



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo
wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania
na nowotwór piersi**
Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: OT.430.1.2018

Data ukończenia: 18. lipiec 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ADH	atypowa hiperplazja przewodowa (ang. <i>atypical ductal hyperplasia</i>)
AGCA	ang. <i>Australian Government Cancer Australia</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i>
ALH	atypowa hiperplazja zrazikowa (ang. <i>atypical lobular hyperplasia</i>)
AMSTAR	ang. <i>A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
ATM	gen zmutowany w ataksji-teleangiektazji (ang. <i>ataxia telangiectasia mutated</i>)
BCS	zabieg oszczędzający pierś (ang. <i>breast-conserving surgery</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BRIP1	gen kodujący helikazę RNA zależną od ATP (ang. <i>BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1</i>)
BRRM	obustronna profilaktyczna / redukująca ryzyko mastektomia (ang. <i>bilateral risk-reducing mastectomy</i>)
BRRSO	obustronne profilaktyczne / redukujące ryzyko usunięcie jajników i jajowodów (ang. <i>bilateral risk-reducing salphingo-oophorectomy</i>)
Ca125	antygen nowotworowy Ca125 (ang. <i>cancer antigen 125</i>)
CBCG	ang. <i>The Cochrane Breast Cancer Specialized Register</i>
CDH1	gen kodujący białko kadherynę-1 (ang. <i>cadherin-1</i>)
CHEK2	gen kodujący białko CHEK2 (ang. <i>checkpoint kinase 2</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRRM	kontralateralna profilaktyczna / redukująca ryzyko mastektomia (ang. <i>contralateral risk-reducing mastectomy</i>)
DCIS	rak przewodowy <i>in situ</i> (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
EBRO	nid. <i>Evidence-based Richtlijnontwikkeling</i>
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPCAM	antygen adhezyjny komórek nabłonkowych (ang. <i>epithelial cell adhesion molecule</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
geny BRCA	geny, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika (ang. <i>BRCA1/2</i>)
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GUM	Gdański Uniwersytet Medyczny
HER	gen kodujący receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal receptor</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
ICTRP	ang. <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 Ustawy o świadczeniach)
LCIS	rak zrazikowy <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MLH1	gen podatności na niepolipowatego raka jelita grubego (ang. <i>mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)</i>)
MMG	badanie mammograficzne (ang. <i>mammography</i>)
MRI / MR	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)

MSH2	gen kodujący białko MSH2 (ang. <i>MutS protein Homolog 2</i>)
MSH6	gen kodujący białko MSH6 (ang. <i>MutS Homolog 6</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba osób w grupie
NBN	gen odpowiadający za produkcję białka nibryny (ang. <i>nibrine</i>)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
nd	nie dotyczy
NF1	gen kodujący neurofibrominę 1 (ang. <i>neurofibromin 1</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPZChN	Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych
NSM	mastektomia oszczędzająca brodawkę (ang. <i>nipple-sparing mastectomy</i>)
NVPC	ang. <i>Netherlands Society for Plastic and Reconstructive Surgery</i> (nid. <i>Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PALB2	gen kodujący białko oddziałujące z BRCA2 (ang. <i>partner and localizer of BRCA2</i>)
PMS2	gen podatności na niepolipowatego raka jelita grubego (ang. <i>PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)</i>)
PR	gen kodujący receptor progesteronowy (ang. <i>progesterone receptor</i>)
PTEN	gen supresorowy PTEN zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 (ang. <i>phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAD	gen kodujący homolog białka bakteryjnego RecA (ang. <i>RAD50 homolog (S. cerevisiae)</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Rozporządzenie MZ ws. raportu	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r., poz. 1849)
RRM	mastektomia profilaktyczna / redukująca ryzyko (ang. <i>risk-reducing mastectomy</i>)
RRSO	profilaktyczne / redukujące ryzyko usunięcie jajników i jajowodów (ang. <i>risk-reducing salphingo-oophorectomy</i>)
RTICC	hiszp. <i>Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer</i>
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (hiszp. <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>)
SERM	selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. <i>selective estrogen receptor modulators</i>)
SSM	mastektomia oszczędzająca skórę (ang. <i>skin-sparing mastectomy</i>)
STK11	gen kodujący białko kinazę treoninowo-serynową (ang. <i>serine/threonine kinase 11</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
TP53	gen kodujący białko p53 (ang. <i>tumour protein 53</i>)
ULAKBIM	ang. <i>National Academic Network and Information Centre</i> (turk. <i>Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi</i>)
UM	mastektomia jednostronna (ang. <i>unilateral mastectomy</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne (ang. <i>ultrasonography</i>)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Podsumowanie	9
3. Przedmiot i historia zlecenia	21
4. Problem decyzyjny	22
4.1. Problem zdrowotny.....	22
4.2. Oceniana technologia medyczna	28
4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	28
4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	29
4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	29
4.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	29
4.2.3.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia	30
4.2.3.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli	30
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	31
4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	31
4.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	52
4.3.3. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	56
4.3.3.1. Komparatory dla profilaktycznej mastektomii	56
4.3.3.2. Komparatory dla rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii	62
4.3.4. Opis wybranych technologii alternatywnych	62
4.4. Opis metodyki dot. profilaktycznej mastektomii	66
4.5. Opis metodyki dot. rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii	67
4.6. Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu	68
4.6.1. Opis przeglądu systematycznego <i>Carbine 2018</i>	71
4.6.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – <i>Carbine 2018</i>	72
4.6.2.1. BRRM.....	72
4.6.2.2. CRRM	80
4.6.2.3. BRRM/CRRM.....	88
4.6.3. Opis przeglądu systematycznego <i>Aygin 2018</i>	93
4.6.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – <i>Aygin 2018</i>	94
4.6.1. Opis przeglądu systematycznego <i>Ludwig 2016</i>	94
4.6.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – <i>Ludwig 2016</i>	95
4.7. Opis badań pierwotnych włączonych do przeglądu	96
4.7.1. Badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii 96	
4.7.1.1. Badanie <i>Jakub 2017</i>	97
4.7.1.2. Badanie <i>Roberts 2016</i>	97
4.7.2. Badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii.....	99
4.7.2.1. Badanie <i>Casella 2018</i>	103
4.7.2.2. Badanie <i>Elmi 2018</i>	103

4.7.2.3.	Badanie <i>Head 2017</i>	105
4.7.2.4.	Badanie <i>Moberg 2018</i>	106
4.7.2.5.	Badanie <i>Nurudeen 2017</i>	107
4.7.2.6.	Badanie <i>Yoshimura 2018</i>	108
4.7.2.7.	Badanie <i>van Verchuen 2014</i>	109
5.	Analiza ekonomiczna	112
6.	Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	113
6.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	113
6.2.	Opinia Prezesa NFZ	118
6.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	118
7.	Ocena realizacji świadczenia profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi.....	120
8.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	123
8.1.	Opinie ekspertów klinicznych	123
8.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	124
9.	Piśmiennictwo	125
10.	Załączniki – badania wtórne	128
10.1.	Strategie wyszukiwania przeglądów systematycznych dot. profilaktycznej mastektomii	128
10.2.	Strategie wyszukiwania przeglądów systematycznych dotyczących rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii	129
10.3.	Diagram selekcji badań wtórnych dot. profilaktycznej mastektomii	135
10.4.	Diagram selekcji badań wtórnych dotyczących rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii	136
11.	Załączniki – badania pierwotne.....	137
11.1.	Strategie wyszukiwania badań pierwotnych dot. profilaktycznej mastektomii	137
11.2.	Strategie wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii	140
11.3.	Diagram selekcji badań pierwotnych dot. profilaktycznej mastektomii	147
11.4.	Diagram selekcji badań pierwotnych dot. rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii	148

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

06.02.2018 r., IK.1217338.KoM

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego:

Interwencja:

85.411 Mastektomia – inne

85.412 Mastektomia całkowita

85.421 Obustronne proste odjęcie piersi

85.422 Obustronne całkowite odjęcie piersi

Jednostronna całkowita rekonstrukcja piersi

Obustronna całkowita rekonstrukcja piersi

Populacja:

Kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi:

- 1) Potwierdzona mutacja BRCA 1/2 (ICD-10: Z15.01) lub
- 2) Obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) (ICD-10: Z15.01) lub
- 3) Krewnie I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi (ICD-10: Z15.01) lub
- 4) Choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego

- ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski – Konsultant Krajowy w dziedzinie Chirurgii Onkologicznej

Prof. dr hab. med. Zbigniew Kojs – Konsultant Krajowy w dziedzinie Ginekologii Onkologicznej

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

nd

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dnia 6 lutego 2018 r. pismem znak IK.1217338.KoM (data pisma 06.02.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Wraz ze zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ). Jednocześnie wskazano termin realizacji zlecenia: 270 dni od daty otrzymania zlecenia.

Pismem z dnia 21.05.2018 r. znak WS.430.2.2018.KB Agencja zaproponowała nowy termin oceny przedmiotowego zlecenia: 30.07.2018 r. z jednoczesną zmianą harmonogramu realizacji wybranych pozostałych zleceń. Pismem z dnia 22.05.2018 r. znak IK:1339793.JCM MZ zaakceptowało propozycję zmiany terminu.

Agencja, działając na podstawie art. 31 c ust. 3 pkt. 2, wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych wraz z podaniem metodologii tych oszacowań oraz o przekazanie innych danych na potrzeby realizacji zlecenia.

W toku prac wystąpiono także do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie opinii, w tym do konsultantów krajowych z odpowiednich dziedzin medycyny, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt. 1.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, **do grupy bardzo wysokiego ryzyka zachorowania** na raka piersi / jajnika (ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą: osoby z potwierdzoną mutacją genów BRCA1/2 lub z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. ≥ 3 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia (łącznie z probantką) lub z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. krewnie I. stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi i jajnika.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, **do grupy wysokiego ryzyka zachorowania** na raka piersi / jajnika (4-10 krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą: osoby bez potwierdzenia mutacji BRCA1 lub obciążającym wywiadem rodzinnym: 2 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką).

Nieprawidłowości o charakterze zaburzeń rozrostowych w obrębie piersi dotyczą nabłonka przewodów lub zrazików i w obu umiejscowieniach obejmują zmiany o typie łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji, raka *in situ* lub raka naciekającego.

Wśród raków przedinwazyjnych wyróżniamy: rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS) oraz neoplazję zrazikową, która tworzy osobną kategorię zmian wewnątrzprzewodowych. Wyróżnia się w niej zmiany określane jako zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa oraz rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS).

Do atypowych zmian proliferacyjnych zaliczamy: atypową hiperplazję przewodową (ang. *atypical ductal hyperplasia*, ADH), atypową hiperplazję zrazikową (ang. *atypical lobular hyperplasia*, ALH) oraz raka zrazikowego *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS).

Zabiegiem stosowanym m.in. w ramach profilaktyki wystąpienia nowotworu piersi jest mastektomia podskórna. Jest to forma amputacji prostej piersi i polega na usunięciu tkanki gruczołowej z pozostawieniem skóry, otoczki brodawkowej i samej brodawki. Jest zabiegiem przygotowującym do rekonstrukcji piersi.

U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi. Należą do nich, m.in.: czynniki genetyczne, choroby proliferacyjne czy też, wcześniejszy rak jednej piersi.

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, w tym w Polsce. W 2013 roku zarejestrowano w Polsce ponad 17 tysięcy nowych zachorowań na raka piersi (współczynnik zachorowalności:

44,9/100 000, w tym 144 przypadki wśród mężczyzn) oraz 5881 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności: 15,3/100 000).

Około 7% przypadków raka piersi jest związana z predyspozycjami genetycznymi, głównie z mutacjami genu BRCA1/2. Uważa się, że więcej niż 90% dziedzicznych przypadków raka piersi ma związek z tymi mutacjami.

Ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet z wadliwym genem BRCA1 wynosi 50-80%, a w przypadku genu BRCA2 30-60%. Dodatkowo w tej grupie kobiet często dochodzi do zachorowania na obustronny raka piersi. W przypadku nosicielek mutacji BRCA1/2, które już zachorowały na raka piersi prawdopodobieństwo rozwoju raka drugiej (kontralateralnej) piersi sięga 40%.

Ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka piersi wśród osób z chorobą Crowdenów (mutacja genu PTEN) wynosi 67-85%, a wśród osób z dziedzicznym rozlanym rakiem żołądka (mutacja genu CDH1) wynosi 23-68%.

U kobiet, u których wykryto atypową hiperplazję nabłonkową, stwierdza się około 4-5 krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi w porównaniu z kobietami bez żadnych zmian w gruczole mlekowym. U kobiet z hiperplazją nabłonkową w piersi, których krewna pierwszego stopnia chorowała na raka piersi, ryzyko jest 9-krotnie większe niż u kobiet bez zmian w piersi i zachorowań na raka piersi w rodzinie. U kobiet z innymi palpacyjnie wyczuwalnymi łagodnymi zmianami w piersi ryzyko zachorowania jest około 1,5-3 krotnie większe niż u kobiet bez tych objawów.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 11 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii: 3 wytyczne amerykańskie z 2018 roku – *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN_1, NCCN_2 oraz rekomendacja NCCN_3 będąca uzupełnieniem NCCN_2), 1 wytyczne kanadyjskie z 2017 roku – *Alberta Health Service* (AHS), 1 wytyczne holenderskie z 2017 roku *Netherlands Society for Plastic and Reconstructive Surgery* (NVPC), 1 wytyczne kanadyjskie z 2017 roku (*Wright 2017*), 1 wytyczne europejskie z 2016 roku – *European Society for Medical Oncology* (ESMO), 1 wytyczne hiszpańskie z 2015 roku – *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM), 1 wytyczne australijskie z 2014 roku – *Australian Government Cancer Australia* (AGCA), 1 wytyczne polskie z 2013 roku, zaktualizowane w 2014 roku – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK oraz 1 wytyczne brytyjskie z 2013 roku, częściowo zaktualizowane w 2017 roku – *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Należy mieć na uwadze, że przez wzgląd na specyfikę problemu decyzyjnego, przedstawiono jedynie te informacje z wytycznych, które dotyczą kobiet oraz nowotoworu piersi.

W wytycznych klinicznych dotyczących m.in. postępowania z pacjentkami o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi, wskazano, że obejmuje ono takie interwencje jak:

• modyfikacja stylu życia:

- ✓ jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka - ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania (NCCN_2),
- ✓ u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania (NCCN_2),
- ✓ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania (NCCN_2),
- ✓ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania (NCCN_2),
- ✓ u nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (ESMO),
- ✓ u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka piersi (NICE),

• obserwacja:

- ✓ u nosicielek mutacji genu BRCA (NCCN_1, SEOM),

- ✓ u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (PTOK),
- ✓ dla osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, bez raka piersi / z rakiem piersi, w wywiadzie (NICE),
- ✓ dla osób obciążonych rodzinnym występowaniem tego raka (NICE),
- ✓ u nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (ESMO),
- ✓ u kobiet, u których nie zidentyfikowano mutacji genu BRCA, ale u których w wywiadzie rodzinnym występował rak piersi (SEOM),
- ✓ u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika (PTOK),
- ✓ osoby z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, bez raka piersi w wywiadzie (NICE),
- ✓ osoby z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, z rakiem piersi w wywiadzie oraz wywiadzie rodzinnym (NICE),
- **profilaktyka lekami redukującymi ryzyko wystąpienia raka piersi:**
 - ✓ w wieku przedmenopauzalnym: udział w badaniu klinicznym lub podawanie tamoksyfenu; w wieku pomenopauzalnym: udział w badaniu klinicznym lub podawanie tamoksyfenu lub raloksyfen lub inhibitor aromatazy (tj. anastrozol, czy też eksemestan):
 - ❖ jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka - ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥ 10 lat, to jeśli po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania (NCCN_2),
 - ✓ u kobiet, które mają $\geq 20\%$ ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania życia, opierając się na wystąpieniu raka zrazikowego *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) lub atypowej hiperplazji przewodowej / zrazikowej (ang. atypical ductal / lobular hyperplasia, ADH / ALH) w wywiadzie, rozważyć strategię redukcji ryzyka opisane w dokumencie NCCN_2 (NCCN_3),
 - ✓ udział w badaniu klinicznym lub tamoksyfen u nosicielek mutacji genu BRCA w wieku przedmenopauzalnym (NCCN_1),
 - ✓ udział w badaniu klinicznym lub tamoksyfen lub raloksyfen lub inhibitor aromatazy, tj. anastrozol, czy też eksemestan u nosicielek mutacji genu BRCA w wieku pomenopauzalnym (NCCN_1),
 - ✓ rozważenie tamoksyfenu wśród nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (ESMO),
 - ✓ terapia adjuwantowa tamoksyfenem redukuje ryzyko wystąpienia kontralateralnego raka piersi u nosicielek mutacji w genach BRCA (SEOM),
 - ✓ tamoksyfen i raloksyfen mogą być rozważone u kobiet powyżej 35 r.ż., u których nie zidentyfikowano mutacji genu BRCA, ale u których w wywiadzie rodzinnym występował rak (SEOM),
 - ✓ terapia selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego, tj.: tamoksyfen, raloksyfen – u kobiet powyżej 35 r.ż. z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika (PTOK),
 - ✓ u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka piersi, w wieku przedmenopauzalnym tamoksyfenu (NICE),
 - ✓ u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka piersi, w wieku pomenopauzalnym anastrozol – ewentualnie tamoksyfen lub raloksyfen (NICE),

• zabiegi chirurgiczne redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi:

- ✓ profilaktyczna mastektomia, profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów:
 - ❖ jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka - ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥ 10 lat, to jeśli po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania (NCCN_2),
- ✓ u kobiet, które mają $\geq 20\%$ ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania życia, opierając się na wystąpieniu raka zrazikowego *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) lub atypowej hiperplazji przewodowej / zrazikowej (ang. atypical ductal / lobular hyperplasia, ADH / ALH) w wywiadzie, rozważyć strategie redukcji ryzyka opisane w dokumencie NCCN_2 (NCCN_3),
- ✓ profilaktyczna mastektomia u nosicielek mutacji genu BRCA (NCCN_1),
- ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia jest najbardziej skuteczną metodą redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wśród nosicielek mutacji genów BRCA1/2 (ESMO),
- ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia u zdrowych nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (SEOM),
- ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia piersi u nosicielek mutacji genu BRCA1/2 (Wright 2017),
- ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia, która może być rozważona u pacjentek z niewystarczającą liczbą argumentów za lub przeciw jej wykonaniu, które znajdują się we wczesnym stadium raka piersi i są nosicielkami mutacji genu CHEK2, PTEN, p53, PALB2 lub CDH1 (Wright 2017),
- ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2, u pacjentek z wcześniejszą diagnozą raka piersi (ESMO),
- ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u młodych pacjentek, z nowozdiagnozowanym rakiem piersi (SEOM),
- ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u kobiet, zwłaszcza młodych (<50 r.ż.), z rakiem piersi i obecnością mutacji genu BRCA1/2 (AGCA),
- ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi, niebędących nosicielkami mutacji genu BRCA, ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, ewentualnie również jajników (AGCA),
- ✓ profilaktyczna amputacja piersi drugiej u nosicielek mutacji genu BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym raka piersi (np. rak piersi przed 40 r.ż.) w przypadku naciekającego raka piersi w piersi pierwszej (PTOK),
- ✓ profilaktyczna amputacja piersi u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika w wieku 40-50 lat (PTOK),
- ✓ obustronne usunięcie przydatków u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika w wieku 35-40 lat (PTOK),

- ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia u kobiet bez raka piersi w wywiadzie, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE),
- ✓ profilaktyczne usunięcie jajników u kobiet bez raka piersi, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE),
- ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE),
- ✓ profilaktyczne usunięcie jajników u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE).

