoms moterims, svarstančioms apie abipusę profilaktinę mastektomiją, turi būti pasiūlyta krūtų rekonstrukcijos galimybė.

Europos medicininės onkologijos draugijos (*angl. European Society for Medical Oncology, ESMO*) 2016 metų rekomendacijomis, prieš atliekant profilaktinę mastektomiją, klinicistas turėtų pacientei pasiūlyti atlikti vienmomentinę krūtų rekonstrukciją [35].

Remiantis Albertos sveikatos tarnybos (*angl. Alberta Health Services, AHS*) 2017 metų rekomendacijomis, yra galimi keli krūtų rekonstrukcijos metodai, tačiau šiam momentui nėra mokliškai pagrįstų įrodymų, apie konkretaus metodo pranašumą.

Sprendimas dėl krūtų rekonstrukcijos turi būti priimtas bendradarbiaujant pacientui ir chirurgui. Chirurgas turi suteikti visą galimą informaciją apie rekonstrukcijos metodus, aptarti kiekvieno metodo trūkumus ir privalumus bei padėti pacientei rasti tinkamiausią sprendimą [36]. Šioms konsultacijoms reikia skirti pakankamai laiko, dažnai reikalingos kelios konsultacijos, pacientė turi turėti galimybę užduoti rūpimus klausimus ir turėti laiko priimti sprendimui.

Vadovaujantis Olandijos Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos draugijos (*angl. Netherlands Society for Plastic and Reconstructive Surgery, NVPC*) 2018 metų gairėmis, atliekant profilaktinę mastektomiją yra rekomenduojama vienmomentinė krūtų rekonstrukcija [37].

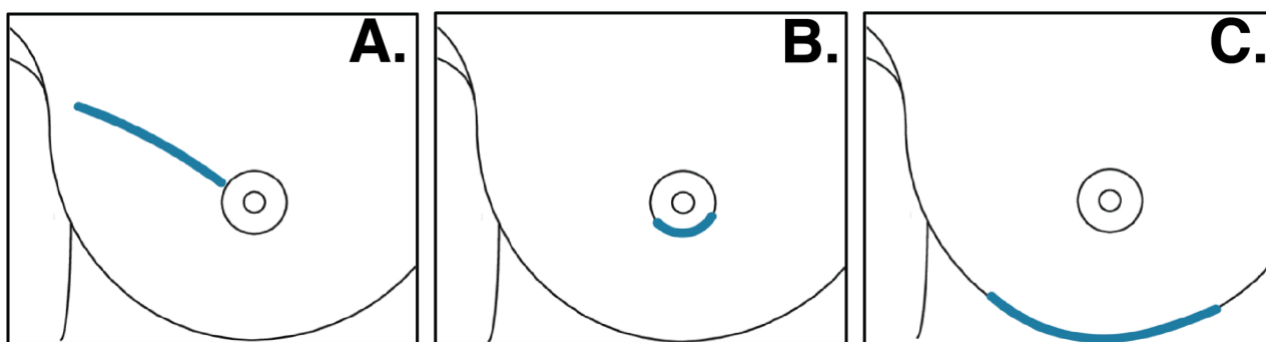
5.6. Profilaktinės mastektomijos metodai

Įprastai, atliekant profilaktinę mastektomiją, taikomi du pagrindiniai krūties liaukinio audinio pašalinimo metodai, vadinami konservatyviosiomis mastektomijomis - OTM bei SAKTM. Nustatyta, kad onkologinis šių metodų saugumas nesiskiria [38]. Geresni estetiniai rezultatai yra pasiekiami atliekant konservatyviasias mastektomijas, lyginant su nekonservatyviosiomis. Psichosocialinė ir seksualinė savijauta OTM atveju yra prastesnė, lyginant su SAKTM, nes atliekant SAKTM išsaugomas spenelio-areolės kompleksas. [39]

OTM terminą pirmą kartą 1991 m. pavartojo B.A.Tothas ir P.Lappertas [40]. Esminis šios technikos privalumas, lyginant su nekonservatyviosiomis mastektomijomis, yra didelio krūties odos ploto ir inframamarinės raukšlės išsaugojimas, reikalingas kokybiškai krūties rekonstrukcijai atlikti [41]. Pjūvio pasirinkimas, atliekant OTM gali būti labai įvairus, ir priklauso nuo planuojamo rekonstrukcijos metodo, anatominių krūties savybių, pacientės estetinių lūkesčių, o esant onkologijai – naviko lokalizacijos. Šio metodo trūkumas – nėra išsaugomas SAK.

SAKTM chirurginis metodas įdiegtas, siekiant pagerinti estetines išėtis po profilaktinių mastektomijų. Pirmą kartą šio metodo pritaikymą prevenciniais KV tikslais 1999 m. aprašė

L.Harmannas [42]. Esminis literatūroje pabrėžiamas SAKTM trūkumas – SAK nekrozės rizika. Skirtingų tyrimų duomenimis, stebimi skirtingi SAK nekrozės po šių operacijų dažniai, pavyzdžiui, 2014 metais publikuotos studijos duomenimis, iš 124 pacienčių, kurioms atlikta SAKTM, pilna SAK nekrozė nustatyta 17,7 proc. atvejų (n=22), o dalinė nekrozė 12,1 proc. atvejų (n=15) [43]. 2023 metų tyrimo duomenimis, iš 441 pacienčių, kurioms atlikta SAKTM, pilna SAK nekrozė nustatyta 9,3 proc. atvejų (n=41), o dalinė 8,4 proc. atvejų (n=37) [44]. Daugelis autorių pabrėžia, jog tinkamai pasirinkta pjūvio vieta yra svarbus faktorius, turintis įtakos mažesnei pooperacinei SAK nekrozės rizikai. Trys pagrindiniai pjūviai, naudojami SAKTM metu yra radialinis, periareoliarinis ir inframamarinis (1 paveikslas).



1 paveikslas. Dažniausi SAKTM operacijos pjūviai: A – Radialinis pjūvis, B – Periareoliarinis pjūvis; C – Inframamarinis pjūvis

Remiantis Endara ir kt. retrospektyvinio tyrimo duomenimis, SAK nekrozė pasitaikė rečiausiai, atliekant radialinius ir inframamarinius pjūvius, o dažniausiai – periareoliarinius pjūvius [45].

Atliekant SAKTM, dėl prasto operacinio lauko matomumo, operatoriui yra techniškai sudėtinga atlikti radikalų ir precizišką krūties liaukinio audinio pašalinimą. Profilaktiniais tikslais operuojamoms pacientėms, stengiamasi pasiekti geriausią estetinį rezultatą, dėl to vengiama didelių pjūvių - VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre, inframamarinis SAKTM pjūvis neviršija 7-9 centimetrų. Alternatyva, palengvinanti operatoriaus darbą ir didinanti SAKTM operacijos preciziškumą – 2015 metais pradėtas robotinės įrangos pritaikymas šioms operacijoms [46]. Robotinės SAKTM, kaip ir bet kurios kitos operacijos, mokymosi kreivė priklauso nuo konkretaus chirurgo patirties ir įgūdžių. Toesca ir kt. paskelbtame pilotiniame tyrime, jau po atliktų trijų robotinių SAKTM, stebėtas ženklus operacijos laiko trumpėjimas [47]. Naujausių tyrimų duomenimis, stebimas reikšmingai didesnis pacienčių pasitenkinimas pooperaciniais rezultatais (rando vieta ir išvaizda, SAK pozicionavimas) po robotinės SAKTM operacijos [48].

5.7. Vienmomentė krūtų rekonstrukcija

Vienmomentė krūtų rekonstrukcija yra atliekama kartu su mastektomija. Esminis privalumas – krūties arba krūtų atkūrimas yra atliekamas tos pačios operacijos metu ir pacientė po operacijos pabunda su jau atkurta krūtimi.

Šio metodo dėka, lyginant su atidėta rekonstrukcija, išvengiama laikotarpio, kai pacientė turi gyventi be krūties. Tai ženkliai gerina gyvenimo kokybę ir mažina emocinio streso, nerimo, kūno dismorfijos pasireiškimą, ypatingai jaunų pacienčių tarpe [49].

Tyrimų duomenimis, po vienmomenčių krūtų rekonstrukcijų nustatomas didesnis pooperacinių komplikacijų skaičius, negu po atidėtų rekonstrukcijų [50]. Lyginant atidėtas ir vienmomentes krūtų rekonstrukcijas pagal revizinių operacijų ir lovadienių skaičių, statistiškai reikšmingo skirtumo nestebima [51].

Kuhlefeld ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, nėra reikšmingo skirtumo tarp pacienčių pasitenkinimo operacija ir gyvenimo kokybės, taikant vienmomentę ar atidėtą rekonstrukciją [52]. Beugels ir kt. duomenimis, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pacienčių pasitenkinimo pooperaciniais rezultatais, atliekant vienmomentę ar atidėtą rekonstrukciją, taip pat neaptinkama [53].

Nėra vieningos nuomonės ar vienmomentės, ar atidėtos rekonstrukcijos sąlygoja geresnius rezultatus. Sudėtinga objektyvizuoti rezultatus, nes atliekant vienmomentę rekonstrukciją, pacientė pooperacinį rezultatą lygina su turėta natūralia krūtimi, o vėlyvosios rekonstrukcijos metu, pacientė būna pagyvenusi be krūties, todėl po rekonstrukcijos etapo patiria itin teigiamas emocijas, kas galimai nulemia didesnę pasitenkinimą.

Vienmomentė krūtų rekonstrukcija gali būti atliekama autologiniais audiniais (pasuktiniai, laisvi lopai), implantais, audinių plėtikliais (ekspanderiais) ar mišriai, kombinuojant šiuos metodus. Didžioji dalis visų krūtų rekonstrukcijų JAV (65 proc.) yra atliekama tik implantais [54]. Šis metodas yra saugus, patikimas ir tinkamas įvairių amžiaus grupių pacientėms. Šiam metodui tinkamiausios neptotiškų krūtų ir liekno kūno sudėjimo pacientės [55]. Visais atvejais implantą stengiamasi patalpinti vienu operacijos etapu, tačiau esant krūties audinių trūkumui, siekiant nekompromituoti odos lopo kraujotakos, patalpinami audinių plėtikliai. Ekspanderiai - laikina priemonė, skirta nuolatinio implanto vietai sukurti. Esant dideliame krūties audinių deficitui, ekspanderis gali būti talpinamas ir tuščias - jo pildymas pradedamas maždaug po 4 savaičių, visiškai sugijus žaizdai. Implantas gali būti talpinamas po didžiuoju krūtinės raumenu – subpektoraliai arba virš didžiojo krūtinės raumens – prepektoraliai. Įprastai, pjūvis yra atliekamas inframamarinėje raukšlėje.