Zakres obserwacji w powyżej opisanych grupach obejmuje różny zakres zalecanych czynności / badań, zależny m.in. od wieku pacjentki, obecności konkretnej mutacji genowej. Są to, np.:

- samokontrola piersi,
- kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy,
- badania przesiewowe:
 - ✓ 25-29 lat – MRI z kontrastem raz na rok lub MMG gdy brak MR, 30-75 lat – MMG/rok, >75 lat – indywidualnie (NCCN_1),
 - ✓ MMG/rok z rozważeniem tomosyntezy rozpoczęta nie wcześniej niż od 30 r.ż. + rozważenie MRI/rok rozpoczęte nie wcześniej niż od 25 r.ż. (NCCN_3),
 - ✓ co 6 miesięcy: <30 r.ż. MR lub MMG gdy niejednoznaczny wynik MR, >30 r.ż. MRI na przemian z MMG. Ewentualnie raz na 12 miesięcy badanie usg (PTOK),
 - ✓ u nosicielek mutacji genu BRCA w wieku: 25-70 lat, MR raz na rok oraz od 30-35 do 70 lat, MMG raz na rok; u kobiet z rodzinnym rakiem piersi w wywiadzie w wieku: 40-70 lat (lub w wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania na raka piersi w rodzinie), MMG raz na rok oraz ewentualne dodanie MRI od 25 r.ż. (w przypadku gdy ryzyko zachorowania na raka piersi w trakcie trwania życia jest większe niż 20-25 %) (SEOM),
 - ✓ MRI raz na rok od 25 r.ż. + MMG raz na rok od 30 r.ż. oraz badanie usg jako uzupełnienie MMG, gdy MRI nie jest dostępny (ESMO).

W wytycznych dotyczących rekonstrukcji piersi po zabiegach m.in. profilaktycznej mastektomii, wskazano, że:

- dostępnych jest kilka typów rekonstrukcji i nie ma aktualnie wystarczających dowodów naukowych, które pozwalałyby na preferowanie któregoś z nich. Decyzja ta powinna być podjęta przez chirurga oraz pacjentkę, po dokładnym poinformowaniu jej o wszystkich wadach i zaletach każdego z rodzajów rekonstrukcji (AHS),
- u pacjentek po profilaktycznej mastektomii powinno rozważyć się natychmiastową rekonstrukcję piersi (AHS),
- u pacjentek, u których przeprowadzenie natychmiastowej rekonstrukcji piersi nie jest odpowiednie, można przeprowadzić odroczoną rekonstrukcję po ukończeniu wszystkich rekomendowanych terapii adjuwantowych (AHS),
- przy wykonywaniu profilaktycznej mastektomii preferuje się przeprowadzanie natychmiastowej rekonstrukcji piersi (NVPC),
- powinno zaoferować się natychmiastową rekonstrukcję piersi (ESMO),
- wszystkie kobiety rozważające BRRM powinny mieć możliwość przedyskutowania opcji rekonstrukcji piersi (natychmiastowa, opóźniona) z chirurgiem specjalizującym się w onkoplastyce lub mającym odpowiednie umiejętności (NICE).

Dodatkowo, w wytycznych PTOK odniesiono się również do postępowania w przypadku wystąpienia raka zrazikowego *in situ*, który jest atypową zmianą proliferacyjną. W przypadku tym, zaleca się jedynie obserwację pacjenta. Nie mniej jednak, u chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, np. nosicielstwem mutacji BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym raka piersi (np. rak piersi przed 40 r.ż.), należy rozważyć wykonanie obustronnej profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi. Wskazano również, że amputację podskórną wykonuje się, jako przygotowanie do operacji odtwórczej, m.in.: wśród nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Jest to amputacja podskórna o charakterze profilaktycznym w celu zapobiegania wystąpieniu nowotworu piersi, oraz w przypadku obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie *hyperplasia lobularis s. ductalis atypica*, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka.

Wytyczne ESMO wskazują, że nie jest jasne, czy jakikolwiek schemat obserwacji jest konieczny, skuteczny, czy też kosztowo efektywny u osób po zabiegach chirurgicznych redukujących ryzyko wystąpienia raka. Stąd też

obecnie nie ma zalecanego schematu obserwacji pacjentów po operacji redukującej ryzyko wystąpienia raka. Wskazano również, że w przypadku mastektomii oszczędzającej sutki, przy której zostawia się więcej resztkowej tkanki piersiowej, możliwe jest rozważenie kontynuacji corocznej kontroli składającej się z badania MRI lub USG piersi.

Wytyczne NICE wskazały, że nie zaleca się oferowania obserwacji, tj. dla osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, pacjentkom, które przeszły obustronną profilaktyczną mastektomię.

Wytyczne AHS wskazały, że jeżeli chodzi o nadzór onkologiczny, nie ma dowodów naukowych wspierających wykonywanie rutynowej mammografii zrekonstruowanych piersi, stąd też postępowanie takie nie jest zalecane. W przypadku zidentyfikowania podejrzanych zmian w zrekonstruowanej piersi konieczna jest konsultacja chirurgiczna z określeniem dalszego postępowania. Jeżeli chodzi o żywotność implantu, pomimo, że rezonans magnetyczny może wykryć pęknięcie powłoki implantu (ang. *silent implant shell rupture*), nie ma dowodów na to, że skryning radiologiczny bezobjawowych, zrekonstruowanych piersi polepsza stan zdrowia kobiet.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne względem profilaktycznej mastektomii

Zgodnie z przekazaną wraz ze zleceniem Kartą Problemu Zdrowotnego wśród alternatywnych metod profilaktyki raka piersi zostały wymienione samobadanie piersi, badania przesiewowe i tamoksyfen.

W przekazanych opiniach ekspertów interwencjami, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowane świadczenie, jeżeli będzie ono refundowane, są: obserwacja oraz badania obrazowe, tj. mammografia, USG piersi, MRI piersi / intensywny nadzór / chemoprewencja i ścisła obserwacja.

Według wytycznych klinicznych, wśród technologii alternatywnych dla technologii ocenianej wymienione zostały: modyfikacja stylu życia i diety, samobadanie piersi, badania przesiewowe i wzmożony nadzór, leki redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi (tamoksyfen, raloksyfen oraz inhibitory aromatazy – eksemestan i anastrozol) oraz profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów.

W opinii analityków Agencji modyfikacja stylu życia i diety oraz samobadanie piersi nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji, ponieważ mogą być one stosowane przez pacjenta równolegle do innych opcji terapeutycznych a nie zamiast nich.

W ramach chemoprewencji raka piersi, zarówno w opisanych wytycznych praktyki klinicznej, jak i w przekazanych opiniach eksperckich, wymieniono możliwość zastosowania następujących technologii lekowych: tamoksyfen, raloksyfen i inhibitory aromatazy (przy czym wytyczne ograniczają się tylko do eksemestanu i anastrozolu). Ponieważ żaden z inhibitorów aromatazy, ani też tamoksyfen czy raloksyfen nie są refundowane w ramach profilaktyki raka piersi u kobiet bez raka piersi w wywiadzie (u osób zdrowych), nie stanowią one komparatora dla ocenianej interwencji.

Wydaje się, że zastosowanie chemoprewencji wystąpienia kontralateralnego raka piersi u kobiet, które mają już raka jednej piersi w wywiadzie byłoby możliwe, gdyby te kobiety spełniały kryteria refundacyjne do stosowania tamoksyfenu, eksemestanu, letrozolu i anastrozolu w celu leczenia raka piersi. Tak stosowane produkty lecznicze, w leczeniu raka jednej piersi, mogłyby oddziaływać protekcyjnie na ryzyko wystąpienia raka w drugiej, niezajętej przez proces nowotworowy, piersi. Wtedy ww. produkty lecznicze mogłyby stanowić technologię alternatywną względem profilaktycznej mastektomii. Należy jednak zauważyć, że działanie protekcyjne jest niejako skutkiem ubocznym stosowania tych leków – nie są one celowo podawane w celach profilaktycznych. Podawane celowo w ramach profilaktyki nie byłyby, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, refundowane i dlatego nie stanowią technologii alternatywnej względem profilaktycznej mastektomii.

Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów nie stanowi alternatywy dla ocenianej interwencji gdyż na czas ukończenia prac nad opracowaniem świadczenia to nie jest jeszcze finansowane ze środków publicznych, aktualnie trwają prace legislacyjne nad wprowadzeniem tego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych (od 28.05.2018 r.). Dn. 01.06.2018 r. skierowano pisma kierujące projekt do uzgodnień (etap uzgodnień społecznych), z prośbą o przedstawienie uwag do dn. 24.06.2018 r.

W opinii analityków technologię alternatywną do ocenianej stanowią badania przesiewowe i intensywny nadzór nad pacjentkami z grupy ryzyka. Aktualnie w Polsce realizowany jest Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024” (NPZChN), w ramach którego znajduje się „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika”. **Należy jednak mieć na uwadze, iż jest to program skryningowy, w ramach którego nie jest podejmowane leczenie.**

Programem tym objęta jest populacja określona jako „grupa najwyższego ryzyka” raka piersi, która jest zbliżona do rozpatrywanej.

Celem Programu jest znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i jajnika w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na te nowotwory, poprzez:

1. Zidentyfikowanie - na podstawie dokładnych wywiadów rodzinnych - kobiet, u których prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi i/lub jajnika jest 5 lub więcejrotnie wyższe od średniego ryzyka w polskiej populacji.

2. Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genu BRCA1 w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania. W części tych rodzin (prawdopodobnie 10-15%) takie badania umożliwią ustalenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych chorych na raka piersi lub jajnika.

3. Objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi (samobadanie piersi: mammografia i USG) oraz raka jajnika i błony śluzowej trzonu macicy (badanie ginekologiczne, USG ginekologiczne, oznaczanie Ca125).

4. Wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których można rozważyć opcję prewencyjnej adnektomii, która bardzo znacznie obniża ryzyko zachorowania na raka piersi i zapobiega (w przeważającej większości przypadków) zachorowaniom na raka jajnika.

W 2017 r. w ramach tego programu objęto opieką 6148 kobiety z najwyższej grupy ryzyka (u 115 z nich wykrywając w tym czasie zachorowania na nowotwory piersi)..

Technologie alternatywne względem rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii

Alternatywą dla rekonstrukcji piersi jest zaopatrzenie się w protezę piersi, która, noszona w biustonoszu, pozwala zachować kształt sylwetki sprzed amputacji. Proteza jest refundowana do kwoty 280 zł raz na dwa lata, w przypadkach zakupu droższego wyrobu pacjent musi ponieść różnicę w kosztach. Z refundacji wyrobu mogą jednak skorzystać tylko te kobiety, które miały usuniętą pierś z powodów nowotworowych. Zatem kobiety, które przeszły profilaktyczną mastektomię bilateralną lub kontralateralną, kiedy amputowana jest pierś jeszcze niezajęta procesem nowotworowym, aktualnie nie mają możliwości skorzystania z refundacji protezy piersi. Nie stanowi ona zatem technologii alternatywnej względem rekonstrukcji piersi. Nie zidentyfikowano żadnej innej technologii, która mogłaby stanowić komparator względem rekonstrukcji piersi.

Skuteczność i bezpieczeństwo

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi u kobiety z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi z

- potwierdzoną mutacją BRCA 1/2 lub
- z obciążającym wywiadem rodzinnym: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) lub
- posiadających krewno I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi lub
- z chorobą proliferacyjną piersi przebiegająca z atypią komórkową,

przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych – przeglądów systematycznych badań pierwotnych oraz badań pierwotnych. Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania, dotyczące:

- mastektomii redukującej ryzyko (RRM, ang. *risk reducing mastectomy*) m.in. w grupie kobiet będących nosicielkami mutacji BRCA1/2 i z obciążającym wywiadem rodzinnym – *Carbine 2018* i *Ludwig 2016*,
- rekonstrukcji piersi po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii – *Carbine 2018* i *Aygin 2018*.

Celem przeglądu systematycznego *Carbine 2018* było określenie czy redukująca ryzyko mastektomia zmniejsza ryzyko śmierci z jakiegokolwiek przyczyny u kobiet, które nigdy nie chorowały na raka piersi i u kobiet, które mają raka jednej piersi w wywiadzie oraz ocena wpływu mastektomii redukującej ryzyko na inne punkty końcowe (występowanie raka piersi, śmiertelność z powodu raka piersi, przeżycie wolne od choroby, niepełnosprawność fizyczną i wyniki psychospołeczne). Do przeglądu włączono 61 badań, w których obserwowano 15 077 kobiet, które przeszły BRRM, CRRM lub BRRM/CRRM.

W przeglądzie *Carbine 2018* wykazano istnienie zależności pomiędzy przeprowadzeniem obustronnej mastektomii redukującej ryzyko (BRRM) a:

- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu wszystkich przyczyn u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupie kontrolnej (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*),
- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu raka piersi niż w przypadku grup kontrolnych, w których zastosowano monitoring - w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2, kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi – z obciążającym wywiadem rodzinnym (niekoniecznie będących nosicielkami mutacji BRCA1/2) i u kobiet z umiarkowanym ryzykiem raka piersi,
- dłuższym przeżyciem wolnym od choroby u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupie kontrolnej,

- rzadziej występującymi przypadkami raka piersi niż w grupach kontrolnych, w których nie przeprowadzono BRRM u kobiet z mutacją BRCA1/2, kobiet z umiarkowanym oraz wysokim ryzykiem raka piersi - z obciążającym wywiadem rodzinnym (niekoniecznie będących nosicielkami mutacji BRCA1/2).

Po przeprowadzeniu rekonstrukcji piersi po BRRM (i/lub CRRM w badaniach, gdzie obie te metody były stosowane lub opis stosowanej metody mastektomii jest niejasny) zaobserwowano, że często miały miejsce powikłania po zabiegu, m.in. konieczność przeprowadzenia powtórnego nieprzewidzianego zabiegu oraz powikłania porekonstrukcyjne związane z implantem piersi, przeszczepionym płatem, późne infekcje rany, ból, drętwienia, mrowienia czy obrzęki.

Wyniki badań włączonych do przeglądu, odnoszące się do jakości życia były rozbieżne. W badaniach zaobserwowano, że większość kobiet, które przeszły BRRM było usatysfakcjonowanych z powodu podjęcia decyzji o przeprowadzeniu BRRM. Zadowolenie kobiet z efektów kosmetycznych rekonstrukcji różniło się pomiędzy badaniami.

Poczucie dobrostanu psychicznego (ang. *psychological well-being*) i stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową u kobiet po BRRM były lepsze w porównaniu do kobiet, które BRRM nie przeszły. W jednym z badań kobiety z mutacją BRCA1/2 lepiej oceniały rezultaty BRRM niż kobiety bez mutacji. Wyniki odnoszące się do postrzegania swojego wyglądu zewnętrznego po BRRM różniły się między badaniami – w niektórych badaniach kobiety po zabiegu czuły, że ich wygląd się pogorszył, zaś w innym badaniu więcej kobiet oceniło, że ich wygląd uległ poprawie. W większości badań natomiast wyniki odnoszące się do sfery seksualnej były gorsze u kobiet po BRRM niż przed zabiegiem.

Ponadto, w przeglądzie *Carbine 2018* wykazano istnienie zależności pomiędzy przeprowadzeniem kontralateralnej mastektomii redukującej ryzyko (CRRM) a:

- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu wszystkich przyczyn w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, przy czym nie we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu różnica ta w tym punkcie końcowym była istotnie różna pomiędzy grupami) oraz mniejszym ryzykiem śmierci z powodu wszystkich przyczyn w u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupie kontrolnej (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*), - w tym przypadku uzyskana różnica była istotna statystycznie we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu,
- mniejszym ryzykiem śmierci z powodu raka piersi niż w przypadku grup kontrolnych, w których zastosowano monitoring, przy czym nie we wszystkich badaniach otrzymane wyniki były spójne ze sobą w zakresie osiągnięcia istotności statystycznej wyniku – w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, w tym w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2,
- dłuższym przeżyciem wolnym od choroby w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu i u kobiet z mutacją BRCA1/2 niż w grupach kontrolnych, w tym w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2, przy czym tu wyniki odnośnie do istotności statystycznej uzyskanego wyniku są rozbieżne,
- rzadziej występującymi przypadkami raka piersi niż w grupach kontrolnych, w których nie przeprowadzono CRRM u w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu, w tym w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2,

Po przeprowadzeniu CRRM z lub bez następczej rekonstrukcji zaobserwowano, że często miały miejsce powikłania po zabiegu, m.in. konieczność przeprowadzenia powtórnego nieprzewidzianego zabiegu oraz powikłania związane z implantem piersi, krwawienia, martwica czy zakażenia.