Talpinant implantą subpektoraliai, pacientės po operacijos ilgiau patiria diskomfortą krūties srityje, nei talpinant implantą prepektoraliai. Daug metų šis metodas buvo nepraktikuojamas, tačiau pastaraisiais metais jis tapo pagrindiniu, manoma, kad tai įvyko dėl naujos kartos implantų, biologinių tinklelių atsiradimo. Lyginant abu šiuos metodus pagal krūties odos lopo nekrozės riziką, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatoma [56]. Taip pat nenustatoma reikšmingo skirtumo tarp pacienčių pasitenkinimo gyvenimo kokybe [57].

Vienmomentė krūtų rekonstrukcija taip pat gali būti atlikta panaudojant autologinius audinius. Rekonstrukcijos autologiniais audinių lopais metu, krūties atkūrimui naudojami pačios pacientės audiniai iš įvairių kūno vietų – pilvo, nugaros, sėdmenų, šlaunų. Krūtų rekonstrukcijos savais audiniais privalumai yra: natūrali krūties forma bei pojūtis. Audinių lopa krūtų rekonstrukcijai skirstomi į pasuktinius lopus ir laisvus lopus. Audinių komplekso perkėlimas į defekto vietą, išsaugant matinančią kraujagyslę, vadinamas pasuktinio lopo. Pagrindiniai krūtų rekonstrukcijoje naudojami pasuktiniai lopa - pasuktinis skersinis tiesiojo pilvo raumens lopa (P-TRAM) ir pasuktinis plačiojo nugaros raumens lopa.

Audinių komplekso perkėlimas į defekto vietą, atjungus jį maitinančias kraujagysles, vadinamas laisvu lopa. Jo kraujotaką užtikrina mikrochirurginės anastomozės su recipientinėje vietoje paruoštomis kraujagyslėmis. Dažniausiai taikomi – giliosios apatinės pakrūtinio arterijos perforatorės (*DIEP*) ir raumenį išsaugantis skersinis tiesiojo pilvo raumens (*MS-TRAM*) lopa [58].

Abiejų minėtų metodų kombinacija – tai mišri krūtų rekonstrukcija, - kai krūtis atkūriama lopa ir implantu. Ši metodika naudojama, kai reikia atkurti didesnę krūties tūrį. Dažniausiai mišriai rekonstrukcijai naudojamas pasuktinis TDL lopa. Mišriai rekonstrukcijai taip pat priskiriama krūtų rekonstrukcija implantais kartu su lipofilingu. Šiai dienai literatūroje nėra konkretaus algoritmo, numatančio tinkamiausią krūtų rekonstrukcijos metodą. Kiekvienas atvejis yra vertinamas individualiai. Sprendimas dėl rekonstrukcijos metodo pasirinkimo priimamas bendradarbiaujant pacientei ir chirurgui.

5.8. Paruošiamosios operacijos

Nors SAK išsaugojimas yra siejamas su geresniais pacienčių gyvenimo kokybės ir psichologiniais rodikliais, profilaktinių mastektomijų tikslais atlikti SAKTM yra įmanoma ne visoms pacientėms [59]. Operuojant pacientes, turinčias makromastiją ir krūtų ptozę, yra sudėtinga pasiekti gerus rezultatus. Šiai pacienčių grupei būdingas itin didelis nesėkmingų rekonstrukcijų skaičius, dažnai pareikalaujantis pakartotinių chirurginių intervencijų, korekcijų [60]. Makromastijos ir krūtų ptozės atveju yra didesnis atstumas nuo jungo duobės iki spenelio, negu įprastai. Tai

siejama su blogesne SAK kraujotaka ir didesne jo nekrozės rizika, atlikus profilaktinę mastektomiją. Siekiant išvengti pooperacinių komplikacijų, prieš profilaktinę mastektomiją yra atliekamos paruošiamosios operacijos – krūties tūrio, odos pertekliaus sumažinimas, SAK repozicija. Po paruošiamosios operacijos profilaktinė mastektomija yra atliekama antru etapu, sugijus ir persitvarkius krūties audinių kraujotakai. Tai leidžia išsaugoti pakankamą spenelio areolės komplekso kraujotaką, atliekant SAKTM.

Ši metodika sąlyginai nauja - jos saugumas įrodytas tik 2012 metais. Alperovich ir kt. atliko tyrimą, kurio metu panaudojant indocianino žaliąjį dažą nustatė gerą periareoliarinio rando perfuziją, išliekančią praėjus metams po atliktos mastoeksijos [61].

Gunnarsson ir kt. 2017 metais publikuoto retrospektyvinio tyrimo duomenimis, dviejų etapų profilaktinės mastektomijos buvo atliktos 22 pacientėms, turinčioms krūtų ptozę [62]. Šio tyrimo duomenimis, pooperaciniu laikotarpiu nei vienai pacientei nenustatyta SAK nekrozė.

6. TIRIAMIEJI IR METODAI

7.1. Tyrimo organizavimas, objektas. Retrospektyvus tyrimas buvo atliekamas VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre, gavus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (išdavimo Nr. 2023/12-1548-1017). Tirtos pacientės, kurioms dėl nustatytų genetinių mutacijų laikotarpiu nuo 2018 m. sausio mėn. iki 2023 m. lapkričio mėn. tyrimo centre, buvo atliktos profilaktinės mastektomijos.

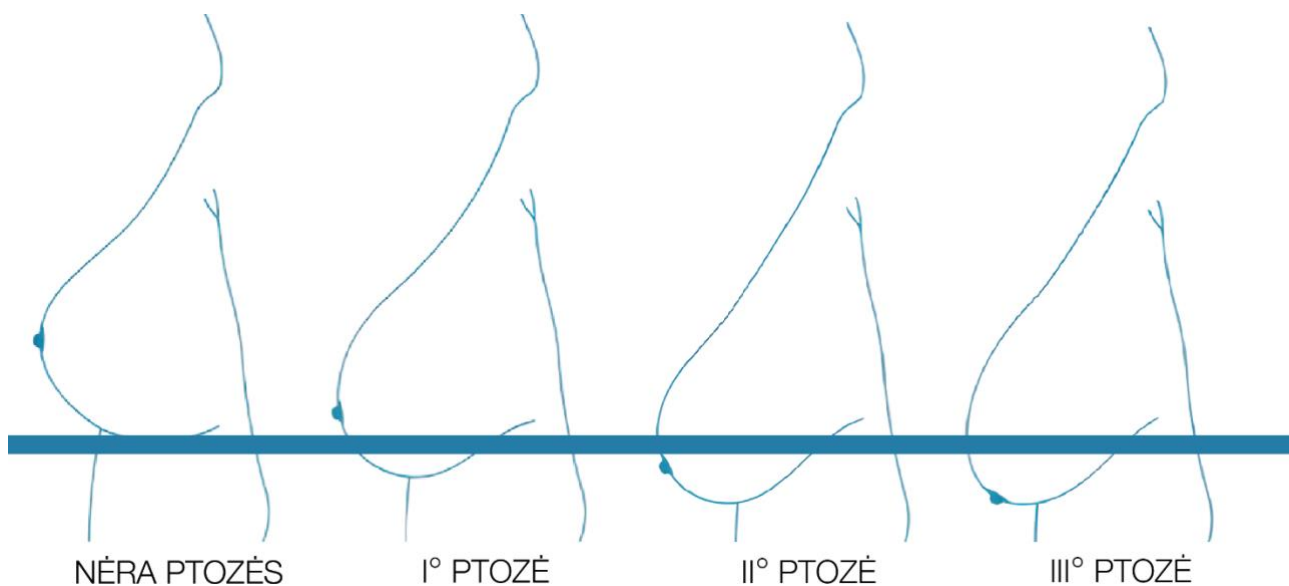
7.2. Tiriamųjų atranka. Tyrėjams analizei pateiktas susistemintas nuasmenintas duomenų rinkinys, sudarytas VUL SK įgaliotų darbuotojų, iš kurio nei tiesiogiai, nei netiesiogiai nėra įmanoma nustatyti tiriamųjų tapatybės. Duomenys automatizuotomis priemonėmis pagal nurodytus įtraukimo kriterijus surinkti iš VUL SK elektroninių medicinos dokumentų Eli sistemos. Į duomenų rinkinį buvo įtraukiami tiriamieji, atitinkantys visus išvardintus kriterijus: 1) tiriamasis gydytas VULSK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos skyriuje nuo 2018 metų sausio mėnesio iki 2023 metų lapkričio mėnesio, imtinai; 2) Tiriamajam nustatyta Tarptautinės ligų klasifikacijos 10 leidimo Australietiškosios modifikacijos (TLK-10 AM) liga koduojama vienu iš šių kodų: N60.9, N64.8, N60.8, N62; Z42.1, Z40.00; 3) Atliktos operacijos atitinka bent vieną iš Australijos sveikatos intervencijų klasifikacija (ACHI) kodų: 45556-00; 4552-01; 31524-00; 31524-01; 45527-01; 45572-00; 4) Asmenys, kuriems nustatyta genetinė mutacija (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2*, *PTEN*, *ATM*, *CDH1*, *PALB2*, *RAD51C*); 5) Asmenys, vyresni nei 18 m. Į tyrimą nebuvo įtraukiami asmenys, atitinkantis tik dalį iš nustatytų įtraukimo kriterijų.

7.3. Tyrimo metodika. Atlikta retrospektyvinė tiriamųjų (n=84), duomenų analizė, kuriems dėl nustatytos genetinės mutacijos, laikotarpiu nuo 2018 m. sausio mėn. iki 2023 m. lapkričio mėn. tyrimo centre buvo atliktos paruošiamosios operacijos arba profilaktinės mastektomijos. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: vieno etapo operacijos metodas (n=48) ir dviejų etapų operacijų metodas (n=28). 8 pacientėms, tyrimo metu buvo atlikta tik paruošiamoji operacija, todėl jų duomenys nebuvo įtraukti į skaičiavimus, susijusius su profilaktinėmis mastektomijomis.

Tyrimo protokolas: Iš nuasmeninto duomenų rinkinio retrospektyviai analizuoti tiriamųjų demografiniai tiriamųjų duomenys (lytis, amžius), paveldimo krūties vėžio vystymosi rizikos veiksniai (nustatytos genetinės mutacijos tipas, krūties onkologinio susirgimo anamnezė), anatominės charakteristikos (atstumas nuo jungo duobės iki spenelio ir krūtų ptozės laipsnis pagal Regnault klasifikaciją), ankstyvojo laikotarpio pooperacinės komplikacijos (reikalavusios

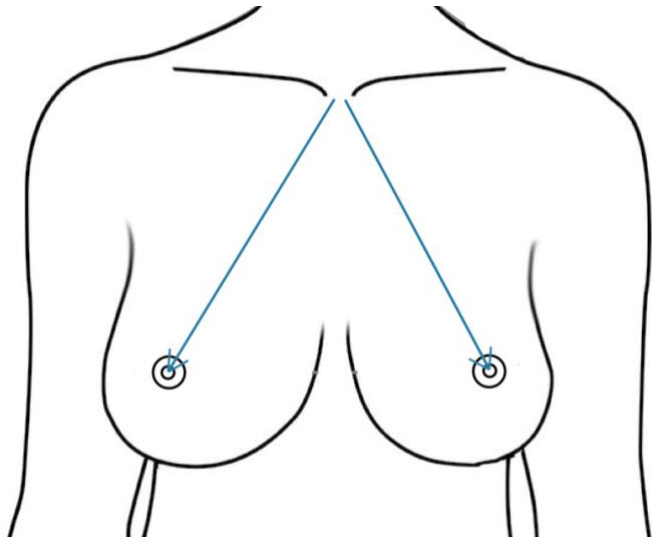
pakartotinės hospitalizacijos), pašalintų audinių histologinio tyrimo rezultatai. Vertintas laikas, praėjęs nuo pirmosios konsultacijos iki operacijos etapų, atliekant profilaktinę mastektomiją vienu arba dviem etapais.

Krūtų ptozė VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre nustatyta remiantis Regnault klasifikacija, kurios galimos reikšmės yra šios: nėra ptozės, pirmo laipsnio ptozė, antro laipsnio ptozė, trečio laipsnio ptozė (2 paveikslas).



2 paveikslas. Krūtų ptozės klasifikacija pagal Regnault

Atstumas nuo krūtinkaulio jungo duobės iki krūtų SAK, matuotas centimetrais (3 paveikslas). Vertindami pacienčių priešoperacinius atstumus nuo krūtinkaulio jungo duobės iki krūtų SAK, tarp krūtų esant skirtingoms reikšmėms, rėmėmės didesniąja. Iš vienu etapu operuotų pacienčių (n=48) duomenų registruotus priešoperacinius krūtų ptozės parametrus aptikome 38 atvejais, todėl dešimties tiriamųjų duomenys į skaičiavimus nebuvo įtraukti. Registruoti priešoperaciniai išmatavimai tarp krūtinkaulio jungo duobės ir krūtų SAK, nustatyti 23 atvejais, o dvidešimt penkių pacienčių duomenys nebuvo registruoti, todėl į skaičiavimus nebuvo įtraukti. Dviem etapais operuotų pacienčių išmatavimus vertinome tik prieš paruošiamosios operacijos etapą. Iš 28 pacienčių duomenų, registruoti priešoperaciniai išmatavimai tarp krūtinkaulio ir jungo duobės nustatyti 24 atvejais, todėl keturių pacienčių duomenys nebuvo įtraukti į skaičiavimus.



3 paveikslas. Matuoti atstumai nuo jungo duobės iki SAK

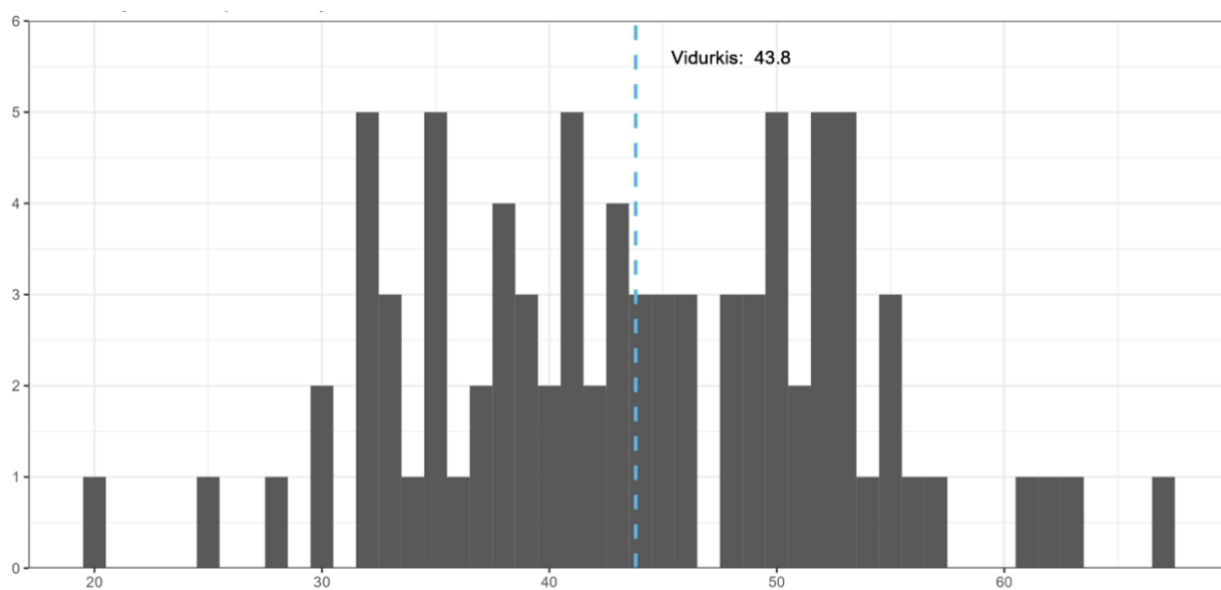
Atskirai vertinti operacijos metu pašalintų audinių histologinio tyrimo duomenys. Šie duomenys vertinti trijose atskirose grupėse: vieno etapo operacijos metu pašalintų audinių ištyrimo rezultatai, paruošiamosios operacijos metu pašalintų audinių ištyrimo rezultatai ir profilaktinės mastektomijos po paruošiamosios operacijos pašalintų audinių ištyrimo rezultatai.

7.4. Tyrimo ir duomenų analizės metodai. Duomenų statistinė analizė buvo atliekama naudojant *Microsoft Office Excel* ir *RCommander* programinius paketus. Darbe pateikta aprašomoji statistika – absoliutūs (n) ir procentiniai dažniai (proc.). Kiekybinių kintamųjų pasiskirstymo normalumas buvo tikrinamas naudojant Kolmogorovo – Smirnovą testą. Šie duomenys buvo pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai su standartiniu nuokrypiu ($V \pm SN$). Kiekybinių kintamųjų skirtingų grupių palyginimui lygių dispersijų atvejais naudotas Stjudento t-kriterijus, o esant nelygioms dispersijoms naudotas Večo t-kriterijus. Kokybinių duomenų analizei naudotas statistinis skaičiavimo metodas Fišerio tikslusis testas, kai $n \leq 5$. Rezultatų patikimumui, statistiškai reikšmingų skirtumų nustatymui buvo taikytas reikšmingumo lygmuo, kai p reikšmė $< 0,05$.

7. REZULTATAI

8.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir operacijos tipą

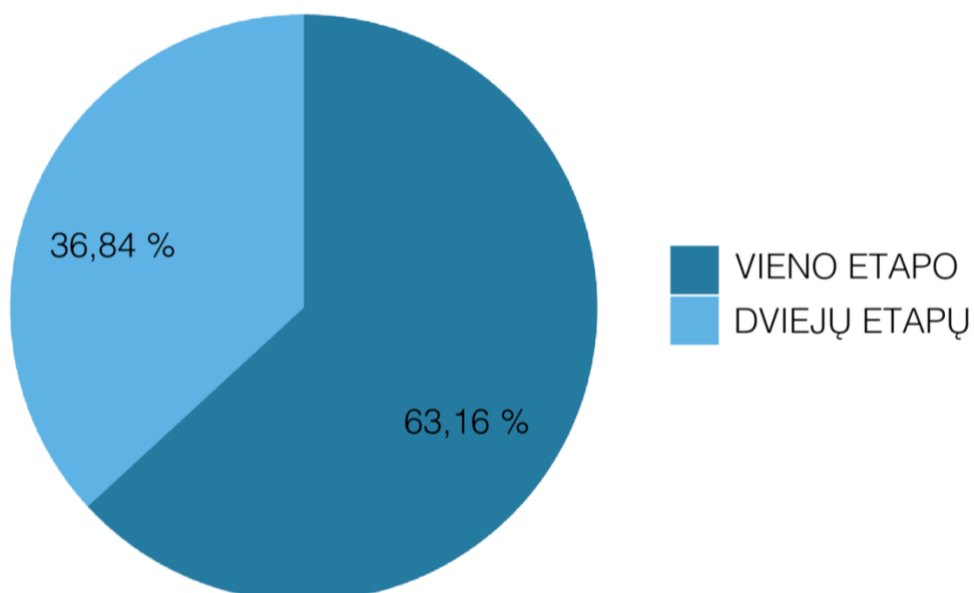
Tiriamąją imtį sudarė 84 pacientės. Nustatytas tiriamųjų amžiaus vidurkis 43,8 ($\pm 9,2$), mediana 43,5. Jauniausiai pacientei buvo 20 metų, o vyriausiai 67 metai. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių pateiktas 4 paveiksle.



4 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių

8.2. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal operacijos tipą

Iš visos tiriamųjų imties 76 pacientėms atlikta profilaktinė mastektomija, o 8 atlikta tik paruošiamoji operacija, todėl jų duomenys nebuvo įtraukti į skaičiavimus, susijusius su profilaktinėmis mastektomijomis. Iš 76 pacienčių, kurioms atlikta profilaktinė mastektomija 48 (63,16 proc.) buvo operuotos vienu etapu, o 28 (36,84 proc.) taikytas paruošiamosios operacijos metodas (5 paveikslas).