W jednym z badań włączonych do przeglądu zaobserwowano, że powikłania w grupie kobiet po CRRM w porównaniu do kobiet po jednostronnej mastektomii z powodów leczniczych występowały istotnie statystycznie częściej. Wśród tych kobiet, który miały CRRM 41,6% miało jakiegokolwiek powikłanie po zabiegu, w tym powikłania ze strony piersi zarówno po stronie piersi zajętej przez proces nowotworowy jak i po stronie piersi niezajętej. Wśród kobiet, które nie miały rekonstrukcji piersi powikłania wystąpiły istotnie statystycznie częściej u kobiet po CRRM niż po jednostronnej mastektomii. Poważne powikłania, włączając w to ponowne zabiegi operacyjne, rehospitalizacje, zapadnięcie/utratę implantu dotyczyły częściej kobiet po CRRM niż po jednostronnej mastektomii. Najczęstsze poważne zaobserwowane powikłania dotyczyły problemów z ekspanderem, konieczności usunięcia implantu oraz obecności seromatu po jednostronnej mastektomii. Mniej poważne powikłania dotyczyły: infekcji, martwicy i przedłużonego czasu gojenia się rany. Kobiety po CRRM miały ponad 1,5-krotnie istotnie statystycznie większą szansę na wystąpienie jakichkolwiek komplikacji niż kobiety po jednostronnej mastektomii.

W badaniach zaobserwowano, że większość kobiet, które przeszły CRRM było usatysfakcjonowanych z powodu podjęcia decyzji o przeprowadzeniu CRRM. Wskazano także, że kobiety po rekonstrukcji piersi miały istotnie statystycznie mniejszą satysfakcję niż kobiety, które się nie poddały rekonstrukcji piersi.

W badaniach włączonych do przeglądu zaobserwowano, że istotnie statystycznie lepsze odczucia odnośnie do wyglądu zewnętrznego i satysfakcję z wyglądu piersi po przeprowadzeniu CRRM miały te kobiety, które zdecydowały się na rekonstrukcję piersi, niż te, które nie poddały się rekonstrukcji.

Stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową u kobiet po CRRM był mniejszy w porównaniu do kobiet, które CRRM nie przeszły. Wyniki odnoszące się do postrzegania swojego wyglądu zewnętrznego i seksualności po CRRM wskazują, że kobiety po zabiegu czuły, że ich wygląd się pogorszył i odczuwa negatywny wpływ CRRM na sferę seksualną.

Ponadto, w przeglądzie *Carbine 2018* odnośnie do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii - BRRM/CRRM (do przeglądu włączano badania, w których kobiety były poddawane CRRM jak i po BRRM, zaś wyniki były podawane wspólnie, jak i badania, w których uczestniczyły osoby po CRRM/BRRM a wyniki były podawane osobno), zaobserwowano następujące punkty końcowe:

- w jednym badaniu, w którym raportowano zgony z przyczyn innych niż rak piersi, wykazano, że z 70% kobiet, które były poddane obserwacji przez 9 lat zmarło 0,3% z powodu innych przyczyn niż rak piersi,
- w jednym badaniu wykazano, że 0,20% kobiet, które przeszły profilaktyczną mastektomię zmarło z powodu raka piersi,
- przeżycie wolne od choroby - w jednym z badań wykazano, że u 1,22% kobiet po BRRM i u 0,73% po CRRM rozwinął się rak w piersi amputowanej ze względów profilaktycznych w medianie okresu obserwacji 22 lat,
- przypadki raka piersi - w 2 badaniach włączonych do przeglądu nie obserwowano przypadków wystąpienia raka piersi, a w jednym badaniu zaobserwowano, że przypadki raka piersi występowały częściej po BRRM (1,22% - mediana czasu do pojawienia się raka: 6 lat) niż po CRRM (0,73% - mediana czasu: 8 lat) - w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu oraz w populacji kobiet z mutacją BRCA1/2 po profilaktycznej mastektomii i resekcji jajowodów i jajników, gdzie w 45 mies. po zabiegu zaobserwowano 1 przypadek przerzutów do węzłów chłonnych pachowych na 52 osoby (1,92%).

Po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii z następczą rekonstrukcją zaobserwowano, że często miały miejsce powikłania po zabiegu, m.in. konieczność przeprowadzenia powtórnego nieprzewidzianego zabiegu. Ponadto zaobserwowano jeszcze powikłania związane z implantem, krwiaki, zakażenia, martwicę skóry – w ogólnej populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu oraz w populacji kobiet z mutacją BRCA1/2.

W badaniach zaobserwowano, że większość kobiet, które przeszły profilaktyczną mastektomię z rekonstrukcją było usatysfakcjonowanych z uzyskanych efektów kosmetycznych.

Wyniki odnoszące się do postrzegania swojego wyglądu zewnętrznego po profilaktycznej mastektomii wskazują, że kobiety po zabiegu czuły, że ich wygląd się pogorszył

Stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową był mniejszy w porównaniu do stanu sprzed zabiegu.

Celem przeglądu systematycznego *Aygin 2018* była ocena wpływu rekonstrukcji piersi, wykonanej po profilaktycznej mastektomii na jakość życia. Ponieważ w przeglądzie *Aygin 2018* uwzględniono 6 badań, które zostały opisane już w przeglądzie *Carbine 2018* i jedno prospektywne badanie kohortowe, poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla tego jednego badania. Obserwowano w nim 112 kobiet, które przeszły CRRM i rekonstrukcję piersi za pomocą implantu oraz pacjentki, które nie zdecydowały się na zabieg. Pacjentki były obserwowane 1 rok po zabiegu. Pacjentki, które poddały się CRRM z rekonstrukcją piersi uzyskiwały wyższe średnie wyniki dla poziomu satysfakcji z wyglądu piersi oraz z wyników zabiegu, w porównaniu do pacjentek, które nie zdecydowały się na CRRM.

Celem przeglądu systematycznego *Ludwig 2016* była ocena wpływu postępowania chirurgicznego na redukcję ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika oraz redukcję śmiertelności z powodu raka u pacjentów z mutacją BRCA. Ponieważ w przeglądzie *Ludwig 2016* uwzględniono 7 badań, które zostały opisane już w przeglądzie *Carbine 2018* i 3 badania obserwacyjne, które nie zostały w nim opisane, poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów z tych 3 badań. W 3 badaniach wzięły udział nosicielki mutacji BRCA, z których 239 poddało się BRRM. Rodzaj zastosowanej mastektomii to podskórna lub oszczędzająca sutek wraz z rekonstrukcją piersi. Kobiety były obserwowane średnio przez 26-51 mies. w zależności od badania. Rak piersi wystąpił u 3,8-12,7% kobiet uczestniczących w badaniach, w tym u 1 kobiety po BRRM uczestniczącej w jednym badaniu.

Przegląd badań pierwotnych wykonany przez analityków Agencji potwierdził wnioski płynące z odnalezionych przeglądów systematycznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz fakt, iż wymagałaby ona przyjęcia szeregu założeń dotyczących

ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie oceniane świadczenie nie jest finansowane ze środków publicznych.

Zgodnie z przekazaną korespondencją NFZ, wprowadzenie świadczenia gwarantowanego „profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” przeznaczonego dla grupy 500 kobiet [zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w KPZ – dop. analityka Agencji] będzie wiązało się ze **wzrostem nakładów na zabiegi wykonywane w ramach grupy JGP J01** [tj. radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją] **lub J02** [tj. kompleksowe zabiegi w obrębie piersi] **o ok. 3 mln. zł.**”

Uwagi dodatkowe

Ograniczenia analizy klinicznej i wnioski analityków

W większości badań włączonych do przeglądu *Carbine 2018* obciążający wywiad rodzinny był opisany dość pobieżnie, bez wskazywania na czym konkretnie polega obciążenie rodzinne chorobą nowotworową, dlatego istnieje ograniczona możliwość wnioskowania na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji w przedstawionych we włączonych do przeglądu badaniach w odniesieniu do populacji, gdzie oceniane świadczenia ma być refundowane i stosowane;

Większość badań włączonych do przeglądów są to badania z długim okresem obserwacji i znaczną liczebnością pacjentów, jednakże należy zauważyć, że są to badania obserwacyjne, bowiem nie były dostępne wyniki badań eksperymentalnych (w tym badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną). Stanowi to ograniczenie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji. Należy też mieć na uwadze ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach (patrz rozdz. 5.3.1. *Przeglądy systematyczne dotyczące profilaktycznej mastektomii*);

Należy mieć na uwadze, że ze względu na fakt, że wszystkie badania opisane w przeglądach systematycznych są badaniami obserwacyjnymi, nie można wnioskować o wpływie ocenianych interwencji na jakiegokolwiek punkty końcowe, a jedynie o zaobserwowanej korelacji;

Zwraca uwagę duży odsetek ponownych operacji po rekonstrukcji, w zależności od rodzaju przeprowadzonej mastektomii - od 30,4% do 64% (rekonstrukcja po BRRM), od 52% do 59% (rekonstrukcja po CRRM) i od 6,56% do 71% (rekonstrukcja po profilaktycznej mastektomii, w badaniach, gdzie przeprowadzano zarówno BRRM jak i CRRM). Zgodnie z danymi NFZ w ramach grupy JGP J04 tj. zabiegi rekonstrukcyjne piersi – średnia dla lat 2015-2017, jeżeli chodzi o ponowne rehospitalizacje, jest niższa - wynosi 15,16%, zaś dla innych grup JGP tj. 01-03 wynosi 1,23%-2,42%, przy czym w przekazanych przez NFZ danych dotyczących rehospitalizacji, w opinii analityków Agencji, nie są ujęci pacjenci, którzy początkowo mieli zrealizowane świadczenie, które zostało rozliczone w ramach jednej grupy JGP, a następnie pacjenci ci byli ponownie hospitalizowani, ale świadczenie zostało rozliczone w ramach innej grupy JGP (może to zaniżyć odsetek rehospitalizacji).

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji do realizacji świadczenia profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi, w świetle przedstawionej Karty Problemu Zdrowotnego (KPZ):

W KPZ przedstawiono, że „wykonanie mastektomii profilaktycznych pozwala na zaprzestanie co półrocznych skriningowych badań obrazowych piersi”. Zabieg profilaktycznej mastektomii jest zabiegiem redukującym ryzyko wystąpienia raka piersi (zgodnie z informacjami przedstawionymi w KPZ do 1-5%), a nie zabiegiem całkowicie eliminującym ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Należy mieć na uwadze, że jedne z wytycznych klinicznych, rekomendacje ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*), wskazują, że nie jest jasne, czy jakiegokolwiek schemat obserwacji jest konieczny, skuteczny, czy też kosztowo efektywny u osób po zabiegach chirurgicznych redukujących ryzyko wystąpienia raka. Stąd też obecnie nie ma zalecanego schematu obserwacji pacjentów po operacji redukującej ryzyko wystąpienia raka. To znaczy, że **brak jest dowodów naukowych na to, czy, a jeżeli tak, to jakiej obserwacji powinna być poddana pacjentka po profilaktycznej mastektomii i nie można wskazać jednoznacznie, że pacjentka nie będzie wymagała wzmożonej obserwacji**. Należy też podkreślić, że pomimo przeprowadzenia zabiegu kobieta nadal pozostanie nosicielką mutacji BRCA1/2 lub też nadal będzie miała obciążający wywiad rodzinny.

Jedną z grup pacjentek, w jakiej mają być przeprowadzane profilaktyczne mastektomie, to kobiety z chorobą proliferacyjną piersi przebiegającą z atypią komórkową. Jeden z ekspertów kliniczny, będący jednocześnie autorem propozycji zawartych w KPZ, prof. dr hab. med. Zbigniew Kojs (Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej), w pkt. 3 przekazanej Agencji opinii (dot. przedstawienia wszystkich wskazań, w których możliwe jest stosowanie wnioskowanej technologii) **nie wskazał choroby proliferacyjnej piersi**

przebiegającej z atypią komórkową jako wskazania, dla którego jest klinicznie akceptowalne stosowanie ocenianej interwencji.

W opinii analityków Agencji należy uściślić warunki skryningu i kwalifikacji do zabiegu osób z chorobą proliferacyjną przebiegającą z atypią komórkową. Ta populacja nie jest poddawana skryningowi w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Moduł I.

Zgodnie z NCCN_2 2018 do atypowych zmian proliferacyjnych zaliczamy: atypową hiperplazję przewodową (ang. *atypical ductal hyperplasia*, ADH), atypową hiperplazję zrazikową (ang. *atypical lobular hyperplasia*, ALH) oraz raka zrazikowego *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2014 LCIS nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa on wyraźnie prawdopodobieństwo naciekającego raka piersi. W wytycznych wskazano również, że amputację podskórną wykonuje się, jako przygotowanie do operacji odtwórczej, m.in.: w przypadku obecności **rozległych zmian przednowotworowych** o typie *hyperplasia lobularis s. ductalis atypica*, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka, zatem nie każda zmiana o charakterze proliferacyjnym (w szczególności bez nosicielstwa mutacji BRCA1/2 i rodzinnego występowania raka piersi) kwalifikuje się do przeprowadzenia takiego zabiegu. W opinii analityków dopasowanie populacji poddawanej skryningowi w NPZChN (zwłaszcza w grupie najwyższego ryzyka) do populacji, w której ma być przeprowadzana profilaktyczna mastektomia jest niezbędne dla zapewnienia pełnej i ciągłej opieki nad tymi osobami.

W KPZ **nie wskazano dokładnie zakresu opieki psychologicznej nad pacjentem**. Wytyczne kliniczne odnalezione w toku prac nad niniejszym raportem podkreślają, że:

- każdy z pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi powinien być skierowany do psychologa lub pracownika socjalnego, przed wykonaniem profilaktycznej mastektomii z natychmiastową rekonstrukcją piersi. Podczas opieki nad pacjentem przechodzącym zabieg profilaktycznej mastektomii z natychmiastową rekonstrukcją piersi (przed i po zabiegu) zalecane jest pytanie pacjenta o odczuwanie dolegliwości natury psychologicznej. Jeżeli uzna się to za konieczne, należy pacjenta pokierować do psychologa lub pracownika socjalnego (NVPC 2017),
- kobiety rozważające profilaktyczną mastektomię powinny przejść m.in. konsultację psychologiczną (NICE 2013),
- wzięcie pod uwagę aspektów psychospołecznych, społecznych i związanych z jakością życia wśród osób poddanych profilaktycznej mastektomii (NCCN_1 2018).

W warunkach realizacji założeń KPZ **nie wspomniano o zapewnieniu opieki rehabilitacyjnej pacjentce po zabiegu profilaktycznej mastektomii**. Wydaje się, iż kobiety po przeprowadzonej profilaktycznej mastektomii powinny mieć zagwarantowaną analogiczną opiekę jak kobiety po mastektomii przeprowadzanej w celach leczniczych, w tym finansowaną ze środków publicznych rehabilitację, która umożliwi powrót do zdrowia.

W KPZ **nie wskazano również, jak istotna jest pełna informacja przekazana pacjentce, na temat zabiegu i konsekwencji, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych, jego przeprowadzenia**. Kobiety przed podjęciem decyzji o przeprowadzeniu zabiegu powinny mieć zagwarantowaną konsultację w multidyscyplinarnym zespole specjalistów. Kobiety powinny zostać poinformowane, że profilaktyczna mastektomia i rekonstrukcja są zabiegami chirurgicznymi obciążonymi ryzykiem powikłań pooperacyjnych, tj. krwiaki, infekcje rany, utrata implantu, martwica płatów, zaburzenia czucia.

Wytyczne kliniczne odnalezione w toku prac nad niniejszym raportem podkreślają, że:

- kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tego raka (np. nosicielki mutacji genów BRCA1 lub BRCA 2) powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już na początku procesu podejmowania decyzji. Pacjentki po mastektomii, zarówno terapeutycznej, jak i profilaktycznej, powinny uzyskać szczegółowe, spersonalizowane informacje na temat rekonstrukcji piersi oraz ewentualną konsultację specjalisty, które mają wesprzeć je w podjęciu decyzji (AHS),
- pacjentka powinna być świadoma, że rekonstrukcja piersi jest kompleksowym, dużym, wieloetapowym zabiegiem chirurgicznym z którym wiąże się możliwość wystąpienia konkretnych powikłań (AHS),
- oczekiwania pacjentki powinny zostać ocenione przed zabiegiem. Pacjentka powinna być świadoma, że efekt zabiegu rekonstrukcji piersi może różnić się pomiędzy pacjentkami i że zabieg rekonstrukcji piersi nie przywróci im pierwotnej funkcji, wyglądu ani wrażliwości (AHS),
- w przypadku zidentyfikowania obecności mutacji genów BRCA1/2 istnieje potrzeba dalszej obserwacji pacjenta oraz określenia możliwych opcji wczesnego wykrycia raka oraz redukujących ryzyko wystąpienia nowotworu. Należy również rozważyć problem dotyczący płodności, w przypadku kobiet,

które nie zakończyły jeszcze prokreacji. Różnice pomiędzy skринingiem, a opcjami redukującymi ryzyko wystąpienia raka (tj. profilaktycznym zabiegiem chirurgicznym, chemioprowfilaktyką, modyfikacją stylu życia) powinny być dokładnie wyjaśnione. Również ograniczenia w dostępności dowodów naukowych na temat tych opcji powinny być jasno wyrażone. Indywidualna rozmowa z pacjentem powinna obejmować zagadnienia jakim jest jakość życia oraz oddziaływanie na aspekty psychologiczne pacjenta, związane z postępowaniem redukującym ryzyko (ESMO).

W zakresie rekonstrukcji piersi KPZ wskazuje jedynie, że ma to być natychmiastowa rekonstrukcja piersi, **bez wskazania metody jej przeprowadzenia jaka będzie stosowana w zakresie realizacji tego świadczenia (np. autoprzeszczep lub wszczepialny implant) oraz bez wskazania kryteriów kwalifikacji do przeprowadzenia którejkolwiek z tych metod.**

Analitycy Agencji podkreślają, że bardziej adekwatnym terminem niż „profilaktyczna mastektomia” jest „mastektomia redukująca ryzyko”, gdyż termin ten oznacza, że pomimo amputacji piersi nadal istnieje ryzyko rozwoju raka, zaś „mastektomia profilaktyczna” sugeruje, że poddanie się zabiegowi eliminuje ryzyko całkowicie.