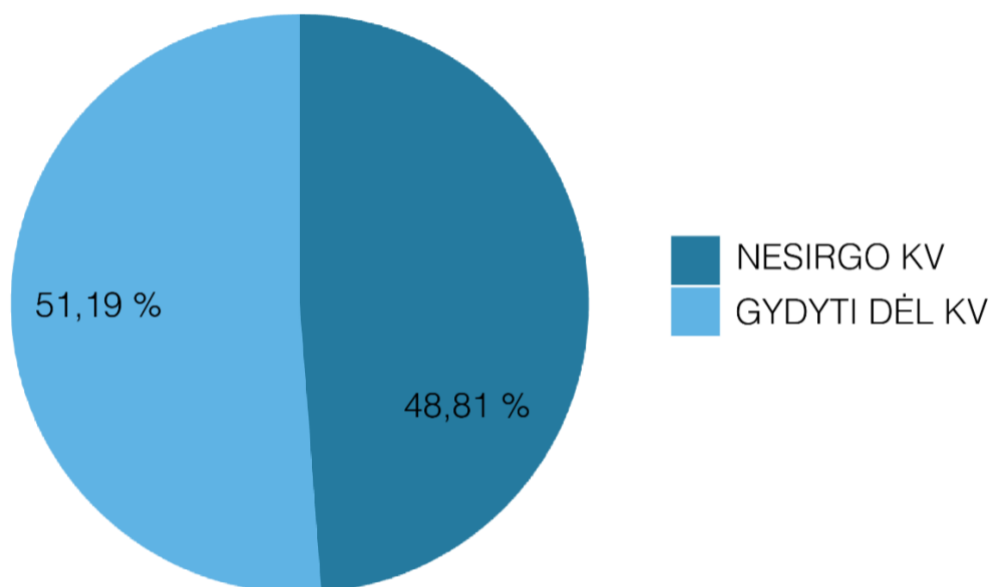


5 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal atliktų operacijų metodiką

8.3. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal rizikos veiksnius

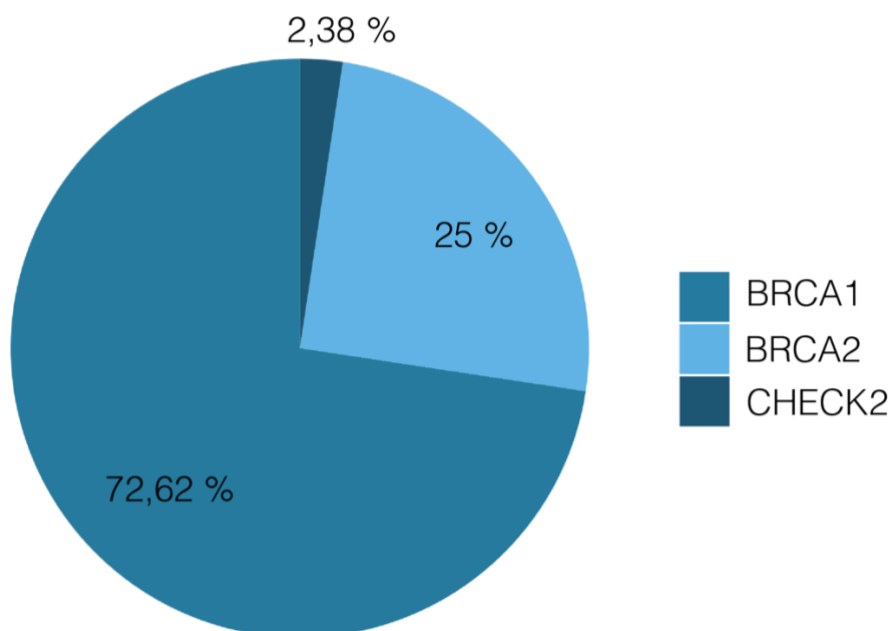
Įvertinti du rizikos veiksniai: nustatyta genetinė mutacija ir buvęs krūtų onkologinis susirgimas pacienčių ligos anamnezėje.

Iš visų tiriamųjų 48,81 proc. (n=41) neturėjo krūties vėžinio susirgimo anamnezėje, o 51,19 proc. (n=43) buvo gydytos dėl KV (6 paveikslas).



6 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal KV anamnezėje

Paveldima genetinė mutacija nustatyta visoms tiriamosioms. 72,62 proc. (n=61) buvo patvirtinta *BRCA1* mutacija, 25 proc. (n=21) patvirtinta *BRCA2* mutacija ir 2,38 proc. (n=2) buvo nustatyta *CHECK2* mutacija (7 paveikslas).



7 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal nustatytų mutacijų tipus

Pacientėms, turėjusioms krūties vėžinį susirgimą anamnezėje, dažniausiai nustatyta *BRCA1* mutacija 69,77 proc. (n=30), po jos *BRCA2* mutacija 25,58 proc. (n=11) ir *CHECK2* mutacija 4,65 proc. (n=2).

Krūties onkologinio susirgimo neturėjusių pacienčių tarpe 75,61 proc. (n=31) pacienčių nustatyta *BRCA1* mutacija, o 24,39 proc. (n=10) *BRCA2* mutacija (2 lentelė).

Mutacija	Diagnozuotas krūties vėžys anamnezėje	
	Sirgo (n=43)	Nesirgo (n=41)
<i>BRCA1</i>	30 (69,77 proc.)	31 (75,61 proc.)
<i>BRCA2</i>	11 (25,58 proc.)	10 (24,39 proc.)
<i>CHECK2</i>	2 (4,65 proc.)	0 (0 proc.)

2 lentelė. Genetinių mutacijų pasiskirstymas tarp pacientų

Nenustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p = 0,6$, Fišerio tikslusis testas) tarp tiriamųjų onkologinės anamnezės ir patvirtintos genetinės mutacijos.

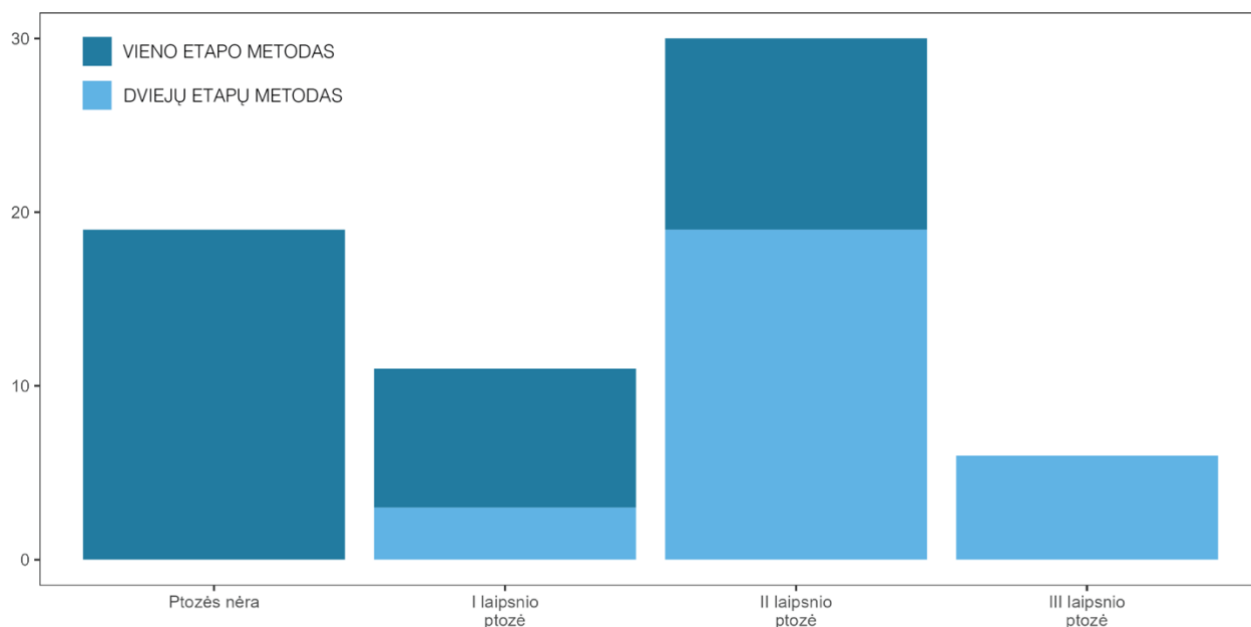
8.4. Tiriamųjų anatominių charakteristikų pasiskirstymas pagal operacijos tipą

Įvertintos anatomicinės tiriamųjų charakteristikos - krūtų ptozė ir atstumas nuo krūtinkaulio jungo duobės iki krūties SAK. Palyginus pacienčių krūtų ptozės rodiklių pasiskirstymą pagal operacijos tipą (3 lentelė), matoma, kad 50 proc. (n=19) vienu etapu operuotų pacienčių nebuvo krūtų ptozės. Pirmo laipsnio krūtų ptozė nustatyta 21,05 proc. (n=8) pacienčių, o 28,95 proc. (n=11) nustatyta antro laipsnio krūtų ptozė. Dviem etapais operuota 10,71 proc. (n=3) pacienčių, kurioms nustatyta pirmo laipsnio krūtų ptozė, 67,86 proc. (n=19) buvo nustatyta antro laipsnio krūtų ptozė, o 21,43 proc. (n=6) trečio laipsnio krūtų ptozė.

Operacijos metodas	Nustatytas krūtų ptozės laipsnis			
	Nėra ptozės	I° laipsnio ptozė	II° laipsnio ptozė	III° laipsnio ptozė
Vieno etapo (n=38)	19 (50 proc.)	8 (21,05 proc.)	11 (28,95 proc.)	0 (0 proc.)
Dviejų etapų (n=28)	0 (0 proc.)	3 (10,71 proc.)	19 (67,86 proc.)	6 (21,43 proc.)

3 lentelė. Krūtų ptozės pasiskirstymas pagal operacijos tipą.

Trečio laipsnio krūtų ptozės pacientės neoperuotos vienu etapu, o pacientėms neturinčioms krūtų ptozės nebuvo atliekama paruošiamoji operacija (8 paveikslas).



8 paveikslas. Krūtų ptozės pasiskirstymas, pagal operacijos tipą

Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p < 0,001$, Fišerio tikslusis testas) tarp pasirinkto operacijos metodo ir krūtų ptozės.

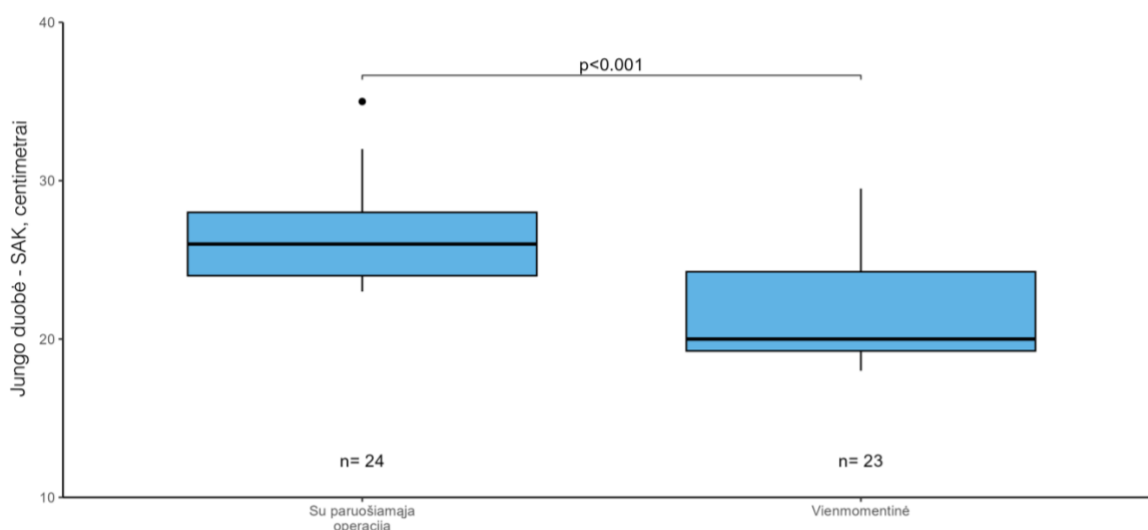
Didesnės krūtų ptozės pacientų gydymui dažniau buvo pasirenkamas paruošiamosios operacijos metodas, o pacientams su mažesne krūtų ptoze dažniau buvo pasirenkama vieno etapo operacija.

Nustatytas vienu etapu operuotų pacientų priešoperacinių jungo duobės – SAK atstumų vidurkis 21,6 ($\pm 3,21$) centimetrai (4 lentelė). Mažiausia nustatyta reikšmė 18 cm, didžiausia 29,5 cm. Dvieju etapų atstumų nuo jungo duobės iki SAK vidurkis 26,4 ($\pm 3,12$) centimerai - mažiausia nustatyta reikšmė buvo 23 cm, didžiausia 35 cm.

Operacijos metodas	Jungo duobė – SAK atstumų vidurkis (cm)	SN	Mažiausia reikšmė (cm)	Didžiausia reikšmė (cm)
Vieno etapo (n=23)	21,6	3,21	18	23
Dviejų etapų (n=24)	26,4	3,12	23	35

4 lentelė. Priešoperaciniai jungo duobės - SAK išmatavimai, pagal operacijos tipą.

Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p < 0,001$, Stjudento t kriterijus) tarp pasirinkto operacijos metodo ir atstumų tarp jungo duobės ir SAK. Pacientų, turinčių didesnę atstumą nuo krūtinkaulio jungo duobės iki SAK, gydymui dažniau pasirenkamas dviejų chirurginių etapų metodas, o esant mažesniai atstumui, dažniau pasirenkamas vieno etapo metodas (9 paveikslas).



9 paveikslas. Operacijos metodo pasirinkimas pagal atstumą nuo jungo duobės iki SAK

8.5. Trukmės nuo konsultacijos iki mastektomijos palyginimas pagal operacijos tipą

Įvertinta trukmė nuo pirmos konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo, esant skirtingiems operacijų metodams.

Nustatyta, kad pasirenkant dviejų etapų metodą, laiko vidurkis tarp pirmos konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo buvo 384,5 (± 164) dienos – mažiausia nustatyta trukmė 114 dienų, o didžiausia 964 dienos.

Taikant vieno etapo metodą, vidutinis laiko tarpas tarp pirmosios konsultacijos ir operacijos buvo beveik dvigubai mažesnis 136,2 ($\pm 93,2$) dienos – mažiausia nustatyta trukmė 34 dienos, didžiausia 502 dienos (5 lentelė).

Nustatytas laiko vidurkis tarp paruošiamosios operacijos ir profilaktinės mastektomijos 268,9 ($\pm 159,5$) dienos.

Operacijos metodas	Laikas nuo pirmos konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos etapo (dienomis)			
	Vidurkis	SN	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė
Vieno etapo (n=48)	136,2	93,2	34	502
Dviejų etapų (n=28)	384,5	164,0	114	964

5 lentelė. Laikas tarp konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos pagal operacijos tipą

Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,001$, Velčo t kriterijus) tarp operacijos tipo ir laiko nuo pirmos konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos etapo.

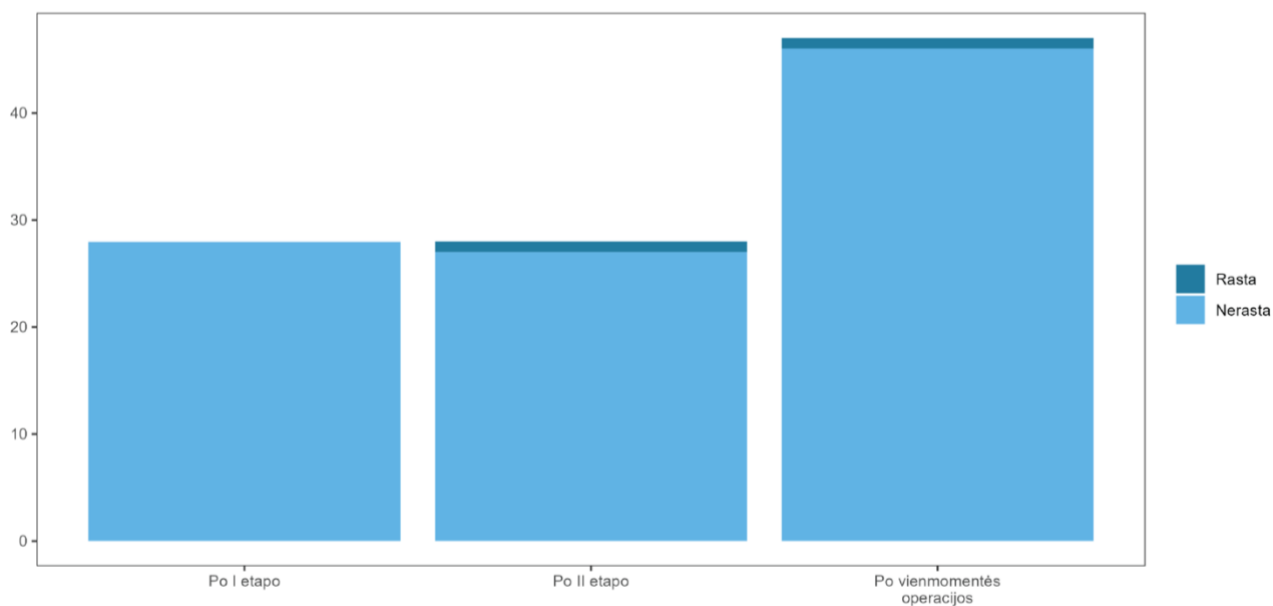
Tarp konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo mažiau laiko praeina pasirenkant vieno etapo metodą, negu dviejų.

8.6. Onkologinis saugumas pagal operacijos tipą ir laiką nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos

Įvertinti skirtingų operacijų metodų metu pašalintų krūtų audinių histologinių ištyrimų rezultatai. Histologinių tyrimų rezultatai vertinti trijose grupėse – pašalinti audiniai vieno etapo operacijos metu, pašalinti audiniai paruošiamosios operacijos metu ir pašalinti audiniai profilaktinės mastektomijos metu, po paruošiamosios operacijos.

Nustatyta, kad iš 48 pacienčių, operuotų vienu etapu, pašalintuose audiniuose vėžiniai pakitimai nustatyti vienai pacientei (2,1 proc.). Iš 28 pacienčių, operuotų dviem etapais, po paruošiamosios

operacijos vėžinių pakitimų nebuvo nustatyta, tačiau po antrojo etapo, pašalintuose audiniuose vėžiniai pokyčiai nustatyti vienai pacientei (3,6 proc.) (10 paveikslas).



10 paveikslas. *Histologiškai nustatyti vėžiniai pokyčiai pašalintuose audiniuose pagal operacijos tipą*

Nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,99$, Fišerio tikslusis testas) tarp histologiškai aptiktų vėžinių pakitimų pašalintuose audiniuose ir pasirinkto operacijos metodo.

Vertinant pašalintų krūtų audiniuose histologiškai nustatytų vėžinių pokyčių priklausomybę nuo laiko, praėjusio tarp konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo, esant skirtingiems operacijų tipams, nustatyta, kad iš 48 pacienčių, operuotų vienu etapu, 47 pacientėms, kurioms pašalintuose audiniuose histologiškai vėžinių pokyčių nebuvo rasta, laiko vidurkis nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos buvo 136,3 ($\pm 94,1$) dienos (6 lentelė). Vienu atveju, kai pašalintuose audiniuose buvo nustatyti vėžiniai pokyčiai, praėjęs laikas nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos buvo 158 dienos.

Iš 28 atvejų operuotų dviem etapais, 27 pacientėms, kurioms pašalintuose audiniuose histologiškai vėžinių pokyčių nebuvo rasta, laiko vidurkis nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos buvo 383,2 ($\pm 167,1$) dienos. Vienu atveju, kai pašalintuose audiniuose buvo nustatyti vėžiniai pokyčiai, praėjęs laikas nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos buvo 411 dienų.

Operacijos metodas	Vėžiniai pokyčiai pašalintuose audiniuose	Atvejai	Laikas nuo konsultacijos iki PM (vidurkis dienomis)	SN
Vieno etapo (n=48)	TAIP	1	158	-
	NE	47	136,3	94,1
Dviejų etapų (n=28)	TAIP	1	411	-
	NE	27	383,2	167,1

6 lentelė. Histologiškai nustatyti vėžiniai pokyčiai audiniuose pagal laiką nuo konsultacijos iki profilaktinės mastektomijos etapo ir operacijos tipą

Nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,99$, Fišerio tikslusis testas) tarp aptiktų vėžinių pokyčių pašalintuose audiniuose ir pasirinkto operacijos metodo.