W KPZ wskazano, że skutkiem prawnym wprowadzenia ocenianego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych będzie konieczność nowelizacji Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. **W opinii analityków, prócz nowelizacji ww. Rozporządzenia, i odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ, nowelizacji wymagać powinno też Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie**, jako że część kobiet po mastektomii może, z różnych powodów, nie zdecydować się na następczą rekonstrukcję piersi i może wymagać zredundowania protezy piersi (która aktualnie dostępna jest tylko dla kobiet, które są m.in. po operacyjnym leczeniu nowotworów piersi).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dnia 6 lutego 2018 r. pismem znak IK.1217338.KoM (data pisma 06.02.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Wraz ze zleceniem przekazano Kartę Problemu Zdrowotnego (KPZ). Jednocześnie wskazano termin realizacji zlecenia: 270 dni od daty otrzymania zlecenia.

Pismem z dnia 21.05.2018 r. znak WS.430.2.2018.KB Agencja zaproponowała nowy termin oceny przedmiotowego zlecenia: 30.07.2018 r. z jednoczesną zmianą harmonogramu realizacji wybranych pozostałych zleceń. Pismem z dnia 22.05.2018 r. znak IK:1339793.JCM MZ zaakceptowało propozycję zmiany terminu.

Agencja, działając na podstawie art. 31 c ust. 3 pkt. 2, wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych wraz z podaniem metodologii tych oszacowań oraz o przekazanie innych danych na potrzeby realizacji zlecenia.

W toku prac wystąpiono także do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie opinii, w tym do konsultantów krajowych z odpowiednich dziedzin medycyny, zgodnie z art. 31 c ust. 3 pkt. 1.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31 c ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Źródło: zlecenie MZ

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

❖ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

Z15 – Genetyczna podatność na choroby

Z15.0 – Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe

Z15.01 – Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe piersi

Z15.02 – Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe jajnika

Z15.03 – Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe prostaty

Z15.04 – Genetyczna podatność na nowotwory złośliwe endometrium

W KPZ nie wskazano kodu klasyfikacji ICD-10 dla chorób proliferacyjnych piersi przebiegających z atypią komórkową.

Źródło <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Z00-Z99/Z14-Z15/Z15-/Z15.0> (dostęp dnia: 10.07.2018 r.)

❖ Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych (ICD-9):

15 – Zabiegi w powłokach ciała

85 – Operacje w zakresie piersi

85.0 – Mastotomia

85.1 – Zabiegi diagnostyczne w zakresie piersi

85.2 – Wycięcie lub zniszczenie tkanki piersi

85.3 – Pomniejszająca plastyka sutka z podskórną mammektomią

85.4 – Mastektomia

85.41 – Jednostronne proste odjęcie piersi

85.411 – Mastektomia – inna

85.412 – Mastektomia całkowita

85.42 – Obustronne proste odjęcie piersi

85.421 – Obustronne proste odjęcie piersi

85.422 – Obustronne całkowite odjęcie piersi

85.43 – Jednostronne poszerzone proste odjęcie piersi

85.44 – Obustronne poszerzone proste odjęcie piersi

85.45 – Jednostronne radykalne odjęcie piersi

85.46 – Obustronne radykalne odjęcie piersi

85.47 – Jednostronne poszerzone radykalne odjęcie piersi

85.48 – Obustronne poszerzone radykalne odjęcie piersi

85.5 – Powiększająca plastyka piersi

85.6 – Mastopeksja

85.7 – Całkowita rekonstrukcja piersi

85.70 [brak kodu w polskiej wersji] – *Total reconstruction of breast, not otherwise specified*

85.71 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Latissimus dorsi myocutaneous flap*

85.72 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap, pedicled*

85.73 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap, free*

85.74 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap, free*

85.75 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Superficial inferior epigastric artery (SIEA) flap, free*

85.76 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Gluteal artery perforator (GAP) flap, free*

85.79 [brak kodu w polskiej wersji klasyfikacji] – *Other total reconstruction of breast*

- 85.8 – Inne naprawcze i plastyczne operacje piersi
- 85.9 – Inne operacje w zakresie piersi
- 86 – Zabiegi w zakresie skóry i tkanki podskórnej

W Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ) nie wskazano kodu klasyfikacji ICD-9 dla zabiegów rekonstrukcyjnych piersi. Wskazano, że ma być to: jednostronna całkowita rekonstrukcja piersi oraz całkowita rekonstrukcja piersi.

Źródło: <http://www.icd9.pl/dzial15/rozdzial85/podrozdzial85.7/> (dostęp dnia: 10.07.2018 r.)

Definicja

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, **do grupy bardzo wysokiego ryzyka zachorowania** na raka piersi / jajnika (ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą: osoby z potwierdzoną mutacją genów BRCA1/2 lub z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. ≥ 3 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia (łącznie z probantką) lub z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. krewnie I. stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi i jajnika.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, **do grupy wysokiego ryzyka zachorowania** na raka piersi / jajnika (4-10 krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą: osoby bez potwierdzenia mutacji BRCA1 lub obciążającym wywiadem rodzinnym: 2 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką).

Nieprawidłowości o charakterze zaburzeń rozrostowych w obrębie piersi dotyczą nabłonka przewodów lub zrazików i w obu umiejscowieniach obejmują zmiany o typie łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji, raka *in situ* lub raka naciekającego.

Wśród raków przedinwazyjnych wyróżniamy:

- rak przewodowy *in situ* (ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS) – nowotwór ten nie jest jednolitym schorzeniem. W mikroskopowej diagnostyce różnicowej istnieje pewien stopień subiektywizmu w różnicowaniu zwykłej hiperplazji, atypowej hiperplazji i raka *in situ* piersi, oraz
- neoplazja zrazikowa – tworzy osobną kategorię zmian wewnątrzprzewodowych. Wyróżnia się w niej zmiany określane jako zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa oraz rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS). Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2012 roku wyróżnia trzy podtypy LCIS: klasyczny, wariant z martwicą oraz wariant ze znaczną atypią, charakterystyczną dla raka przewodowego *in situ*, jednak bez ekspresji e-kadheryny, typowej dla rozrostów przewodowych. Rak zrazikowy *in situ* jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu zrazikowo-pęcherzykowego.

Do atypowych zmian proliferacyjnych zaliczamy: atypową hiperplazję przewodową (ang. *atypical ductal hyperplasia*, ADH), atypową hiperplazję zrazikową (ang. *atypical lobular hyperplasia*, ALH) oraz raka zrazikowego *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS).

Zabiegiem stosowanym m.in. w ramach profilaktyki wystąpienia nowotworu piersi jest mastektomia podskórna. Jest to forma amputacji prostej piersi i polega na usunięciu tkanki gruczołowej z pozostawieniem skóry, otoczki brodawkowej i samej brodawki. Jest zabiegiem przygotowującym do rekonstrukcji piersi.

W zależności od tego, kiedy wykonuje się zabieg rekonstrukcji piersi oraz od liczby koniecznych operacji i rodzaju materiału użytego do rekonstrukcji piersi, zabiegi te można podzielić na:

- jednoczasowe i odroczone,
- jedno- i wieloetapowe,
- zabiegi z wykorzystaniem materiałów sztucznych (protezy, ekspandery, ekspanderoprotezy) z wykorzystaniem tkanek własnych oraz takie, w których wykorzystuje się oba rodzaje materiałów.

Źródło: NCCN_2 2018, PTOK 2014, Szczeklik 2016, <https://www.mp.pl/onkologia/ekspert/147578.krajowe-spojrzenie-na-rekonstrukcje-piersi-po-mastektomii> (ostatni dostęp: 04.07.2018 r.), <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (ostatni dostęp: 04.07.2018 r.)

Etiologia i patogeneza

U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi. Należą do nich:

- wiek – wzrost zachorowalności > 35 r.ż., szczyt w grupie 50-70 lat;
- czynniki genetyczne:
 - ✓ występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy około 10% chorych), szczególnie u krewnych I. stopnia (u 1 krewnej – wzrost ryzyka 1,8 razy, a u 2 krewnych – wzrost ryzyka około 2,9 razy). Ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35 r.ż,
 - ✓ rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować także inny nowotwór: rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Za przyczynę uznaje się mutacje genów BRCA1, BRCA2 i TP53. Zespoły dziedziczne, w których występuje rak piersi: zespół Li i Fraumeniego (mutacja genu TP53), zespół Lyncha II (mutacja genu MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 lub EPCAM), choroba Cowdenów (mutacja genu PTEN), zespół Peutza i Jeghersa (mutacja genu STK11), zespół ataksja-teleangiektazja (mutacja genu ATM), zespół Klinefeltera (aberracja chromosomalna),
- czynniki hormonalne:
 - ✓ endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (>55 r.ż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (>30r.ż.),
 - ✓ egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny (indukcja nowotworu lub promocja nowotworowa wcześniejszych zmian przedrakowych), długotrwała hormonalna terapia zastępcza (ryzyko związane z czynnikami egzogennymi wzrasta od kilku do około 30%, w zależności od długości czasu ekspozycji na estrogeny)
- otyłość, zwłaszcza u kobiet po menopauzie,
- choroby proliferacyjne – stwierdzenie zmian rozrostowych typu hiperplazji, zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, a rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią uważa się za stan przedrakowy,
- wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiego sutka,
- dieta – w niektórych badaniach prospektywnych wykazano zwiększenie ryzyka raka piersi u kobiet spożywających dużo tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol, natomiast działanie ochronne może mieć spożywanie ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów zawierających wapń i witaminę D. Nie ma pewnych dowodów na ochronne działanie diety roślinnej (w tym produktów sojowych i innych zawierających fitoestrogeny).

Zaawansowanie w technologiach dotyczących sekwencjonowania genetycznego pozwoliło na wyodrębnienie innych, niż BRCA1 i BRCA2, mutacji genowych, które są odpowiedzialne za zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi. Mutacje określone jako mutacje: wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi to TP53, PALB2 i PTEN, umiarkowanego ryzyka wystąpienia raka piersi to CHEK2, ATM, NF1 i NBN oraz podwyższonego, ale nie określonego ryzyka wystąpienia raka piersi to CDH1 (zespół dziedzicznego rozlanego raka żołądka) i STK11. Dotychczas nie poznano jeszcze wszystkich genów, których mutacje mogą prowadzić do powstania tego nowotworu. Model wielogenowej podatności na genetycznie uwarunkowanego raka piersi zakłada, że współistnienie kilku genów o mniejszym znaczeniu w powstawaniu raka i wpływ określonych czynników środowiskowych może zwiększać ryzyko zachorowania na raka.

Najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji genów supresorowych *BRCA1* oraz *BRCA2*. Mutacja tych genów powoduje zespół wysokiej skłonności do dziedzicznego raka piersi. U kobiet z mutacją genów *BRCA* życiowe ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80%, a raka jajnika 30%. W rodzinach z dziedzicznym rakiem piersi występują również inne nowotwory (np. rak jajnika, jelita grubego, trzonu macicy, prostaty, trzustki).

Rak zrazikowy *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS) nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa on wyraźnie prawdopodobieństwo wystąpienia naciekającego raka piersi. Naciekający rak może powstać zarówno w tej samej piersi, w której rozpoznano LCIS, jak i drugiej piersi; może to być zarówno rak zrazikowy, jak i rak bez specjalnego typu (dawniej przewodowy).

Źródło: ESMO 2016, NCCN_1 2018, SEOM 2015, PTO 2014K, Purwin 2015, Szczekliki 2016, <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (ostatni dostęp: 04.07.2018 r.)

Epidemiologia

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, w tym w Polsce. W 2013 roku zarejestrowano w Polsce ponad 17 tysięcy nowych zachorowań na raka piersi (współczynnik zachorowalności: 44,9/100 000, w tym 144 przypadki wśród mężczyzn) oraz 5881 zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności: 15,3/100 000).

Okolo 7% przypadków raka piersi jest związanych z predyspozycjami genetycznymi, głównie z mutacjami genu BRCA1/2. Uważa się, że więcej niż 90% dziedzicznych przypadków raka piersi ma związek z tymi mutacjami.

Szacowane rozpowszechnienie wystąpienia mutacji BRCA1 i BRCA2 wynosi od 1/300 do 1/800, w zależności od rozpatrywanej populacji.

Zgodnie z KPZ w Polsce żyje ok. 100 tys. nosicieli mutacji BRCA. Szacunkowo do zabiegów profilaktycznych mastektomii z/bez rekonstrukcji kwalifikowanych mogłoby być ok. 500 kobiet rocznie.

Tabela 1. Wskaźniki epidemiologiczne dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego – opinie ekspertów klinicznych

Wskaźniki epidemiologiczne	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
Zapadalność	Brak danych.	„Procedura obejmuje populację zdrowych kobiet, której nie dotyczą wskaźniki stosowane u osób chorych, tj. chorobowość, zapadalność, umieralność oraz śmiertelność. Istnieje natomiast możliwość oszacowania potencjalnej liczby chorych, które byłyby objęte programem.		
Chorobowość	Podano dla osób z potwierdzoną mutacją BRCA1/2: <ul style="list-style-type: none"> • u których rozpoznano nowotwór piersi: 3% - 5%; • u których nie rozpoznano nowotworu piersi: 0,2% - 0,3% 	Wg sprawozdania z wykonania Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych, w Polsce w 2017 roku zidentyfikowano około 7 500 kobiet z nosicielstwem mutacji BRCA1/BRCA2 oraz około 6 000 kobiet z grupy najwyższego ryzyka , spełniających kryteria programu. Ponieważ procedura nie była dotychczas refundowana, trudno jest oszacować odsetek kobiet, które w przypadku refundacji zdecydują się jej poddać. Przy założeniu, że będzie to 10%, rocznie byłoby wykonywanych około 1 300 zabiegów ”.	„Wiemy, że w Polsce jest około 100 tys. Kobiet, nosicieli mutacji BRCA1. Co do nosicieli mutacji BRCA2 już takich danych nie ma – to samo z innymi wymienionymi zespołami czy sytuacjami klinicznymi. Nie można także mówić o wskaźnikach takich jak umieralność czy śmiertelność, bo sytuacje kliniczne, wymienione powyżej [przyp. analityk Agencji: nosicielstwo mutacji BRCA1, BRCA2, przynajmniej 3 zachorowania w rodzinie w prostej linii, zachorowania w rodzinie w młodym wieku – przed 40 r., choroba proliferacyjna piersi z atypią oraz ciężka postać zwyrodnienia włókniasto-torbielowatego, przebiegającego najczęściej z mastalgia] nie prowadzą do śmierci – są tylko czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia raka”.	„Populacja 500.000 kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi, z wywiadem rodzinnym, kobiet z chorobą proliferacyjną piersi stanowi znaczący procent jeżeli mówimy o nie podejmowaniu pracy, rezygnacji z pracy, konieczności leczenia psychologiczno - psychiatrycznego. Zabieg jednoczesowej rekonstrukcji jednej/ obu piersi w znacznym stopniu zmniejsza ww. czynniki, a co za tym idzie obniża koszty i umożliwia szybki powrót kobiet do życia nie tylko publicznego jak również prywatnego.
Umieralność	Brak danych.			
Śmiertelność	Brak danych.	Komenatrz analityków Agencji: w rozdziale 4.3.4. <i>Opis wybranych technologii alternatywnych</i> przedstawiono informacje dotyczące realizacji ww. Programu za lata 2014-2017. Zgodnie z nimi u 620 osób w 2017 r.		Ze względu na charakter specjalizacji – chirurgia plastyczna- rekonstrukcyjna – nie dotyczy problemu: chorobowość, zapadalność, umieralność oraz śmiertelność (...). Ze względu na charakter specjalizacji brak dostępnych danych. Chirurdzy plastycy w znikomym procencie mają doczynienia z chorymi nowotworowymi, jedynie jako ciało doradcze co do dalszego procesu rekonstrukcji”.

Wskaźniki epidemiologiczne	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
		wykryto mutacje BRCA1 / BRCA2, zaś liczba kobiet z rodzin najwyższego ryzyka, objętych opieką w ramach ww. Programu, wynosi 6148].		

Szacuje się, że obecność mutacji TP53 jest związana z wystąpieniem około 1% przypadków dziedzicznego raka piersi. Choroba Cowdenów (mutacja genu PTEN) jest rzadkim dziedzicznym zespołem nowotworowym, występowanie szacuje się na 1/200 000.

Źródło: *ESMO 2015, Korespondencja z ekspertami, KPZ, SEOM 2015, Szczeklik 2016*

Rokowanie

Ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet z wadliwym genem BRCA1 wynosi 50-80%, a w przypadku genu BRCA2 30-60%. Dodatkowo w tej grupie kobiet często dochodzi do zachorowania na obustronnego raka piersi. W przypadku nosicielek mutacji BRCA1/2, które już zachorowały na raka piersi prawdopodobieństwo rozwoju raka drugiej (kontralateralnej) piersi sięga 40%.

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 i BRCA2.

	BRCA1	BRCA2
Ryzyko rozwoju raka piersi.	50-80%	30-60%
Ryzyko rozwoju raka kontralateralnej piersi u chorych na jednostronnego raka piersi.	40%	
Ryzyko wystąpienia raka po przeprowadzeniu mastektomii.	Bilateralna mastektomia: 1-5% Kontralateralna mastektomia: 3%	

Ryzyko zachorowania w ciągu życia na raka piersi wśród osób z chorobą Crowdenów (mutacja genu PTEN) wynosi 67-85%, a wśród osób z dziedzicznym rozlanym rakiem żołądka (mutacja genu CDH1) wynosi 23-68%.

U kobiet, u których wykryto atypową hiperplazję nabłonkową, stwierdza się około 4-5 krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi w porównaniu z kobietami bez żadnych zmian w gruczole mlekowym. U kobiet z hiperplazją nabłonkową w piersi, których krewna pierwszego stopnia chorowała na raka piersi, ryzyko jest 9-krotnie większe niż u kobiet bez zmian w piersi i zachorowań na raka piersi w rodzinie. U kobiet z innymi paląco wyczuwalnymi łagodnymi zmianami w piersi ryzyko zachorowania jest około 1,5-3 krotnie większe niż u kobiet bez tych objawów.

Źródło: KPZ, Didkowska 2014, SEOM 2015

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego

U zdrowych nosicielek mutacji BRCA1/2 obustronna mastektomia minimalizuje ryzyko zachorowania na pierwotnego raka piersi do ok. 1-5%. W przypadku chorych na dziedzicznego raka piersi usunięcie kontralateralnej piersi zmniejsza ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi do ok. 3%. Wykonanie mastektomii profilaktycznych pozwala na zaprzestanie co półrocznych skriningowych badań obrazowych piersi. Dzięki temu chore unikają stresu związanego z badaniami.

W przypadku zachorowania na raka piersi u chorych z mutacją BRCA1/2 częściej stwierdza się nowotwór o niekorzystnych cechach biologicznych (szybki wzrost, stopień złośliwości G3, brak receptorów estrogenowych). Dodatkowo, biorąc pod uwagę wczesny wiek chorych w momencie rozpoznania, leczenie w większości przypadków jest intensywne (chemioterapia).

U chorych na dziedzicznego raka piersi wykonanie zabiegu profilaktycznej mastektomii drugiej piersi może mieć korzystny wpływ na przeżycie (korzyść u kobiet przed 40 r.ż. w niektórych podtypach biologicznych raka).

Większość chorych po profilaktycznych mastektomiach z rekonstrukcjami piersi, zgłasza wysoki poziom zadowolenia z uzyskanego efektu kosmetycznego oraz zmniejszenie stresu związanego z ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Do ograniczeń związanych z mastektomią profilaktyczną należy:

- sam zabieg w obrębie piersi nie zmniejsza ryzyka zachorowania na raka jajnika,
- możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych (m.in. krwiaki, infekcje rany, utrata implantu, martwica płatów, zaburzenia czucia),
- możliwość rozwoju raka w szczątkowej tkance gruczołowej piersi
- wysoka skuteczność wczesnego wykrywania raka piersi, przy wdrożeniu ścisłej kontroli radiologicznej i stosunkowo dobre rokowanie w tym stopniu zaawansowania choroby.

Źródło: KPZ

Warunki realizacji wg Karty Problemu Zdrowotnego

Zakres świadczeń gwarantowanych: leczenie szpitalne.

Wymagania formalne: oddział o profilu chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej.

Personel w trakcie zabiegu:

- 1) lekarz specjalista w dziedzinie chirurgii onkologicznej lub chirurgii plastycznej,
- 2) pielęgniarka posiadająca tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego lub po kursie kwalifikacyjnym w dziedzinie pielęgniarstwa operacyjnego lub posiadająca co najmniej dwuletnie doświadczenie w instrumentowaniu do zabiegów.

Pozostałe wymagania: zapewnienie udokumentowanego udziału w zespole terapeutycznych psychologa.

Źródło: KPZ

Skutek prawny wg Karty Problemu Zdrowotnego

Nowelizacja rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Źródło: KPZ

4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego:

Interwencja:

- 85.411 Mastektomia – inne,
- 85.412 Mastektomia całkowita,
- 85.421 Obustronne proste odjęcie piersi,
- 85.422 Obustronne całkowite odjęcie piersi,
- Jednostronna całkowita rekonstrukcja piersi,
- Obustronna całkowita rekonstrukcja piersi.

Populacja:

Kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi:

- 1) potwierdzona mutacja BRCA 1/2 (ICD-10: Z15.01) lub
- 2) obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) (ICD-10: Z15.01) lub
- 3) krewnie I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi (ICD-10: Z15.01) lub
- 4) choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową.

Źródło: KPZ

4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

4.2.3.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
Przedwczesny zgon	X	X	X	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X		
Niezdolność do pracy		X		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X		X
Obniżenie jakości życia	X	X		X

¹Wg Ustawy o świadczeniach

4.2.3.2. **Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia**Tabela 4. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli - priorytety zdrowotne²

Wskaźniki epidemiologiczne	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
Choroby układu krążenia				
Choroby nowotworowe	X	X	X	X
Choroby układu oddechowego				
Cukrzyca				
Rehabilitacja				X
Zapobieganie otyłości				
Leczenie uzależnień				
Choroby psychiczne				X
Choroby zakaźne i przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii				
Poprawa zdrowia w środowisku nauki, pracy i zamieszkania				X
Opieka okołoporodowa, opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3				
Leczenie bólu i monitorowanie jego skuteczności				
Opieka geriatryczna i opieka nad osobami niepełnosprawnymi i niesamodzielnymi				

4.2.3.3. **Znaczenie dla zdrowia obywateli**

Tabela 5. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	X		X	X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia				X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X		
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość				X

² Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2018, poz. 469).

4.3. Alternatywne technologie medyczne

4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN – *Guideline International Network* (<http://www.g-i-n.net/>);
- *Prescrire International* (www.english.prescrire.org/);
- AHRQ – *Agency for Health Research and Quality* (<https://www.ahrq.gov/r/>);
- *Trip DataBase* (www.tripdatabase.com/);
- ESMO – *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/>);
- EUSOMA – *European Society of Breasts Cancer Specialists* (<https://www.eusoma.org/>);
- EORTC – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (<http://www.eortc.org/>);
- NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/>);
- ASCO – *American Society of Clinical Oncology* (<http://www.asco.org/>);
- NCI – *National Cancer Institute* (<http://www.cancer.gov/>);
- NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* (<http://www.nccn.org/>);
- ABS – *Association of Breast Surgery* (<https://associationofbreastsurgery.org.uk/>);
- ASBS – *American Society of Breast Surgeons* (<https://www.breastsurgeons.org/>);
- ICSI – *Institute for Clinical Systems Improvement* (<https://www.icsi.org/>);
- RACGP – *The Royal Australian College of General Practitioners* (<http://www.racgp.org.au/>);
- *HealthInsite* (<http://www.healthinsite.gov.au/>);
- *Swedish National Board of Health and Welfare* (<http://www.socialstyrelsen.se/>);
- ELHEMMB – *East Lancashire Health Economy Medicines Management Board* (<http://www.elmmb.nhs.uk/>);
- ECRI – *Emergency Care Research Institute* (<https://www.ecri.org/>);
- KCE – *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>);
- NGC – *National Guideline Clearinghouse* (<https://www.guideline.gov/>);
- SIGN – *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk/>);
- NZGG – *New Zealand Guidelines Group* (<https://www.health.govt.nz/>);
- NHMRC – *National Health and Medical Research Council* (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- RNAO – *Registered Nurses Association of Ontario* (<http://www.rnao.org/>);
- PUO – *Polska Unia Onkologii* (<http://www.puo.pl/>);
- PTOK – *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (<http://ptok.pl/>);
- *Polskie Forum Europejskiej Koalicji do Walki z Rakiem Piersi EUROPA DONNA* (<http://www.europadonna.org.pl/index.php?qo=4>);
- *Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej* (<http://ptcho.pl/>);
- *Medycyna Praktyczna* (www.mp.pl/);
- *Termedia* (www.termedia.pl/);
- *EmBase* (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>);
- *Medline* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.06.2018 r. Do niniejszego opracowania włączano jedynie dokumenty, które dotyczyły profilaktycznej mastektomii lub rekonstrukcji piersi przeprowadzanej po profilaktycznej mastektomii i zostały opublikowane na przestrzeni ostatnich 10 lat. W przypadku gdy odnaleziono więcej niż jeden dokument z danego kraju lub regionu, w poniższym opracowaniu przedstawiono jedynie te o metodologii najwyższej jakości.

Odnaleziono 11 wytycznych praktyki klinicznej: 3 wytyczne amerykańskie z 2018 roku – *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN_1, NCCN_2 oraz rekomendacja NCCN_3 będąca uzupełnieniem