8.7. Komplikacijų pasiskirstymas pagal operacijos tipą, tiriamųjų amžių, rizikos veiksnius, anatomines charakteristikas

Palygintas pasireiškusių komplikacijų skaičius tarp vieno ir dviejų etapų operacijų metodų (7 lentelė). Nustatyta, kad operuojant vienu etapu, komplikacijos pasitaikė 5 pacientėms (10,42 proc.). Operuojant dviem etapais, po paruošiamosios operacijos etapo komplikacijų nebuvo, o po antrojo etapo komplikacijos pasitaikė 2 pacientėms (7,14 proc.).

Operacijos metodas	Komplikacijų nebuvo	Komplikacija buvo
Vieno etapo (n=48)	43 (89,58 proc.)	5 (10,42 proc.)
Dviejų etapų (n=28)	26 (92,86 proc.)	2 (7,14 proc.)

7 lentelė. Komplikacijų dažnis pagal operacijos tipą

Nenustatytas statistiškai reikšmingas ryšys ($p > 0,99$, Fišerio tikslusis testas) tarp pooperacinių komplikacijų dažnio ir pasirinkto operacijos metodo.

Vienu etapu operuotų pacienčių tarpe 3 pacientėms (6,25 proc.) pasireiškė pooperacinė su implantu susijusi infekcija. Visais atvejais sėkmingai atlikta implantą išsauganti operacija (angl. *implant salvage procedure*). Vienu atveju atveju (2,08 proc.) ankstyvuojų pooperaciniu periodu įvyko implanto dislokacija, dėl didžiojo krūtinės raumens plyšimo. Vienai pacientei (2,08 proc.) pasireiškė MS-TRAM lopo venos trombozė, dėl ko lopą teko pašalinti. Dviems pacientėms (7,14 proc.), kurioms atlikta paruošiamoji operacija, pasireiškė implanto infekcija.

Įvertintas komplikacijų pasireiškimo dažnis pagal tiriamųjų amžių (8 lentelė). Pooperacinės komplikacijos nepasireiškė 90,79 proc. (n=69) pacienčių, jų amžiaus vidurkis buvo 43,7 (±9,23) metai. Pooperacinės komplikacijos nustatytos 9,21 proc. (n=7) pacienčių, amžiaus vidurkis 42,4 (±8,26) metai. Nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas (p = 0,74, Stjudento t testas) tarp tiriamųjų amžiaus ir pooperacinių komplikacijų pasireiškimo.

<i>Pooperacinė komplikacija</i>	<i>Amžiaus vidurkis</i>	<i>SN</i>
<i>Nebuvo (n=69)</i>	43,7	9,23
<i>Buvo (n=7)</i>	42,4	8,26

8 lentelė. Komplikacijų dažnis pagal tiriamųjų amžių

Įvertintas pooperacinių komplikacijų dažnis pagal tiriamųjų krūtų ptozę ir operacijos tipą. Palyginus vienu etapu operuotų pacienčių krūtų ptozės rodiklių pasiskirstymą pagal pooperacines komplikacijas (9 lentelė), matoma, kad iš 19 vienu etapu operuotų pacienčių be krūtų ptozės, 18 pacienčių pooperacinių komplikacijų nebuvo.

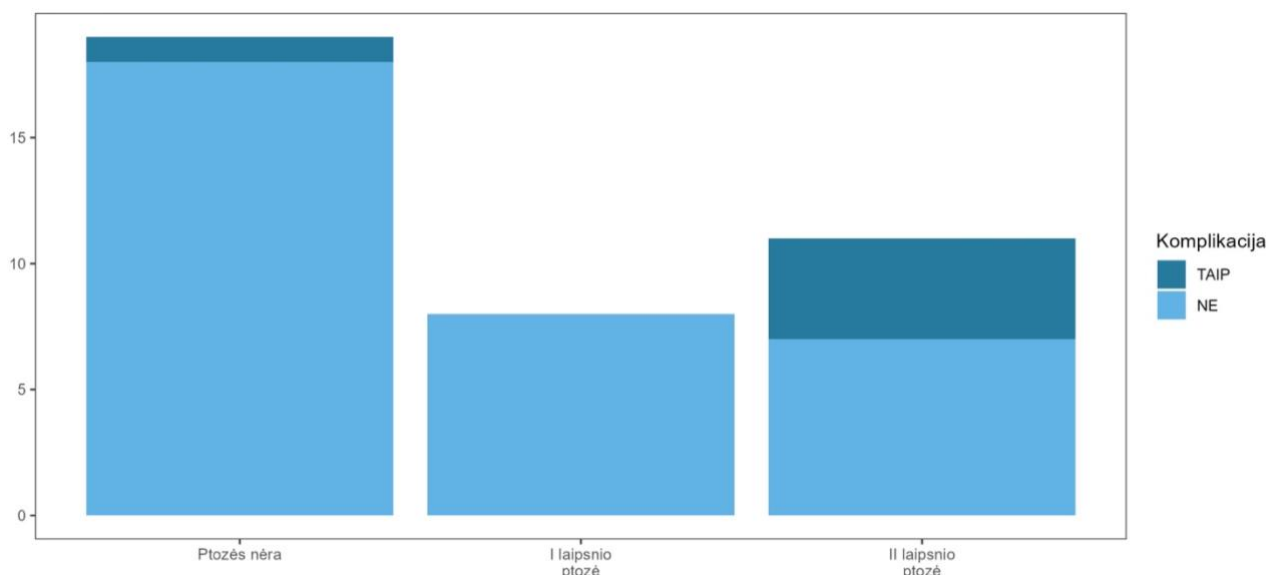
Pirmo laipsnio krūtų ptozę turinčioms 8 pacientėms, operuotoms vienu etapu, pooperacinių komplikacijų nebuvo.

Iš 11 pacienčių, turinčių antro laipsnio krūtų ptozę, pooperacinės komplikacijos buvo 4 atvejais.

Pooperacinė komplikacija	Nustatytas krūtų ptozės laipsnis		
	Nėra ptozės	I° laipsnio ptozė	II° laipsnio ptozė
<i>Nebuvo (n=38)</i>	18	8	7
<i>Buvo (n=5)</i>	1	0	4

9 lentelė. Komplikacijų dažnis pagal krūtų ptozę, operuojant vienu etapu

Taikant vieno chirurginio etapo metodą, dažniausiai pooperacinės komplikacijos pasitaikė, esant antro laipsnio krūtų ptozei (11 paveikslas).



11 paveikslas. *Komplikacijos pagal krūtų ptozę, operuojant vienu etapu*

Rastas statistiškai reikšmingas didesnis komplikacijų dažnis ($p = 0,038$, Fišerio tikslusis testas) operuojant vienu etapu esant didesnei krūtų ptozei.

Lyginant dviem etapais operuotų pacienčių krūtų ptozės rodiklių pasiskirstymą pagal pooperacines komplikacijas (10 lentelė). Po paruošiamosios operacijos etapo, komplikacijų nebuvo. Antruoju etapu, iš 3 operuotų pacienčių, turinčių pirmo laipsnio krūtų ptozę, pooperacinių komplikacijų nestebėta.

Iš 19 pacienčių, turinčių antro laipsnio krūtų ptozę, pooperacinės komplikacijos buvo 2 atvejais. Trečio laipsnio krūtų ptozę turinčioms pacientėms komplikacijų nebuvo.

Pooperacinė komplikacija	Nustatytas krūtų ptozės laipsnis		
	I° laipsnio ptozė	II° laipsnio ptozė	III° laipsnio ptozė
<i>Neuvo (n=26)</i>	3	17	6
<i>Buvo (n=2)</i>	0	2	0

10 lentelė. *Komplikacijų dažnis pagal krūtų ptozę, operuojant dviem etapais*

Nenustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p > 0,99$, Fišerio tikslusis testas) tarp pooperacinių komplikacijų operuojant dviem etapais ir tiriamųjų krūtų ptozės.

8. REZULTATŲ APITARIMAS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre penkerių metų laikotarpiu dėl paveldimo krūties vėžio operuotų pacienčių amžiaus vidurkis buvo 43,8 ($\pm 9,2$) metai. Panašūs demografiniai duomenys skelbiami Culver ir kt. atliktos retrospektyvines 279 tiriamųjų imties apžvalgos duomenimis – pacienčių, kurioms dėl genetinių mutacijų atliktos profilaktinės mastektomijos amžiaus vidurkis buvo 45,7 metai [63]. Metcalfe ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, amžius atliekant profilaktinę mastektomiją buvo 41,8 metai [64].

Rytų Europoje dažniausiai aptinkamos su paveldimu krūties vėžiu susijusios genetinės mutacijos yra *BRCA1* ir *BRCA2* [65]. Mūsų tyrimo metu pacientėms nustatytos *BRCA1*, *BRCA2* ir *CHECK2* genų mutacijos. *CHECK2* mutacija nustatyta tik 2,38 proc. atvejų, o *BRCA2* mutacija 25 proc. atvejų. Daugiausiai tiriamųjų nustatyta *BRCA1* geno mutacija - 72,62 proc. atvejų. Panašus mutacijų dažnis ir pasiskirstymas pateikiamas ir kitų Lietuvos centrų tyrimuose [66,67]. Vertindami genetinių mutacijų priklausomybę nuo buvusio krūties vėžio susirgimo anamnezėje tarp pacienčių gydytų dėl KV grupės ($n=43$) ir nesirgusių KV grupės ($n=41$), statistiškai reikšmingo ryšio nenustatyta ($p = 0,6$).

Atlikto tyrimo duomenimis nustatyta, kad 63,16 proc. pacienčių buvo operuotos vienu etapu, o paruošiamoji operacija atlikta 36,84 proc. tiriamųjų. Tyrimo metu nustatėme statistiškai reikšmingą ryšį ($p < 0,001$) tarp pasirinkto operacijos metodo ir pacienčių krūtų ptozės. Paruošiamosios operacijos dažniau buvo atliekamos pacientėms, kurioms nustatyta antro ir trečio laipsnio krūtų ptozė, o vienu etapu dažniau operuotos pacientės be krūtų ptozės. Ši tendencija antrina literatūroje pateikiamus pacienčių atrankos paruošiamosioms operacijoms kriterijus [68,69].