NCCN_2), 1 wytyczne kanadyjskie z 2017 roku dot. rekonstrukcji piersi – *Alberta Health Service (AHS)*, 1 wytyczne holenderskie z 2017 roku *Netherlands Society for Plastic and Reconstructive Surgery (NVPC)*, 1 wytyczne kanadyjskie z 2017 roku dot. kontralateralnej profilaktycznej mastektomii (*Wright 2017*), 1 wytyczne europejskie z 2016 roku – *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, 1 wytyczne hiszpańskie z 2015 roku – *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*, 1 wytyczne australijskie z 2014 roku – *Australian Government Cancer Australia (AGCA)*, 1 wytyczne polskie z 2013 roku, zaktualizowane w 2014 roku – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz 1 wytyczne brytyjskie z 2013 roku, częściowo zaktualizowane w 2017 roku – *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Należy mieć na uwadze, że przez wzgląd na specyfikę problemu decyzyjnego, przedstawiono jedynie te informacje z wytycznych, które dotyczą kobiet oraz nowotoworu piersi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN_1, 2018 (Stany Zjednoczone Ameryki)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące oceny ryzyka wystąpienia raka piersi / jajnika - genetycznego / rodzinnego / w grupach wysokiego ryzyka</u></p> <p>W wytycznych wskazano postępowanie m.in. z kobietami będącymi nosicielkami mutacji genu BRCA. Są to, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „świadomość piersi” (ang. <i>breast awareness</i>) od 18 r.ż. – zostało to zdefiniowane jako samobadanie piersi i zgłaszanie podejrzanych zmian lekarzowi, • kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy rozpoczynając od 25 r.ż., • badanie przesiewowe piersi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ u kobiet w wieku 25-29 lat: coroczny rezonans magnetyczny piersi z kontrastem (lub mammografia (z rozważeniem tomosyntezy), ale tylko, jeśli rezonans magnetyczny nie jest dostępny) lub obserwacja zindywidualizowana na podstawie wywiadu rodzinnego (jeżeli diagnoza raka piersi została postawiona przed 30 r.ż.), ✓ u kobiet w wieku 30-75 lat: coroczna mammografia (z rozważeniem tomosyntezy), oraz rezonans magnetyczny piersi z kontrastem, ✓ u kobiet w wieku >75 lat: schemat obserwacji powinien być dobrany indywidualnie, ✓ u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, które nie przeszły obustronnej mastektomii, badanie przesiewowe obejmujące coroczną mammografię oraz rezonans magnetyczny piersi - powinny być przeprowadzane, jak zostało opisane powyżej, • przedyskutowanie opcji mastektomii profilaktycznej, obejmujące zagadnienia tj.: stopień ochrony przed rakiem piersi, jaki daje taki zabieg, możliwości rekonstrukcji piersi oraz ryzyko jakie ze sobą niesie. Podczas konsultacji powinno się również wziąć pod uwagę wywiad rodzinny oraz ryzyko jakie zostaje po takim zabiegu, łącznie z wiekiem pacjentki oraz oczekiwaną długością życia, • wzięcie pod uwagę aspektów psychospołecznych, społecznych i związanych z jakością życia wśród osób poddanych profilaktycznej mastektomii i / lub profilaktycznemu usunięciu jajników i jajowodów, • rozważenie opcji związanej z podawaniem leków redukujących ryzyko występowania raka piersi (patrz wytyczne NCCN_2), • rozważenie udziału pacjentki w badaniach klinicznych nad obrazowaniem, czy też badaniami przesiewowymi jeśli są dostępne (np. nowe metody obrazowania, częstsze przeprowadzanie obrazowania podczas nadzoru nad pacjentkami), • edukacja pacjenta w zakresie znaków i objawów nowotworów, zwłaszcza tych związanych z mutacją w genie BRCA. <p>W wytycznych wskazano również związek innych mutacji z ryzykiem wystąpienia raka piersi, wraz ze wskazaniem zalecanego postępowania, odnośnie badań przesiewowych oraz stosowanych metod profilaktycznych, w poszczególnych przypadkach.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano, każdy z członków panelu ekspertów złożył deklarację konfliktu interesów</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny oraz panel ekspertów.</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano.</p>
<p>NCCN_2, 2018 + uzupełnienie z NCCN_3, 2018 (Stany Zjednoczone Ameryki)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące redukcji ryzyka raka piersi.</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>czynnikami genetycznymi</u>, predysponującymi do występowania raka piersi są mutacje genu BRCA 1/2, p53, PTEN lub innego genu, • <u>czynnikiem rodzinnym</u>, predysponującym do występowania raka piersi jest spokrewnienie z przypadkami, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ✓ nosicielstwo mutacji predysponujących do występowania raka piersi w obrębie rozpatrywanej rodziny, ✓ ≥2 pierwotnych zachorowań na raka piersi u jednego członka rodziny (definicja ta obejmuje bilateralnego i kontralateralnego pierwotnego raka piersi występującego zarówno synchronicznie, jak i asynchronicznie),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥2 osób z pierwotnym rakiem piersi wśród krewnych z tej samej linii genealogicznej, przy czym co najmniej jeden przypadek raka piersi zdiagnozowany ≤50 r.ż., ✓ rak jajnika / jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, ✓ rak piersi u mężczyzny, ✓ krewni 1. lub 2. stopnia z rakiem piersi zdiagnozowanym ≤45 r.ż., ✓ wywiad rodzinny obejmujący ≥3 przypadki (zwłaszcza zdiagnozowane w młodym wieku ≤50 r.ż., jak i może obejmować kilka nowotworów pierwotnych u jednej osoby) m.in.: raka piersi, raka trzustki, raka prostaty, czerniaka, mięsaka, raka kory nadnerczy, guza mózgu, białaczki, rozlanego raka żołądka, raka jelita grubego, raka endometrium, raka tarczycy, raka nerki lub wiele pierwotnych raków u jednej osoby. <p>Wytyczne wskazują postępowanie takie jak m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka - ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥10 lat, to jeśli po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania, należy zaproponować POSTĘPOWANIE 1, • jeżeli kobieta ma predyspozycje genetyczne (czyli znaną mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej jeden czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi, oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥10 lat, to jeśli po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyraża chęci ich zastosowania, należy zaproponować POSTĘPOWANIE 2, • jeżeli kobieta ma predyspozycje genetyczne (czyli znaną mutację genu BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub rodzinne do wystąpienia raka piersi (tzn. spełnia kryterium co najmniej jeden czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%), ale oczekiwana długość życia <10 lat, należy zaproponować POSTĘPOWANIE 3, • jeżeli kobieta nie ma predyspozycji genetycznej do wystąpienia raka piersi (czyli znaną mutację genu BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub rodzinnej do wystąpienia raka piersi (tzn. nie spełnia kryterium co najmniej jednego czynnika rodzinnego), należy zaproponować POSTĘPOWANIE 3. <p>POSTĘPOWANIE 1</p> <p>Wytyczne wskazują, że wśród tych osób należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku raka piersi (ty ko w przypadku, gdy nie były one wykonane w przeciągu ostatniego roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli wyniki tych badań mieszczą się w zakresie normy, wytyczne proponują trzy opcje postępowania redukującego ryzyko wystąpienia raka piersi. Zastosowanie tych opcji powinno być przedyskutowane w zespole interdyscyplinarnym: <ul style="list-style-type: none"> ✓ modyfikacja stylu życia: <ul style="list-style-type: none"> ❖ rozważyć ryzyko raka piersi związane ze stosowaniem złożonej terapii hormonalnej (estrogen / progesteron) ≥3-5 lat, ❖ ograniczyć spożycie a alkoholu do mniej niż 1 drinki dziennie, ❖ ćwiczenia fizyczne, ❖ kontrola masy ciała, ❖ karmienie piersią, ✓ zastosowanie leków: <ul style="list-style-type: none"> ❖ u kobiet w wieku przedmenopauzalnym: udział w badaniu klinicznym lub podawanie tamoksyfenu (E=4, S=4, Q=5, C=5, A=4), ❖ u kobiet w wieku pomenopauzalnym: udział w badaniu klinicznym lub podawanie tamoksyfenu (E=4, S=4, Q=5, C=5, A=4) lub raloksyfenu (E= 3, S=4, Q=4, C=4, A=3) lub inh bitorów aromatazy (anastrozol – E=4, S=4, Q=5, C=4, A=4; eksemestan – E=4, S=4, Q=4, C=4, A=3), <p>Obserwacja pacjentki podczas stosowania leków redukujących ryzyko polega na m.in.: nadzorze właściwym dla kobiet o podwyższonym ryzyku wystąpienia raka piersi, rutynowych badaniach przesiewowych z zakresu ginekologii właściwych dla wieku pacjentki, badanie okulistyczne w przypadku zaćmy lub problemów ze wzrokiem,</p> ✓ zabiegi chirurgiczne: <ul style="list-style-type: none"> ❖ profilaktyczna mastektomia – zabieg ten powinien być rozważany jedynie u osób z mutacją genetyczną o wysokim ryzyku wystąpienia raka piersi, mocno obciążającym wywiadem rodzinnym lub ewentualnie wśród pacjentek z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(uprzednio profilaktyczna mastektomia była również rekomendowana wśród pacjentek z rakiem zrazikowym <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>), jednak aktualnie w tej grupie chorych zalecane jest raczej stosowanie leków redukujących ryzyko) i / lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów, • jeżeli wyniki tych badań odbiegają od normy: należy kierować się wytycznymi NCCN <i>Breast Cancer Screening and Diagnosis</i> z 2018 roku. <p>POSTĘPOWANIE 2 Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli istnieje podejrzenie predyspozycji rodzinnych do występowania raka piersi lub znana jest mutacja genetyczna zwiększająca ryzyko wystąpienia raka piersi u danej kobiety lub jeżeli kobieta ma ponad 20% ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania jej życia, należy postępować zgodnie z zaleceniami NCCN_1 oraz NCCN <i>Breast Cancer Screening and Diagnosis</i> z 2018 roku, • jeżeli kobieta ma raka zrazikowego <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>, LCIS) lub atypową hiperplazję (zrazikową lub przewodową), lub jeżeli kobieta ma w wywiadzie radioterapię w obrębie klatki piersiowej, wykonaną przed 30 r.ż. lub u kobiety z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$, zastosuj postępowanie opisane w NCCN <i>Breast Cancer Screening and Diagnosis</i> z 2018 roku. <p>POSTĘPOWANIE 3 Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi < 10 lat, zastosuj postępowanie opisane w NCCN <i>Breast Cancer Screening and Diagnosis</i> z 2018 roku, • u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania, wybierz POSTĘPOWANIE 1, • u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania, wybierz POSTĘPOWANIE 2, • u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania, wybierz POSTĘPOWANIE 1, • u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania, wybierz POSTĘPOWANIE 1, • u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $< 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat) lub, u których oczekiwana długość życia wynosi < 10 lat lub, u kobiet z przeciwwskazaniami do zastosowania endokrynowych terapii redukcji ryzyka raka piersi, zastosuj postępowanie opisane w NCCN <i>Breast Cancer Screening and Diagnosis</i> z 2018 roku. <p>W wytycznych NCCN <i>Breast Cancer Screening and Diagnosis</i> z 2018 roku (NCCN_3) wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet, u których ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania życia jest $>20\%$: <ul style="list-style-type: none"> ✓ badanie kliniczne co 6-12 miesięcy, ✓ coroczna mammografia (z rozważeniem tomosyntezy) od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania na raka piersi w rodzinie, ale nie wcześniej niż od 30 r.ż., ✓ coroczny rezonans magnetyczny od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania na raka piersi w rodzinie, ale nie wcześniej niż od 25 r.ż., ✓ strategie redukcji ryzyka opisane w wytycznych NCCN_2, ✓ „świadomość piersi” (ang. <i>breast awareness</i>), • u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną pomiędzy 10, a 30 r.ż.:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ kobiety w wieku <25 lat: <ul style="list-style-type: none"> ❖ badanie kliniczne rozpoczęte 10 lat po radioterapii, ❖ „świadomość piersi” (ang. <i>breast awareness</i>), ✓ kobiety w wieku ≥25 lat: <ul style="list-style-type: none"> ❖ badanie kliniczne, co 6-12 miesięcy, rozpoczęte 10 lat po radioterapii, ❖ coroczna mammografia, z rozważeniem tomosyntezy, rozpoczęta 10 lat po radioterapii, ale nie przed 30 r.ż., ❖ rezonans magnetyczny piersi, rozpoczęty 10 lat po radioterapii, ale nie przed 25 r.ż., ❖ „świadomość piersi” (ang. <i>breast awareness</i>), • u kobiet ≥35 r.ż. z 5-letnim ryzykiem wystąpienia inwazyjnego raka piersi wg modelu Gail'a ≥1,7%: <ul style="list-style-type: none"> ✓ badanie kliniczne co 6-12 miesięcy, ✓ coroczna mammografia, z rozważeniem tomosyntezy, ✓ rozważyć strategię redukcji ryzyka opisane w wytycznych NCCN_2, ✓ „świadomość piersi” (ang. <i>breast awareness</i>), • u kobiet, które mają ≥20% ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania życia, opierając się na wystąpieniu raka zraz kowego <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>, LCIS) lub atypowej hiperplazji przewodowej / zrazikowej (ang. <i>atypical ductal / lobular hyperplasia</i>, ADH / ALH) w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ badanie kliniczne co 6-12 miesięcy, ✓ coroczna mammografia, z rozważeniem tomosyntezy, ✓ rozważenie corocznego rezonansu magnetycznego piersi (rozpoczynając od diagnozy LCIS lub ADH/ALH, ale nie wcześniej niż przed 25 r.ż.), ✓ rozważyć strategię redukcji ryzyka opisane w wytycznych NCCN_2, ✓ „świadomość piersi” (ang. <i>breast awareness</i>). <p>Źródło finansowania: nie wskazano.</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny oraz panel ekspertów.</p> <p>Siła dowodów:</p> <p><u>Skuteczność schematu leczenia (E)</u></p> <p>5 – wysoka skuteczność: prawdopodobnie wpływa na wyleczenie choroby, często zapewnia długi okres przeżycia. 4 – bardzo skuteczny: prawdopodobnie nie wpływa na wyleczenie choroby, czasami zapewnia długi okres przeżycia. 3 – umiarkowanie skuteczny: niewielki wpływ na przeżycie, lecz często pozwala kontrolować przebieg choroby. 2 – minimalnie skuteczny: brak lub nieznany wpływ na przeżycie, czasami pozwala kontrolować przebieg choroby. 1 – zastosowanie paliatywne: przynosi jedynie korzyści w postępowaniu objawowym</p> <p><u>Bezpieczeństwo schematu leczenia (S)</u></p> <p>5 – zwykle nie wiąże się ze znaczną toksycznością: nieznana lub minimalna toksyczność, brak negatywnego wpływu na aktywności życia codziennego. 4 – okazjonalnie toksyczny: rzadko występująca znaczna toksyczność lub jedynie toksyczność niskiego stopnia, niewielki wpływ na aktywności życia codziennego. 3 – łagodnie toksyczny: łagodna toksyczność utrudniająca wykonywanie aktywności życia codziennego. 2 – umiarkowanie toksyczny: znaczna toksyczność występuje często, lecz toksyczność zagrażająca życiu / skutkująca zgonem, jest rzadka; często zakłóca aktywności życia codziennego. 1 – wysoko toksyczny: często występuje znaczna toksyczność lub toksyczność zagrażająca życiu / skutkująca zgonem; zakłócenia aktywności życia codziennego są powszechne i ciężkie.</p> <p><u>Jakość dowodów (Q)</u></p> <p>5 – wysoka jakość dowodów: wiele dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych i / lub metaanalizy. 4 – dobra jakość dowodów: jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych. 3 – średnia jakość dowodów: badanie/a randomizowane niskiej jakości lub dobrze zaprojektowane badanie/a nierandomizowane.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2 – niska jakość dowodów: opisy przypadków lub szerokie doświadczenie kliniczne. 1 – słaba dostępność / jakość, dowodów: niewiele ka ilość lub brak dowodów.</p> <p><u>Spójność dowodów (C)</u></p> <p>5 – wysoka spójność dowodów: wiele badań z podobnymi wynikami. 4 – przeważnie spójność dowodów: wiele badań z pewnymi różnicami w wynikach. 3 – dowody mogą być spójne: kilka badań lub jedynie badania z niewielką próbą, randomizowane / nierandomizowane z pewnymi różnicami w wynikach. 2 – niespójność dowodów: znaczące różnie w kierunku wyników pomiędzy badaniami. 1 – jedynie dowody incydentalne: incydentalne dowody zastosowania danej interwencji u ludzi</p> <p><u>Dostępność interwencji – obejmuje cenę leku, leczenia podtrzymującego, wlewu, monitorowania toksyczności, leczenia skutków toksyczności (A):</u></p> <p>5 – bardzo mało kosztowna 4 – mało kosztowna 3 – umiarkowanie kosztowna 2 – kosztowna 1 – bardzo kosztowna</p>
<p>Wright 2017 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące wskazań do kontralateralnej profilaktycznej mastektomii.</u></p> <p>Celem wytycznych było wskazanie konsensusu odnośnie przeprowadzania kontralateralnej profilaktycznej mastektomii – CRRM (wykonanej na piersi przeciwnej do tej, w której zdiagnozowano raka piersi).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, wykonanie CRRM jest rekomendowane m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet będących nosicielkami mutacji genu BRCA1/2 <p>Zgodnie z wytycznymi, CRRM można rozważyć m.in. w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy jest niewystarczająca liczba argumentów za lub przeciw jej wykonaniu, a kobieta znajduje się we wczesnym stadium raka piersi i jest nosicielką mutacji genu CHEK2, PTEN, p53, PALB2 lub CDH1, • przeprowadzenie CRRM (z rekonstrukcją piersi lub bez) nie jest rekomendowane, ale może być rozważone u kobiet, u których symetria piersi może być poważnym problemem po przeprowadzeniu mastektomii piersi z rakiem (z rekonstrukcją lub bez). <p>Zgodnie z wytycznymi, wykonanie CRRM nie jest rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet z wczesnym stadium raka piersi, z umiarkowanym ryzykiem, niezależnie od wieku, • u kobiet z wczesnym stadium raka piersi, z obciążającym wywiadem rodzinnym, kiedy zidentyfikowano wielu członków rodziny z wystąpieniem raka piersi przed 50 r.ż. (przy braku mutacji genu BRCA1/2), • u kobiet z wczesnym stadium raka piersi, z obciążającym wywiadem rodzinnym – zidentyfikowano wiele członków rodziny z wystąpieniem raka piersi po 50 r.ż. (przy braku mutacji genu BRCA1/2), • u kobiet z wczesnym rakiem piersi, jeżeli nie są nosicielkami mutacji genu BRCA 1/2, a członkowie jej rodziny są nosicielami mutacji BRCA1/2, • u kobiet, u których test genetyczny na obecność mutacji genu BRCA1/2 był znacząco niepewny, przy jednoczesnym obciążającym wywiadem rodzinnym – wielu zidentyfikowanych krewnych z rakiem piersi lub przy jednoczesnym braku obciążającego wywiadu rodzinnego, • u kobiet z obciążającym wywiadem rodzinnym występowania raka piersi, jednak odmawiających przeprowadzenia badań genetycznych w kierunku obecności mutacji genu BRCA1/2, • u kobiet z wczesnym stadium raka piersi, jeżeli są w wieku od <30 do <60, • u kobiet ze zrazikowym rakiem piersi (ang. <i>lobular breast cancer</i>) lub z rakiem piersi w wysokim stadium, • gdy decyzja jest podejmowana w oparciu o czas (natychmiastowa lub odroczone) lub rodzaj rekonstrukcji piersi (z użyciem autoprzeszczepu lub implantu),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u kobiet z lokalnie zaawansowanym rakiem jednej piersi, wyczuwalnie powiększonymi palpacyjnie węzłami chłonnymi lub z rakiem przebiegającym z zajęciem ściany klatki piersiowej i/lub skóry, • u kobiet z rakiem piersi ER/PR negatywnym lub Her2neu pozytywnym lub ER/PR/Her2neu negatywnym, • u kobiet z rakiem jednej piersi o przebiegu wieloognisowym lub policentrycznym, • kobiet, u których wczesny rak piersi był zdiagnozowany tylko na podstawie badania MRI, • u kobiet, które w badaniu obrazowym miały w kontralateralnej piersi zmianę niezłośliwą lub nieokreśloną, • w oparciu jedynie o lęk pacjenta dotyczący: rozwoju raka piersi w drugiej piersi, monitorowania raka piersi, przerzutów odległych, zgonu związanego z rakiem piersi, • jeżeli niemedyczne źródła informacji (rodzina, internet) silnie optują za przeprowadzeniem CRRM <p>Źródło finansowania: wsparcie <i>Canadian Institute of Health Research; the Temerty Chair in Breast Cancer at Sunnybrook Health Sciences Centre; Canadian Association of General Surgeons; The Canadian Partnership Against Cancer and Cancer Care Ontario</i>; autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Metodyka: aktualizacja przeglądu systematycznego <i>Fayanju 2014</i> oraz opinie / panel ekspertów (zmodyfikowana metoda delficka: zanonimizowane kwestionariusze, 2 rundy spotkań, poziom zgodności potrzebny do wydania konkretnego zalecenia – 80%, konferencja końcowa).</p> <p>Siła dowodów: nie określono</p> <p>Określenia użyte w wytycznych: „Nie jest rekomendowane” – rozpoczęcie dyskusji z pacjentem nt. CRRM przez lekarza nie jest rekomendowane. Wszyscy uczestnicy panelu eksperckiego zgodzili się w kwestii tego, że nawet jeśli przeprowadzenie CRRM nie jest rekomendowane, nie oznacza to, że nie może być przeprowadzone. Jeżeli to pacjent podejmie temat jej przeprowadzenia, lekarz powinien podjąć tę dyskusję i może zdecydować się na przeprowadzenie CRRM, jeżeli pacjent jest dobrze poinformowany i w pełni świadomy wszystkich zalet i wad tego zabiegu i że według lekarza i pacjenta postępowanie takie będzie właściwe w tym indywidualnym przypadku.</p>
<p>AHS, 2017 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii lub terapeutycznej mastektomii związanej z rakiem piersi.</u></p> <p>Według autorów rekomendacji, zalecenia w przedstawionym dokumencie dotyczą kobiet powyżej 18 r.ż., które są kandydatkami do mastektomii, zarówno z powodu raka piersi, jak i zabiegu profilaktycznego u kobiet obciążonych genetycznie.</p> <p>Wytyczne podają m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tego raka (np. nosicielki mutacji genów BRCA1 lub BRCA 2) powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już na początku procesu podejmowania decyzji. Pacjentki po mastektomii, zarówno terapeutycznej, jak i profilaktycznej, powinny uzyskać szczegółowe, spersonalizowane informacje na temat rekonstrukcji piersi oraz ewentualną konsultację specjalistyczną, które mają wesprzeć je w podjęciu decyzji; • czynnikami, które należy wziąć pod uwagę podejmując decyzję o wykonaniu jakiegokolwiek rekonstrukcji piersi (natychmiastowej lub opóźnionej), są: <ul style="list-style-type: none"> ✓ lokalizacja oraz stan zaawansowania zmiany nowotworowej, ryzyko nawrotu nowotworu, ✓ przebyte, aktualnie stosowane lub przewidywane leczenie raka piersi (tj. zabieg chirurgiczny, radioterapia, chemioterapia), ✓ czynniki dotyczące konkretnego pacjenta, np.: choroby współistniejące, nawyki, palenie papierosów oraz czynniki związane z zachowaniem / stylem życia; • dostępnych jest kilka typów rekonstrukcji i nie ma aktualnie wystarczających dowodów naukowych, które pozwalałyby na preferowanie któregoś z nich. Decyzja ta powinna być podjęta przez chirurga oraz pacjentkę, po dokładnym poinformowaniu jej o wszystkich wadach i zaletach każdego z rodzajów rekonstrukcji; • u pacjentek po profilaktycznej mastektomii powinno rozważyć się natychmiastową rekonstrukcję piersi (np. przeprowadzoną jednocześnie z mastektomią); • u pacjentek, u których przeprowadzenie natychmiastowej rekonstrukcji piersi nie jest odpowiednie, można przeprowadzić odroczoną rekonstrukcję po ukończeniu wszystkich rekomendowanych terapii adjuwantowych, • mastektomia oszczędzająca skórę jest akceptowalnym zabiegiem u osób, które zakwalifikowane są do natychmiastowej rekonstrukcji piersi; • mastektomia oszczędzająca sutki jest bezpieczna z onkologicznego punktu widzenia u osób, które dokonują jej ze względów profilaktycznych jednak może nie być odpowiednia w związku z możliwością wystąpienia martwicy sutka;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjentka powinna być świadoma, że rekonstrukcja piersi jest kompleksowym, dużym, wieloetapowym zabiegiem chirurgicznym z którym wiąże się możliwość wystąpienia konkretnych powikłań; • oczekiwania pacjentki powinny zostać ocenione przed zabiegiem. Pacjentka powinna być świadoma, że efekt zabiegu rekonstrukcji piersi może różnić się pomiędzy pacjentkami i że zabieg rekonstrukcji piersi, nie przywróci im pierwotnej funkcji, wyglądu ani wrażliwości; • jeżeli chodzi o nadzór onkologiczny, nie ma dowodów naukowych wspierających wykonywanie rutynowej mammografii zrekonstruowanych piersi, stąd też postępowanie takie nie jest zalecane. Martwica tłuszczu jest częstą i łagodną zmianą identyfikowaną w mammografii zrekonstruowanych piersi. W przypadku zidentyfikowania podejrzanych zmian w zrekonstruowanej piersi konieczna jest konsultacja chirurgiczna z określeniem dalszego postępowania. Jeżeli chodzi o żywotność implantu, pomimo, że rezonans magnetyczny może wykryć pęknięcie powłoki implantu (ang. <i>silent implant shell rupture</i>), nie ma dowodów na to, że skryning radiologiczny bezobjawowych, zrekonstruowanych piersi polepsza stan zdrowia kobiet. <p>Źródło finansowania: zadeklarowano brak bezpośredniego zaangażowania przemysłu w tworzenie oraz dystrybucję wytycznych (dodatkowo wskazano, że autorzy nie otrzymali wynagrodzenia za swoje zaangażowanie w przygotowanie rekomendacji – autorzy zgłosili konflikt interesów).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano.</p>
<p>NVPC, 2017 (Holandia)</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące rekonstrukcji piersi.</p> <p>W wytycznych wskazano, że stworzono zalecenia postępowania odnośnie rekonstrukcji piersi u kobiet, które przeszły zabieg chirurgiczny oszczędzający pierś lub mastektomię, związane z wystąpieniem raka piersi lub też zakwalifikowanych do mastektomii profilaktycznej.</p> <p>W wytycznych można odnaleźć m.in. odpowiedź na pytania takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekonstrukcja piersi u pacjentów wysokiego ryzyka przechodzących profilaktyczną mastektomię powinna być natychmiastowa, czy opóźniona: <ul style="list-style-type: none"> ✓ dowody naukowe: u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi, u których wykonuje się profilaktyczną mastektomię, ryzyko powikłań pooperacyjnych może być większe w przypadku opóźnionej rekonstrukcji piersi, niż w przypadku rekonstrukcji natychmiastowej (GRADE: bardzo niska). Natomiast brak jest dowodów naukowych, które pozwalałyby na porównanie walorów estetycznych oraz satysfakcji pacjenta u pacjentów z opóźnioną i natychmiastową rekonstrukcją piersi po profilaktycznej mastektomii (GRADE: b.d.); ✓ rekomendacja: przy wykonywaniu profilaktycznej mastektomii preferuje się przeprowadzanie natychmiastowej rekonstrukcji piersi; • jaka powinna być strategia przeprowadzenia mastektomii oszczędzającej sutki u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ siła dowodów: wydaje się, że mastektomia oszczędzająca sutki daje dobre rezultaty estetyczne (GRADE: bardzo niska). Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwotnego raka piersi po profilaktycznej mastektomii oszczędzającej sutki w 12. oraz 24. miesiącu po zabiegu wydaje się być niskie (GRADE: bardzo niska). Odnalezione badania porównawcze nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków odnośnie do różnicy w powikłaniach w trakcie operacji i pooperacyjnych oraz długofalowego bezpieczeństwa onkologicznego pomiędzy profilaktyczną mastektomią oszczędzającą skórę a profilaktyczną mastektomią oszczędzającą sutki i skórę (GRADE: b.d.); ✓ rekomendacja: należy poinformować pacjenta, że zabieg oszczędzający sutki może wiązać się z wystąpieniem martwicy sutka, co zwiększa prawdopodobieństwa utraty implantu piersi. Wytyczne zalecają również poinformowanie pacjenta: o wadach i zaletach różnych technik przeprowadzenia mastektomii oszczędzającej sutki, o tym, że m.in. większy rozmiar miseczki wiąże się z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych oraz o tym, że zmniejszenie ryzyka występowania raka piersi może być bardziej korzystne w przypadku mastektomii oszczędzającej sutki, niż w przypadku mastektomii oszczędzającej skórę; • jaka jest strategia opieki psychologicznej nad pacjentem z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ dowody naukowe: nie przeprowadzono wyszukiwania w tym zakresie, ✓ rekomendacja: każdy z pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi powinien być skierowany do psychologa lub pracownika socjalnego, przed wykonaniem profilaktycznej mastektomii z natychmiastową rekonstrukcją piersi. Podczas opieki nad pacjentem przechodzącym zabieg profilaktycznej mastektomii z natychmiastową rekonstrukcją piersi (przed i po zabiegu) zalecane jest pytanie pacjenta o odczuwanie dolegliwości natury psychologicznej. Jeżeli