Atstumas nuo krūtinkaulio jungo duobės iki SAK yra svarbus pooperacines komplikacijas lemiantis veiksnys [70]. Remiantis Jordan ir kt. tyrimo duomenimis, šiam rodikliui esant virš 27 cm, nerekomenduojama profilaktinės mastektomijos atlikti vienu etapu [71]. Mūsų tyrimo metu nustatėme statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) atstumų skirtumą nuo jungo duobės iki SAK tarp pacienčių grupių, operuotų vienu ar dviem etapais. Vienu etapu operuotų pacienčių atstumų nuo krūtinkaulio jungo duobės iki SAK vidurkis buvo 21,6 ($\pm 3,21$) cm, o operuojant dviem etapais, buvo didesnis - 26,4 ($\pm 3,12$) cm.

Alperovich ir kt. duomenimis profilaktinė mastektomija po mastopeksijos gali būti atliekama ne anksčiau nei po vienerių metų [72]. Barnes ir kt. retrospektyvinio tyrimo duomenimis, nustatytas saugus laikas profilaktinei mastektomijai po paruošiamosios operacijos atlikti buvo 213 (± 162) dienos [73]. Mūsų tyrimo duomenimis, nustatytas vidutinis laikas tarp paruošiamosios operacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo buvo 268,96 ($\pm 159,55$) dienos.

Nustatyta vidutinė trukmė nuo konsultacijos iki mastektomijos etapo yra statistiškai reikšmingai ilgesnė ($p < 0,001$), taikant paruošiamosios operacijos metodą, negu operuojant vienu etapu. Nepaisant to, net esant dvigubai ilgesniam laiko intervalui, nenustatėme statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,99$) tarp šių metodų onkologinio saugumo. Nustatyta, kad iš 48 pacienčių, operuotų vienu etapu, pašalintuose audiniuose vėžiniai pakitimai nustatyti vienai pacientei (2,1 proc.). Iš 28 pacienčių, operuotų dviem etapais, pašalintuose audiniuose vėžiniai pokyčiai nustatyti vienai pacientei po profilaktinės mastektomijos etapo (3,6 proc.).

Mūsų tyrimo duomenimis, nenustatyta statistiškai reikšmingo ryšio ($p > 0,99$) tarp operacijos metodo ir pooperacinių komplikacijų dažnio. Pacienčių, operuotų vienu etapu, tarpe komplikacijos nustatytos 10,42 proc. ($n=5$) atvejų, o paruošiamosios operacijos metodu 7,14 proc. ($n=2$) atvejų. Lyginant mūsų tyrimo ir literatūros duomenis, skiriasi komplikacijų priežastys, tačiau jų dažnis neviršija aprašomų ribų. Dažniausiai nustatomos komplikacijos po vienmomenčių rekonstrukcijų yra pooperacinis kraujavimas ir odos lopo nekrozė, mūsų atveju – implanto infekcija [74,62]. Publikacijose dažniau minimos pooperacinės komplikacijos po paruošiamosios operacijos etapo – infekcija ir riebalų nekrozė, mūsų tyrime šių komplikacijų nestebėjome [75]. Nenustatyta statistiškai reikšmingo ryšio ($p = 0,74$) tarp pooperacinių komplikacijų dažnio ir tiriamųjų amžiaus. Literatūros duomenimis, amžius taip pat nėra prognostinis faktorius pooperacinei komplikacijai [76, 77,78]. Pastebėta, jog vienu etapu operuotoms pacientėms, kurioms nustatyta antro laipsnio krūtų ptozė, statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė pooperacinės komplikacijos, nei pacientėms be krūtų ptozės ($p = 0,038$).

Esminis šio tyrimo trūkumas buvo pasirinktas retrospektyvinės apžvalgos metodas - pacientės pagal gydymo metodą buvo grupuojamos ne atsitiktiniu būdu, o pagal operuojančio chirurgo pasirinkimą. Svarbu pažymėti, jog analizuotas operacijas atliko ne vienas chirurgas, todėl rezultatų priklausomybės nuo individualių veiksnių pavyko išvengti. Mūsų tyrimo imtis gali atrodyti sąlyginai nedidelė, tačiau panašių literatūroje publikuojamų tyrimų imtys, galimai dėl paruošiamosios operacijos metodikos naujumo ir tiriamųjų grupės specifiškumo, nėra ženkliai didesnės [62, 68].

9. IŠVADOS

1. 2018 – 2023 m. VUL SK Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos centre pacienčių, kurioms dėl paveldimų genetinių mutacijų atliktos profilaktinės mastektomijos, amžiaus vidurkis 43,8 ($\pm 9,2$) metai. Dažniausiai nustatyta *BRCA1* (72,62 proc.) genetinė mutacija, *BRCA2* ir *CHECK2* mutacijos nustatytos atitinkamai 25 proc. ir 2,38 proc. atvejų
2. Tiriamuoju laikotarpiu profilaktinė mastektomija vienu etapu atlikta 63,16 proc. atvejų, o dviem etapais 36,84 proc. pacienčių. Chirurginio metodo pasirinkimą lėmė tiriamųjų krūtų ptozė ir atstumas nuo jungo duobės iki SAK.
3. Taikant paruošiamosios operacijos metodą, laikas tarp konsultacijos ir profilaktinės mastektomijos etapo - dvigubai ilgesnis, tačiau tai neturėjo reikšmės onkologiniam saugumui.
4. Pooperacinės komplikacijos nepriklausė nuo tiriamųjų amžiaus ir chirurginio metodo pasirinkimo. Nustatytas reikšmingai didesnis komplikacijų dažnis vienu etapu operuojant didesnės krūtų ptozės pacientės.

10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Autoriaus nuomone, ši studija yra svarbi, nes literatūroje iki šiol nėra vertintas ir apibrėžtas paruošiamųjų operacijų onkologinis saugumas. Nors šio tyrimo metu nustatytų pooperacinių vėžio atvejų skaičius abiejuose grupėse yra mažas, jo užteko paruošiamosios operacijos metodo onkologiniam saugumui pagrįsti.

Remiantis šios analizės duomenimis galima teigti, kad kiekvieno atvejo metu reikia individualiai vertinti situaciją: operacijos metodą (vieno etapo, dviejų etapų) ir galimų komplikacijų riziką. Jei pacientei nustatyta antro arba trečio laipsnio krūtų ptozė – saugesnis sprendimas yra taikyti paruošiamosios operacijos metodą.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
2. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012;82(2):105-114. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01859.x
3. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer.* 1996;77(11):2318-2324. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2318::AID-CNCR21>3.0.CO;2-Z
4. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291-1299. doi:10.1093/annonc/mdv022
5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2003 Sep;73(3):709]. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-1130. doi:10.1086/375033
6. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
7. Sheikh A, Hussain SA, Ghori Q, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(6):2177-2185. doi:10.7314/apjcp.2015.16.6.2177
8. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5887-5892. doi:10.1200/JCO.2008.19.9430
9. 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
10. Heimes AS, Stewen K, Hasenburg A. Psychosocial Aspects of Immediate versus Delayed Breast Reconstruction. *Breast Care (Basel).* 2017;12(6):374-377. doi:10.1159/000485234
11. Didier F, Radice D, Gandini S, et al. Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality?. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118(3):623-633. doi:10.1007/s10549-008-0238-4
12. Endara M, Chen D, Verma K, Nahabedian MY, Spear SL. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(5):1043-1054. doi:10.1097/PRS.0b013e3182a48b8a
13. Chirappapha P, Petit JY, Rietjens M, et al. Nipple sparing mastectomy: does breast morphological factor related to necrotic complications?. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014;2(1):e99. Published 2014 Feb 7. doi:10.1097/GOX.0000000000000038
14. Ivanauskiene R, Gedminaitė J, Juozaitytė E, Vanagas G, Simoliuniene R, Padaiga Z. Survival of women with breast cancer in Kaunas Region, Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2012;48(5):272-276.
15. Stankevič A, Zinkevičiūtė E, Steponavičienė L, Obžigailov E, Kalvaitis R. Vežys Lietuvoje 2017 metais. Nacionalinis vėžio institutas. Vėžio registras. Vilnius, 2023.
16. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:747318. doi:10.1155/2013/747318
17. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23(2):276-292. doi:10.1200/JCO.2005.10.042
18. Elsakov P, Kurtinaitis J, Ostapenko V. Clinical outcome of hereditary breast cancer in the lithuanian population. *Hered Cancer Clin Pract.* 2005;3(2):77-79. Published 2005 Apr 15. doi:10.1186/1897-4287-3-2-77
19. Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1753-1760. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0531
20. Yoshio Miki et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science* 266,66-71(1994). DOI:10.1126/science.7545954
21. Yann Joly & Patricia N. Tonin (2014) Social, ethical and legal considerations raised by the discovery and patenting of the BRCA1 and BRCA2 genes, *New Genetics and Society*, 33:2, 167-180, DOI: 10.1080/14636778.2014.914849
22. Narod SA. Which Genes for Hereditary Breast Cancer?. *N Engl J Med.* 2021;384(5):471-473. doi:10.1056/NEJMe2035083
23. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer.* 2000; 83:1301-8.
24. Fayanju OM, Stoll CR, 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
25. John EM, Miron A, Gong G, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA.* 2007;298(24):2869-2876. doi:10.1001/jama.298.24.2869