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>uzna się to za konieczne, należy pacjenta pokierować do psychologa lub pracownika socjalnego.</p> <p>Źródło finansowania: <i>Quality Fund for Medical Specialists</i> oraz <i>The Netherlands Organization for Health Research and Development</i>. Tłumaczenie wytycznych zostało sfinansowane przez <i>the Knowledge Institute for Medical Specialists</i>. Autorzy rekomendacji złożyli deklarację braku konfliktu interesów, dot. związków z firmami, organizacjami oraz instytucjami, których obszar działania pokrywa się ze stworzonym dokumentem, w ciągu ostatnich pięciu lat. Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny oraz panel ekspertów.</p> <p>Siła dowodów: wskazano, że przy pracy nad wytycznymi, w odniesieniu do oceny dowodów naukowych odnoszących się do interwencji wykorzystano z metodologii GRADE, a w przypadku dowodów naukowych odnoszących się do wartości testów diagnostycznych, skutków ubocznych, czy też etiologii, gdzie użycie metodologii GRADE nie było możliwe, korzystano z metody EBRO (nid. <i>Evidence-based Richtlijnontwikkeling</i>; publ. <i>Van Everdingen 2014</i> w jęz. niderlandzkim).</p> <p>Skala oceny jakości dowodów wg GRADE: bardzo niska - oszacowanie efektu jest bardzo niepewne</p> <p>Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC428525/ (ostatni dostęp: 10.07.2018 r.)</p>
<p>ESMO, 2016 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące profilaktyki oraz metod skryningowych stosowanych wśród nosicieli mutacji genów BRCA oraz w innych zespołach dziedzicznych raków piersi / jajnika.</u></p> <p>Wytyczne skupiają się na zapobieganiu wystąpienia raka oraz metodach skryningowych wśród zidentyfikowanych nosicieli mutacji genów BRCA1/2. Według autorów rekomendacji, występowanie mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 jest odnotowywane w większości przypadków zespołów dziedzicznego raka piersi i jajnika.</p> <p>W przypadku zidentyfikowania obecności mutacji genów BRCA1/2 istnieje potrzeba dalszej obserwacji pacjenta oraz określenia możliwych opcji wczesnego wykrycia raka oraz redukujących ryzyko wystąpienia nowotworu. Należy również rozważyć problem dotyczący płodności, w przypadku kobiet, które nie zakończyły jeszcze prokreacji. Różnice pomiędzy skryningiem, a opcjami redukującymi ryzyko wystąpienia raka (tj. profilaktycznym zabiegiem chirurgicznym, chemioprophylaktyką, modyfikacją stylu życia) powinny być dokładnie wyjaśnione. Również ograniczenia w dostępności dowodów naukowych na temat tych opcji powinny być jasno wyrażone. Indywidualna rozmowa z pacjentem powinna obejmować zagadnienia jakim jest jakość życia oraz oddziaływanie na aspekty psychologiczne pacjenta, związane z postępowaniem redukującym ryzyko (klasa zaleceń: V, stopień wiarygodności danych: B).</p> <p>Wśród strategii redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi, wytyczne wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikację stylu życia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zachęcanie do karmienia piersią (klasa zaleceń: IV ; stopień wiarygodności danych: B), ✓ zachęcanie do regularnych ćwiczeń fizycznych, utrzymywania prawidłowej masy ciała, ograniczenia spożywania alkoholu, unikania stosowania hormonalnej terapii zastępczej (klasa zaleceń: V; stopień wiarygodności danych: B); • badania skryningowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy jest rekomendowane od 25 r.ż. lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania na raka piersi w rodzinie (klasa zaleceń: V; stopień wiarygodności danych: B), ✓ wszyscy nosiciele mutacji powinni być zachęceni do samobadania piersi oraz do szukania natychmiatowej konsultacji medycznej jeżeli dostrzegą jakąkolwiek zmianę w obrębie piersi lub zgrubienie w dołach pachowych (klasa zaleceń: V; stopień wiarygodności danych: B), ✓ coroczne badanie MRI piersi powinno być rozpoczęte w wieku 25 lat, a od 30 r.ż. powinno być kontynuowane wraz z coroczną mammografią (klasa zaleceń: II; stopień wiarygodności danych: A), ✓ jeżeli skryning MRI nie jest dostępny, należy przeprowadzać coroczną mammografię, rozpoczynając od 30 r.ż. (klasa zaleceń: III, siła wiarygodności danych: B), ✓ przeprowadzanie ultrasonograficznego badania piersi powinno być rozważone w przypadku braku dostępności rezonansu magnetycznego (klasa zaleceń: IV; stopień wiarygodności danych: B). Może być również stosowane jako badanie uzupełniające względem mammografii lub jako alternatywna dla badania MRI, gdy nie jest dostępne. • leki redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ tamoksyfen może być rozważony jako profilaktyka pierwotna, nie mniej jednak dowody naukowe na takie postępowanie są słabe (klasa zaleceń: IV; stopień