26. Isabelle Bedrosian et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline. *JCO* 42, 584-604(2024). DOI:10.1200/JCO.23.02225
27. Gudavičienė, D. et al. 2015. Krūties vėžys Lietuvoje. *Acta medica Lituanica*. 22, 3 (Dec. 2015), 150–160. DOI:https://doi.org/10.6001/actamedica.v22i3.3198.
28. Kotsopoulos J. BRCA Mutations and Breast Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2018;10(12):524. Published 2018 Dec 19. doi:10.3390/cancers10120524
29. 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
30. Guiliano AE, Boolbol S, Degnim A, et al.: Society of surgical oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2425–2427.
31. Tuttle, T.M., Abbott, A., Arrington, A. et al. The Increasing Use of Prophylactic Mastectomy in the Prevention of Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* 12, 16–21 (2010). https://doi.org/10.1007/s11912-009-0070-y
32. Jatoi I, Kemp Z. Risk-Reducing Mastectomy. *JAMA*. 2021;325(17):1781-1782. doi:10.1001/jama.2020.22414
33. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, et al. Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1703-1713. doi:10.1200/JCO.22.01239
34. Fayanju OM, Stoll CR, 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
35. 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 [published correction appears in *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168]. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103-v110. doi:10.1093/annonc/mdw327
36. Alberta Health Services. Breast reconstruction following prophylactic or therapeutic mastectomy for breast cancer. February 2017. Accessed 22 February 2017.
37. Mureau M.A.M., Breast Reconstruction Guideline Working Group. Dutch breast reconstruction guideline. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS*, 2018; 71(3): 290–304.
38. Chagpar AB. Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Considerations. *The American Surgeon*™. 2004;70(5):425-432. doi:10.1177/000313480407000510
39. Jabor MA, Shayani P, Collins Jr DR, Karas T, Cohen BE. Nipple-areola reconstruction: satisfaction and clinical determinants. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:457e63
40. Toth, Bryant A. M.D.; Lappert, Patrick M.D.. Modified Skin Incisions for Mastectomy: The Need for Plastic Surgical Input in Preoperative Planning. *Plastic and Reconstructive Surgery* 87(6):p 1048-1053, June 1991.
41. Hudson DA, Skoll PJ. Single-stage, autologous breast restoration. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 1161–71; discussion, 1172–73.
42. 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;340:77-84. 10.1056/NEJM199901143400201
43. Chirappapha, Prakasit MD*†; Petit, Jean-Yves MD*; Rietjens, Mario MD*; De Lorenzi, Francesca MD, PhD*; Garusi, Cristina MD*; Martella, Stefano MD*; Barbieri, Benedetta MD*; Gottardi, Alessandra MD*; Andrea, Manconi MD*; Giuseppe, Lomeo MD*; Hamza, Alaa MD*; Lohsiriwat, Visnu MD*. Nipple Sparing Mastectomy: Does Breast Morphological Factor Related to Necrotic Complications?. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* 2(1):p e99, January 2014. | DOI: 10.1097/GOX.0000000000000038
44. Lai HW, Lee YY, Chen ST, et al. Nipple-areolar complex (NAC) or skin flap ischemia necrosis post nipple-sparing mastectomy (NSM)-analysis of clinicopathologic factors and breast magnetic resonance imaging (MRI) features. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):23. Published 2023 Jan 25. doi:10.1186/s12957-023-02898-x
45. Endara M, Chen D, Verma K, et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1043-54.
46. Toesca, Antonio MD; Peradze, Nickolas MD; Galimberti, Viviana MD; Manconi, Andrea MD; Intra, Mattia MD; Gentilini, Oreste MD; Sances, Daniele MD; Negri, Debora RN; Veronesi, Giulia MD; Rietjens, Mario MD; Zurrada, Stefano MD; Luini, Alberto MD; Veronesi, Umberto MD; Veronesi, Paolo MD. Robotic Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction With Implant: First Report of Surgical Technique. *Annals of Surgery* 266(2):p e28-e30, August 2017. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000001397
47. Toesca A, Peradze N, Manconi A, Galimberti V, Intra M, Colleoni M, et al. Robotic nipple-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer: Feasibility and safety study. *Breast*. 2017;31:51–56. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.009.
48. Lai HW, Chen ST, Mok CW, Lin YJ, Wu HK, Lin SL, et al. Robotic versus conventional nipple sparing mastectomy and immediate gel implant breast reconstruction in the management of breast cancer- A case control comparison study with analysis of clinical outcome, medical cost, and patient-reported cosmetic results. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(8):1514–1525. doi: 10.1016/j.bjps.2020.02.021.
49. Lee, C.N.H.; Pignone, M.P.; Deal, A.M.; Blizard, L.; Hunt, C.; Huh, R.; Liu, Y.J.; Ubel, P.A. Accuracy of Predictions of Patients with Breast Cancer of Future Well-Being after Immediate Breast Reconstruction. *JAMA Surg*. 2018, 153, e176112.

50. Yoon AP, Qi J, Brown DL, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. *Breast*. 2018;37:72-79. doi:10.1016/j.breast.2017.10.009
51. Matar DY, Wu M, Haug V, Orgill DP, Panayi AC. Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Nov;75(11):4085–95.
52. Kuhlefelt C, Repo JP, Jahkola T, Kauhanen S, Homsy P. Immediate versus delayed breast reconstruction: Long-term follow-up on health-related quality of life and satisfaction with breasts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;88:478-486. doi:10.1016/j.bjps.2023.11.028
53. Beugels, Jop MD*; Kool, Melissa MD†; Hoekstra, Lisette T. PhD*; Heuts, Esther M. PhD†; Tuinder, Stephania M. H. PhD*; van der Hulst, Rene R. W. J. PhD*; Piatkowski, Andrzej PhD*. Quality of Life of Patients After Immediate or Delayed Autologous Breast Reconstruction: A Multicenter Study. *Annals of Plastic Surgery* 81(5):p 523-527, November 2018. | DOI: 10.1097/SAP.0000000000001618
54. Cemal Y., Albornoz C. R., Disa J. J., et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Part 2. the influence of changing mastectomy patterns on reconstructive rate and method. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;131(3) doi: 10.1097/PRS.0b013e31827cf576.
55. Scuderi N., Alfano C., Campus G. V., et al. Multicenter study on breast reconstruction outcome using becker implants. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2011;35(1):66–72. doi: 10.1007/s00266-010-9559-x.
56. Ostapenko E, Nixdorf L, Devyatko Y, Exner R, Wimmer K, Fitzal F. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systemic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(1):126-136. doi:10.1245/s10434-022-12567-0
57. Le NK, Persing S, Dinis J, et al. A comparison of BREAST-Q scores between prepectoral and subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148:708e–e714. doi: 10.1097/PRS.00000000000008410.
58. Tachi M, Yamada A. Choice of flaps for breast reconstruction. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(5):289-297. doi:10.1007/s10147-005-0527-4
59. Didier F, Radice D, Gandini S, et al. Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118:623–633.
60. Rusby JE, Gui GP. Nipple-sparing mastectomy in women with large or ptotic breasts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e754–e755.
61. Alperovich M, Tanna N, Samra F, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with a history of reduction mammoplasty or mastopexy: How safe is it? *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:962–967.
62. Gunnarsson, Gudjon L. M.D.; Bille, Camilla M.D., Ph.D.; Reitsma, Laurens C. M.D.; Wamberg, Peter M.D.; Thomsen, Jørn Bo M.D., Ph.D.. Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Reconstruction of the Large and Ptotic Breast: Is Preshaping of the Challenging Breast a Key to Success?. *Plastic and Reconstructive Surgery* 140(3):p 449-454, September 2017. | DOI: 10.1097/PRS.00000000000003621
63. Culver JO, Comeaux JG, Lee JE, et al. Risk-reducing mastectomy decisions among women with mutations in high- and moderate- penetrance breast cancer susceptibility genes. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(10):e2031. doi:10.1002/mgg3.2031
64. Metcalfe, K., Eisen, A., Senter, L. et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 121, 15–21 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0446-1>
65. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J*. 2010;1(3):397-412. doi:10.1007/s13167-010-0037-y
66. Slauzgalvytė G. Paveldimo krūties vėžio dažnio, fenotipo ir eigos analizė.
67. Rudaitis. (2014). BRCA1/2 mutation spectrum and its prognostic significance for progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer. *Vilniaus universitetas*.
68. Barnes LL, Foster R, Mukhtar RA, et al. Expanding Candidacy for Nipple-sparing Mastectomy in Women with Large or Ptotic Breasts: Staged Reconstruction Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023;11(1):e4767. Published 2023 Jan 25. doi:10.1097/GOX.0000000000004767
69. Duet M, Pestana I A (July 24, 2023) Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy in the Ptotic and Non-Ptotic Breast with Staged-Immediate Reconstruction Timing and Pre-Pectoral, Direct-to-Implant Technique. *Cureus* 15(7): e42363. doi:10.7759/cureus.42363
70. Davies, K., Allan, L., Roblin, P., Ross, D., & Farhadi, J. (2011, February). Factors affecting post-operative complications following skin sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *The Breast*, 20(1), 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.06.006>
71. Jordan D Frey, Mihye Choi, Optimizing Aesthetic Outcomes in Breast Reconstruction After Nipple-Sparing Mastectomy, *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 40, Issue Supplement_2, December 2020, Pages S13–S21, <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa139>
72. Alperovich M, Tanna N, Samra F, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with a history of reduction mammoplasty or mastopexy: How safe is it? *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:962–967.

73. Barnes, Laura L. MD*; Foster, Rob MD*; Mukhtar, Rita A. MD†; Esserman, Laura J. MD, MBA†; Ewing, Cheryl MD†; Alvarado, Michael MD†; Wong, Jasmine MD†; Piper, Merisa MD*. Expanding Candidacy for Nipple-sparing Mastectomy in Women with Large or Ptotic Breasts: Staged Reconstruction Outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open* 11(1):p e4767, January 2023. | DOI: 10.1097/GOX.0000000000004767
74. Matar DY, Wu M, Haug V, Orgill DP, Panayi AC. Surgical complications in immediate and delayed breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75(11):4085-4095. doi:10.1016/j.bjps.2022.08.029
75. Lewin R, Göransson M, Elander A, Thorarinsson A, Lundberg J, Lidén M. Risk factors for complications after breast reduction surgery. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(1):10-14. doi:10.3109/2000656X.2013.791625
76. Mrad MA, Al Qurashi AA, Shah Mardan QNM, et al. Predictors of Complications after Breast Reconstruction Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(12):e4693. Published 2022 Dec 13. doi:10.1097/GOX.0000000000004693
77. Santosa KB, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Pusic AL, Wilkins EG. Effect of Patient Age on Outcomes in Breast Reconstruction: Results from a Multicenter Prospective Study. *J Am Coll Surg.* 2016;223(6):745-754. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.09.003
78. Mary B. Barton, Carmen N. West, In-Lu A. Liu, Emily L. Harris, Sharon J. Rolnick, Joann G. Elmore, Lisa J. Herrinton, Sarah M. Greene, Larissa Nekhlyudov, Suzanne W. Fletcher, Ann M. Geiger, Complications Following Bilateral Prophylactic Mastectomy, *JNCI Monographs*, Volume 2005, Issue 35, 2005, Pages 61–66, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi039>