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wiarygodności danych: C);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zabiegi chirurgiczne redukujące ryzyko wystąpienia nowoturu piersi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ BRRM jest najbardziej skuteczną metodą redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wśród nosicieli mutacji genów BRCA 1/2 (klasa zaleceń: III; stopień wiarygodności danych: B), ✓ zarówno mastektomia oszczędzająca skórę, jak i mastektomia oszczędzająca sutki są akceptowalną alternatywą dla mastektomii całkowitej (klasa zaleceń: III; stopień wiarygodności danych: C), ✓ powinno zaoferować się natychmiastową rekonstrukcję piersi (klasa zaleceń: V; stopień wiarygodności danych: C), ✓ CRRM może być rozważona u pacjentów z wcześniejszą diagnozą raka piersi (klasa zaleceń: III; stopień wiarygodności danych: B). <p>Wytyczne wskazują również, że nie jest jasne, czy jakiegokolwiek schemat obserwacji jest konieczny, skuteczny, czy też kosztowo efektywny u osób po zabiegach chirurgicznych redukujących ryzyko wystąpienia raka. Stąd też obecnie nie ma zalecanego schematu obserwacji pacjentów po operacji redukującej ryzyko wystąpienia raka (klasa zaleceń: V; stopień wiarygodności danych: C). Wskazano również, że w przypadku mastektomii oszczędzającej sutki, przy której zostawia się więcej resztkowej tkanki piersiowej, możliwe jest rozważenie kontynuacji corocznej kontroli składającej się z badania MRI lub USG piersi.</p> <p>Wytyczne odnoszą się również do postępowania w przypadku występowania zespołów mutacji genetycznych wiążących się z umiarkowanym oraz wysokim ryzykiem rozwoju raka piersi lub jajnika. Wskazują, że mutacjami genetycznymi, mogącymi wiązać się z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi i jajnika mogą być mutacje tj. p53, PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, STK11, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2. Rozważenie profilaktycznej mastektomii, jako postępowania zmniejszającego ryzyko wystąpienia raka, jest zalecane w mutacjach tj.: p53, PTEN, PALB2, STK11 oraz CDH1.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy wytycznych zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów związanego z przygotowaniem wytycznych).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury, opracowanie tematu przez grupę ekspertów z kilku dziedzin zgodnie ze standardową procedurą opisaną w odnośniku poniżej</p> <p>Źródło: https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf (ostatni dostęp: 10.07.2018 r.)</p> <p>Siła dowodów:</p> <p><u>Klasa zalecenia:</u></p> <p>I – dane pochodzą z co najmniej jednego, dużego randomizowanego badania klinicznego o metodologii dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</p> <p>II – dane pochodzą z małych badań randomizowanych lub z dużych badań randomizowanych z podejrzeniem ryzyka wystąpienia błędów (niższa jakość metodologiczna badania) lub z metaanaliz takich badań lub z metaanaliz badań z heterogenicznością.</p> <p>III – dane pochodzą z prostektywnych badań kohortowych.</p> <p>IV – dane pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</p> <p>V – dane pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadku, opinii eksperckich.</p> <p><u>Stopień wiarygodności danych:</u></p> <p>A – mocne dowody na skuteczność interwencji wiążące się ze znaczną korzyścią kliniczną (mocno rekomendowane).</p> <p>B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność interwencji, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną (ogólnie rekomendowane).</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność interwencji lub korzyści z jej stosowania nie przewyższają wad, tj. działania niepożądane, koszty (rekomendowane jako postępowanie opcjonalne).</p> <p>D – umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności interwencji lub o odmiennym jej działaniu niż pożądane (ogólnie nierekomendowane).</p> <p>E – mocne dowody świadczące o nieskuteczności interwencji lub o odmiennym jej działaniu niż pożądane (nierekomendowane w ogóle).</p>
<p>SEOM, 2015 (Hiszpania)</p>	<p><u>Wytyczne kliniczne dotyczące dziedzicznego raka piersi i jajników.</u></p> <p>W wytycznych wskazano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecenia dotyczące badania przesiewowych u kobiet będących nosicielkami mutacji genów BRCA. W zakresie badań przesiewowych wystąpienia raka piersi wymieniono, m.in.:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ samobadanie piersi (ang. <i>breast self awareness</i>), od 18 r.ż. (klasa zaleceń: II, stopień wiarygodności danych: A), ✓ kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy od 25 r.ż. (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: A), ✓ coroczny rezonans magnetyczny piersi od 25-70 r.ż. (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: A), ✓ coroczna mammografia od 30-35 do 70 r.ż. (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: A); <p>• zalecenia postępowania redukującego ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji genów BRCA, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia adjuwantowa tamoksyfenem redukuje ryzyko wystąpienia kontralateralnego raka piersi (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: A), ✓ nie wykazano korzyści ze stosowania tamoksyfenu jako profilaktyki pierwotnej u nosicieli mutacji genów BRCA (klasa zaleceń: I, siła wiarygodności danych: A), ✓ doustna antykoncepcja chroni przed wystąpieniem raka jajnika (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: B), jednak należy zachować ostrożność w jej stosowaniu u nosicieli mutacji genu BRCA, ponieważ może ona zwiększać u nich ryzyko wystąpienia raka piersi, ✓ BRRM redukuje ryzyko wystąpienia raka piersi o około 90% (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: B) i jest opcją możliwą do zastosowania wśród zdrowych nosicieli mutacji genów BRCA1 i BRCA2, tak samo jak CRRM u młodych pacjentów, z nowozdiagnozowanym rakiem piersi (klasa zaleceń: II, siła wiarygodności danych: B). <p>W wytycznych wspomniano również o postępowaniu z kobietami, u których nie zidentyfikowano mutacji BRCA, u których w wywiadzie rodzinnym występował rak piersi. Wskazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi, w tej populacji kobiet, jest wyższe niż w populacji ogólnej.</p> <p>Wymieniono zalecane postępowanie w tej grupie kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • samobadanie piersi (ang. <i>breast self awareness</i>), od 18 r.ż. (klasa zaleceń: III, stopień wiarygodności danych: B), • kliniczne badanie piersi co 6 miesięcy od 25 r.ż. (klasa zaleceń: III, stopień wiarygodności danych: B), • coroczna mammografia od 40-70 r.ż. lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania na raka piersi w rodzinie (klasa zaleceń: II, stopień wiarygodności danych: B), • jeżeli ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu trwania życia jest większe o więcej niż 20-25% od ryzyka w populacji ogólnej, należy rozważyć dodanie, do wymienionego wyżej schematu monitorowania, badanie MRI piersi od 25 r.ż. (siła zaleceń: II, stopień wiarygodności danych: B), • zarówno tamoksyfen, jak i raloksyfen mogą być rozważone jako chemioprowfilaktyka wystąpienia raka piersi u kobiet powyżej 35 r.ż. (klasa zaleceń: I, siła wiarygodności dowodów: A). <p>W wytycznych odniesiono się również do postępowania w przypadkach zidentyfikowania innych niż BRCA mutacji genów predysponujących do wystąpienia raka piersi.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano, jedna z autorek publikacji korzystała z RTICC Grantu RD 12/0036/0053.RD12/0036/008. (autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów).</p> <p>Metodyka: nie wskazano.</p> <p>Siła dowodów: do siły zaleceń oraz jakości dowodów skorzystano z <i>Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendation in Clinical Guidelines (Khan 2010)</i></p> <p><u>Siła zaleceń (ang. <i>strength of recommendation</i>)</u></p> <p>A – oparte na dowodach o dobrej jakości dla rekomendowania danej interwencji B – oparte na dowodach o umiarkowanej jakości dla rekomendowania danej interwencji C – oparte na dowodach o dobrej jakości dla wydania rekomendacji D – oparte na dowodach o umiarkowanej jakości dla nierekomendowania danej interwencji E – oparte na dowodach o dobrej jakości dla nierekomendowania danej interwencji</p> <p><u>Jakość danych: (ang. <i>quality of evidence</i>)</u></p> <p>II – dowody pochodzą z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego RCT; II - dowody pochodzą z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferowanie >1 ośrodkowych), wielu badań typu serie przypadków lub z eksperymentów bez grupy kontrolnej o spektakularnych wynikach; III – dowody pochodzą z opinii ekspertów, doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów.</p>
AGCA, 2014	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi u kobiet z mutacją BRCA1/2 lub kobiet wysokiego ryzyka tej mutacji.</p> <p>Grupa wysokiego ryzyka została w wytycznych zdefiniowana jako kobiety z osobistym i/lub rodzinnym wywiadem wskazującym na możliwość podatności genetycznej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>(Australia)</p>	<p>na zachorowania na raka, jednak testy genetyczne w tym kierunku nie zostały przeprowadzone lub są nierozstrzygające. Wytyczne odnoszą się m.in. do CRRM u osób z rakiem w jednej piersi. Rekomendują że: należy przedyskutować możliwość przeprowadzenia CRRM, z kobietami z rakiem piersi i obecnością mutacji BRCA1/2, w szczególności z młodymi kobietami (tj. <50 r.ż.) celem znaczącego obniżenia ryzyka wystąpienia raka piersi (siła rekomendacji: B), Implikacje praktyczne – należy zaproponować taki sam sposób postępowania jak wyżej wymieniony:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ kobietom ze zdiagnozowanym rakiem piersi, niebędącymi nosicielkami mutacji genu BRCA ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, ❖ kobietom ze zdiagnozowanym rakiem piersi, niebędącymi nosicielkami mutacji genu BRCA ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi i jajników. <p>W wytycznych podano też następujące informacje, jednak nie zostały one ujęte jako rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoksyfen, w porównaniu z jego niestosowaniem, może redukować ryzyko wystąpienia kontralateralnego raka piersi u kobiet z rakiem piersi i mutacją BRCA (poziom dowodów: badania z grupą kontrolną – nierandomizowane badania eksperymentalne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania typu serie przypadków z grupą kontrolną / badania porównawcze z grupą kontrolną: z historyczną grupą kontrolną, dwa lub więcej badania jednoramienne, serie przypadków z równoległą grupą kontrolną), • Tamoksyfen wykazuje podobną skuteczność, jeżeli chodzi o obniżanie ryzyka wystąpienia kontralateralnego raka piersi u kobiet z rakiem piersi i mutacją BRCA, co w przypadku kobiet z rakiem piersi niezwiązanym z mutacją BRCA (poziom dowodów: badania porównawcze z grupą kontrolną: z historyczną grupą kontrolną, dwa lub więcej badania jednoramienne, serie przypadków z równoległą grupą kontrolną), • pozostaje niejasne, czy CRRM u kobiet z rakiem piersi i mutacją BRCA1/2 (w porównaniu do braku jej przeprowadzenia) wpływa korzystnie na punkty końcowe tj. przeżycie całkowite, czy też przeżycie zależne od raka piersi (ang. <i>breast cancer specific survival</i>) (poziom dowodów: badania z grupą kontrolną – nierandomizowane badania eksperymentalne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania typu serie przypadków z grupą kontrolną), <p>CRRM (w porównaniu do braku jej przeprowadzenia) znacznie obniża ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi (o >90%), zwłaszcza u młodych kobiet (<50 r.ż.) z rakiem piersi i będącymi nosicielkami mutacji genów BRCA1/2 (poziom dowodów: prospektywne badania kohortowe).</p> <p>Źródło finansowania: środki <i>Australian Government Cancer Australia</i>, brak zewnętrznych źródeł finansowania (autorzy przeglądu zgłosili dodatkowo deklaracje konfliktu interesów). Metodyka: oparte na przeglądzie systematycznym Siła rekomendacji (ang. <i>grade of recommendation</i>): B - waga dowodów na tyle wiarygodna, że zaproponowane postępowanie można odnieść do większości przypadków</p>
<p>PTOK, 2013 (Polska – ostatnia aktualizacja: 03.12.2014 r.)</p>	<p>Wytyczne dotyczące raka piersi. Zgodnie z wytycznymi do grupy bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi / jajnika (ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z potwierdzoną mutacją genów BRCA1/2 lub • z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. ≥3 zachorowania u krewnych I. lub II. stopnia (łącznie z probantką) lub • z obciążającym wywiadem rodzinnym, tj. krewnie I. stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi i jajnika. <p>Zgodnie z wytycznymi do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi / jajnika (4-10 krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną) należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby bez potwierdzenia mutacji BRCA1 lub • osoby z obciążającym wywiadem rodzinnym: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką). <p>W wytycznych wymieniono zakres wykonywanych procedur u kobiet w kategoriach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika. Są to:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • badania przesiewowe u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika. W zakresie badań przesiewowych wystąpienia raka piersi są to: <ul style="list-style-type: none"> ✓ od 18 r.ż. wykonywana raz na miesiąc, po miesiączce, samokontrola piersi, ✓ od 25 r.ż. (lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie) wykonywane co 6. miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ❖ badanie piersi przez lekarza, ❖ badania obrazowe tj. rezonans magnetyczny piersi u kobiet poniżej 30 r.ż. (u kobiet poniżej 30 r.ż. z obecnością mutacji w genach BRCA preferowany jest rezonans magnetyczny z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania mammografii) lub w przypadku niejednoznacznego wyniku – mammografii. Mammografia na przemian z rezonansem magnetycznym u kobiet powyżej 30 r.ż. Badanie ultrasonograficzne piersi należy przeprowadzać jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy; ✓ od 35 r.ż. (lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie) wykonywane co 6. miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ❖ USG dopochwowa i oznaczanie stężenia Ca125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą); ✓ coroczne badanie ginekologiczne (doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30–60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi); ✓ co 3 lata badanie cytologiczne • metody profilaktyki pierwotnej stosowane u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika: <ul style="list-style-type: none"> ✓ profilaktyka chirurgiczna: <ul style="list-style-type: none"> ❖ osoby w wieku 40-50 lat: profilaktyczna amputacja piersi (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90-95%), ❖ osoby w wieku 35-40 lat (na podstawie kryterium najmłodszego wieku zachorowania na raka jajnika w rodzinie lub po zakończeniu okresu rozrodczego): obustronne usunięcie przydatków (zmniejszenie ryzyka raka jajnika o 80-95% i raka piersi o 50%); ✓ profilaktyka farmakologiczna (stosowana rzadko ze względu na niepożądane działania tamoksyfenu): <ul style="list-style-type: none"> ❖ od 35 r.ż.: selektywne modulatory receptora estrogenowego, tj. tamoksyfen, raloksyfen (nieznany wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji, zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi dla tamoksyfenu o 50%). <p>W wytycznych wskazano również, że w przypadku rozpoznania raka zrazikowego <i>in situ</i> zaleca się jedynie obserwację obejmującą badanie kliniczne co 6-12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy, a także wykonywanie mammografii co 12 miesięcy. U chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, na przykład nosicielstwem mutacji BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym raka piersi (np. rak piersi przed 40 r.ż.), należy rozważyć wykonanie obustronnej profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi.</p> <p>W wytycznych wskazano również, w rozdziale dotyczącym leczenia raków naciekających (stopień I, IIA i IIB), że w przypadku występowania potwierdzonego nosicielstwa mutacji genów BRCA1 lub BRCA2, u kobiet przed menopauzą, a szczególnie u kobiet w wieku 35 lat lub młodszych, uważa się za względne przeciwwskazanie do oszczędzającego leczenia. Ryzyko rozwoju nowego raka w obrębie piersi poddanej oszczędzającemu leczeniu lub zachorowania na raka drugiej piersi jest u młodych kobiet znacznie podwyższone – należy wykonać raczej amputację piersi, w której rozwinął się rak oraz rozważyć profilaktyczną amputację drugiej piersi.</p> <p>W tym samym rozdziale wytycznych wskazano również, że amputację podskórną wykonuje się, jako przygotowanie do operacji odtwórczej, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wśród nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Jest to amputacja podskórna o charakterze profilaktycznym w celu zapobiegania wystąpieniu nowotworu piersi, oraz • w przypadku obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie <i>hyperplasia lobularis s. ductalis atypica</i>, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka. <p>Źródło finansowania: nie wskazano.</p> <p>Metodyka: nie wskazano.</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano.</p>
<p>NICE, 2013 (Wielka Brytania – w zakresie chemioprolaktyki)</p>	<p>Wytyczne dotyczące klasyfikacji, opieki nad pacjentem oraz leczenia rodzinnego raka piersi.</p> <p>W wytycznych opisano m.in. strategie redukcji ryzyka i promowania wczesnego wykrywania raka piersi. Wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi powinny samobadać piersi (ang. <i>be breast aware</i>), zgodnie z zaleceniami opublikowanymi pod adresem https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/439619/breastaware-polish.pdf (ostatni dostęp:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
<p>wytyczne zaktualizowano w 2017 r.)</p>	<p>09.07.2018 r.)</p> <ul style="list-style-type: none"> dla osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, bez raka piersi w wywiadzie, w aktywnej obserwacji można wykonać takie badania jak przedstawiono w tabeli poniżej (MMG – mammografia, MRI – rezonans magnetyczny): 			
	Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi oraz:			
	Wiek	Prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA lub TP53 ≤30%	Brak testów genetycznych, ale prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji BRCA >30%	Nosicielstwo mutacji BRCA1 lub BRCA2
	20-29	Nie oferuj MMG Nie oferuj MRI	Nie oferuj MMG Nie oferuj MRI	Nie oferuj MMG Nie oferuj MRI
	30-39	Rozważ coroczną MMG Nie oferuj MRI	Rozważ coroczną MMG Coroczny MRI	Rozważ coroczną MMG Coroczny MRI
	40-49	Coroczna MMG Nie oferuj MRI	Coroczna MMG Coroczny MRI	Coroczna MMG Coroczny MRI
	50-59	Coroczna MMG Nie oferuj MRI	Coroczna MMG Nie oferuj MRI*	Coroczna MMG Nie oferuj MRI*
60-69	MMG** Nie oferuj MRI	MMG** Nie oferuj MRI*	Coroczna MMG Nie oferuj MRI*	
70+	MMG**	MMG**	MMG**	
<p>* chyba że wymaga tego budowa tkanki piersiowej; ** jako część badań przesiewowych</p>				
<ul style="list-style-type: none"> dla osób z umiarkowanym i z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, bez raka piersi w wywiadzie - nie zaleca się rutynowego oferowania badania USG piersi, ale można je rozważyć, w przypadku, gdy: rutynowo zaoferowanoby MRI, jednak nie jest to odpowiednie dla danej osoby, np. przez wzgląd na klaustrofobię oraz kiedy wyniki MMG lub MRI są trudne do zinterpretowania; 				
<p><u>Umiarkowane ryzyko:</u> ryzyko rozwoju raka piersi 3-8% u kobiet w wieku 40-50 lat lub życiowe ryzyko liczone od 20 r.ż. (ang. lifetime risk) na poziomie 17%-30% <u>Wysokie ryzyko:</u> ryzyko rozwoju raka piersi >8% u kobiet w wieku 40-50 lat lub życiowe ryzyko (ang. lifetime risk) na poziomie >30% oraz w przypadkach mutacji BRCA1/2, TP53.</p>				
<ul style="list-style-type: none"> dla osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, z rakiem piersi w wywiadzie oraz wywiadzie rodzinnym, w aktywnej obserwacji można wykonać takie badania jak: <ul style="list-style-type: none"> ✓ mammografia: <ul style="list-style-type: none"> ❖ zaoferuj coroczną mammografię kobietom w wieku 50-69 lat, które: mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi (włączając w to osoby z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2) oraz nie mają mutacji genu TP53, ❖ zaoferuj mammografię jako element populacyjnego programu przesiewowego wszystkim kobietom w wieku ≥70 lat, które: mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi (włączając w to osoby z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2) oraz nie mają mutacji genu TP53, ✓ rezonans magnetyczny: <ul style="list-style-type: none"> ❖ zaoferuj coroczny MRI wszystkim kobietom w wieku 30-49 lat z rakiem piersi w wywiadzie, które mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi, włączając w to kobiety, które są nosicielkami mutacji genu BRCA1 lub BRCA2, ❖ nie oferuj rezonansu magnetycznego żadnej kobiecie ≥50 lat, która nie jest nosicielką mutacji genu TP53, chyba, że badanie mammograficzne wykazało dużą gęstość tkanki piersiowej, ❖ rozważ coroczny rezonans magnetyczny u kobiet w wieku 20-69 lat, które są nosicielkami mutacji genu TP53 lub tym, które nie miały przeprowadzanych testów genetycznych, ale mają prawdopodobieństwo nosicielstwa tej mutacji >30%. <p>W wytycznych wskazano, że nie należy oferować aktywnej obserwacji kobietom, które przeszły obustronną profilaktyczną mastektomię.</p> 				
<p>W wytycznych opisano m.in. strategie redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi u osób obciążonych rodzinnym występowaniem tego raka. Wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby te powinny otrzymać pisemną, wystandaryzowaną informację o czynnikach ryzyka predysponujących do wystąpienia raka piersi, zawierającą m.in. informację, 				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>że czynnikiem ryzyka jest także wiek;</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikowalne czynniki ryzyka powinny być omawiane bezpośrednio z pacjentem; • chemioprolaktyka wśród osób, które mają wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zaoferowanie pacjentce w wieku przedmenopauzalnym tamoksyfenu (przez okres 5 lat), pod warunkiem, że pacjentka nie miała wcześniej / nie znajduje się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia, choroby zakrzepowo-zatorowej lub raka endometrium, ✓ zaoferowanie pacjentce w wieku pomenopauzalnym anastrozolu (przez okres 5 lat), chyba, że ma ona ciężką osteoporozę, ✓ kobietom w wieku pomenopauzalnym z ciężką osteoporozą, lub kobietom, które nie chcą przyjmować anastrozolu, można: <ul style="list-style-type: none"> ❖ zaoferować stosowanie tamoksyfenu przez okres 5 lat (jeżeli pacjentka nie miała wcześniej / nie znajduje się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia, choroby zakrzepowo-zatorowej oraz raka endometrium), ❖ rozważyć stosowanie raloksyfenu przez okres 5 lat (u kobiet bez resekcji macicy, jeżeli nie miały wcześniej / nie znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia, choroby zakrzepowo-zatorowej oraz nie chcą przyjmować tamoksyfenu), ✓ nie należy oferować chemioprolaktyki pacjentkom po BRRM, ✓ u kobiet, które nie miały, ani nie mają raka piersi, nie należy stosować chemioprolaktyki przez okres dłuższy niż 5 lat. Wskazano, że decyzja powinna być podjęta wspólnie z pacjentką, biorąc pod uwagę takie zagadnienia jak redukcja ryzyka raka inwazyjnego, skutki uboczne różnych opcji chemioterapii oraz możliwość alternatywnego wybrania czynnej obserwacji oraz, w przypadku pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi, przeprowadzenie zabiegu profilaktycznego; • u kobiet bez raka piersi możliwe jest przeprowadzenie profilaktycznej mastektomii. Podano, że: <ul style="list-style-type: none"> ✓ BRRM jest odpowiednia jedynie dla niewielkiego odsetka kobiet pochodzących z rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi, ✓ BRRM powinna być rozważana jako strategia redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet z wysokim ryzykiem; ✓ kobiety, które rozważają BRRM, przed podjęciem decyzji powinny przejść konsultację genetyczną w specjalistycznej nowotworowej poradni genetycznej, ✓ dyskusja o indywidualnym ryzyku wystąpienia raka piersi oraz jego potencjalnej redukcji poprzez profilaktyczną mastektomię, powinna przebiegać w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka danej kobiety, biorąc pod uwagę jej aktualny wiek, ✓ w przypadku braku identyfikacji jakiejkolwiek mutacji genetycznej, przez wykonaniem profilaktycznej mastektomii, należy zweryfikować wywiad rodzinny pacjentki. Jeśli nie jest to możliwe, ewentualna decyzja o profilaktycznej mastektomii powinna być podjęta biorąc pod uwagę stanowisko wszystkich członków zespołu interdyscyplinarnego zajmującego się pacjentką, ✓ przed wykonaniem profilaktycznej mastektomii należy przeprowadzić konsultację informującą o jej o konsekwencjach w sferze psychicznej oraz seksualnej pacjentki, ✓ wszystkie kobiety rozważające BRRM powinny mieć możliwość przedyskutowania opcji rekonstrukcji piersi (natychmiastowa, opóźniona) z chirurgiem specjalizującym się w onkoplastyce lub mającym odpowiednie umiejętności, ✓ kobietom, które rozważają przejście zabiegu BRRM powinno zaoferować się dostęp do grupy wsparcia lub kobiet, które już przeszły ten zabieg, ✓ możliwe jest również przeprowadzenie profilaktycznego usunięcia jajników w tej grupie kobiet; • istnieje możliwość profilaktycznej mastektomii u osób z rakiem piersi w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kobiety rozważające profilaktyczną mastektomię powinny przejść konsultację psychologiczną oraz genetyczną, ✓ należy przedyskutować ryzyko oraz korzyści płynące z przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii u kobiet ze zidentyfikowaną mutacją / podejrzeniem nosicielstwa mutacji genów BRCA1, BRCA2 lub TP53. Przy podejmowaniu decyzji, należy wziąć pod uwagę takie aspekty jak: rokowanie z jednoczesnym oszacowaniem ryzyka wystąpienia raka w drugiej piersi, potencjalny negatywny wpływ zabiegu na sferę seksualną oraz wizerunek kobiety, różnice w wyglądzie i odczuwaniu w zrekonstruowanej piersi oraz potencjalny korzystny wpływ zabiegu na ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi i zmniejszenie odczuwania lęku związanego z możliwością wystąpienia raka piersi, ✓ wszystkie kobiety rozważające profilaktyczną mastektomię powinny mieć możliwość przedyskutowania opcji rekonstrukcji piersi (natychmiastowa, opóźniona) z chirurgiem specjalizującym się w onkoplastyce lub mającym odpowiednie umiejętności, ✓ nosicielkom mutacji genów BRCA1, BRCA2 lub TP53, które nie zdecydowały się na profilaktyczną mastektomię należy zapewnić aktywną obserwację na poziomie odpowiadającej ich poziomowi ryzyka wystąpienia raka piersi,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none">✓ możliwe jest również przeprowadzenie profilaktycznego usunięcia jajników w tej grupie kobiet;• istnieją przeciwwskazania do profilaktycznej mastektomii u osób z rakiem piersi w wywiadzie. Podano, że:<ul style="list-style-type: none">✓ nie należy proponować profilaktycznej mastektomii osobom z chorobami współistniejącymi, które znacząco podniosłyby ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym,✓ nie należy proponować profilaktycznej mastektomii osobom, które mają ograniczoną oczekiwaną długość życia z powodu nowotworu lub innych przyczyn. <p>Źródło finansowania: <i>The National Institute for Health and Care Excellence oraz National Collaborating Centre for Cancer.</i></p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny, konsultacje</p> <p>Siła dowodów: w wytycznych nie stosowano siły zaleceń ani odniesienia do jakości dowodów, na jakich oparto dane zalecenie</p>

W wytycznych dotyczących m.in. postępowania z pacjentkami o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi, wskazano, że obejmuje ono takie interwencje jak:

- **modyfikacja stylu życia:**
 - ✓ jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka, tzn. ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥ 10 lat, a po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania (NCCN_2),
 - ✓ u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania (NCCN_2),
 - ✓ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania (NCCN_2),
 - ✓ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania (NCCN_2),
 - ✓ u nosicieli mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (ESMO),
 - ✓ u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka piersi (NICE),
- **obserwacja:**
 - ✓ u nosicieli mutacji genu BRCA (NCCN_1, SEOM, ESMO),
 - ✓ u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (PTOK),
 - ✓ dla osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, bez raka piersi / z rakiem piersi, w wywiadzie (NICE),
 - ✓ dla osób obciążonych rodzinnym występowaniem tego raka (NICE),
 - ✓ u kobiet, u których nie zidentyfikowano mutacji genu BRCA, ale u których w wywiadzie rodzinnym występował rak piersi (SEOM),
 - ✓ u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika (PTOK),
 - ✓ osoby z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, bez raka piersi w wywiadzie (NICE),
 - ✓ osoby z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, z rakiem piersi w wywiadzie oraz wywiadzie rodzinnym (NICE),
- **profilaktyka lekami redukującymi ryzyko wystąpienia raka piersi:**
 - ✓ w wieku przedmenopauzalnym: udział w badaniu klinicznym lub podawanie tamoksyfenu; w wieku pomenopauzalnym: udział w badaniu klinicznym lub podawanie tamoksyfenu lub raloksyfenu lub inhibitor aromatazy (tj. anastrozol, czy też eksemestan):
 - ❖ jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka - ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest >20%) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥ 10 lat, to jeśli po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem *in situ* (ang. lobular carcinoma *in situ*, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,

- ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
- ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania (NCCN_2),
- ✓ u kobiet, które mają $\geq 20\%$ ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania życia, opierając się na wystąpieniu raka zrazikowego *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS) lub atypowej hiperplazji przewodowej / zrazikowej (ang. *atypical ductal / lobular hyperplasia*, ADH / ALH) w wywiadzie, rozważyć strategie redukcji ryzyka opisane w dokumencie NCCN_2 (NCCN_3),
- ✓ udział w badaniu klinicznym lub tamoksyfen u nosicielek mutacji genu BRCA w wieku przedmenopauzalnym (NCCN_1),
- ✓ udział w badaniu klinicznym lub tamoksyfen lub raloksyfen lub inhibitor aromatazy, tj. anastrozol, czy też eksemestan u nosicielek mutacji genu BRCA w wieku pomenopauzalnym (NCCN_1),
- ✓ rozważenie tamoksyfenu wśród nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 (ESMO),
- ✓ terapia adjuwantowa tamoksyfenem redukuje ryzyko wystąpienia kontralateralnego raka piersi u nosicielek mutacji w genach BRCA (SEOM),
- ✓ tamoksyfen i raloksyfen mogą być rozważone u kobiet powyżej 35 r.ż., u których nie zidentyfikowano mutacji genu BRCA, ale u których w wywiadzie rodzinnym występował rak (SEOM),
- ✓ terapia selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego, tj.: tamoksyfen, raloksyfen – u kobiet powyżej 35 r.ż. z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika (PTOK),
- ✓ u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka piersi, w wieku przedmenopauzalnym tamoksyfenu (NICE),
- ✓ u pacjentek obciążonych rodzinnym występowaniem raka piersi, w wieku pomenopauzalnym anastrozol – ewentualnie tamoksyfen lub raloksyfen (NICE),
- **zabiegi chirurgiczne redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi:**
 - ✓ profilaktyczna mastektomia, profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów:
 - ❖ jeżeli kobieta jest w grupie wysokiego ryzyka - ma znane predyspozycje genetyczne (czyli mutację genu, tj. BRCA1/2, p53, PTEN lub inną) lub predyspozycje rodzinne (tzn. spełnia kryterium co najmniej 1 czynnik rodzinny lub ryzyko wystąpienia raka piersi w okresie trwania życia jest $>20\%$) do wystąpienia raka piersi oraz oczekiwana długość jej życia wynosi ≥ 10 lat, to jeśli po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyraża chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z radioterapią w obrębie klatki piersiowej w wywiadzie wykonywaną w wieku <30 lat, zrazikowym rakiem *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS) w wywiadzie lub z atypową hiperplazją (zrazikową lub przewodową), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi wyrażają chęć ich zastosowania,
 - ❖ u kobiet z 5-letnim ryzykiem wystąpienia raka piersi $\geq 1,7\%$ (np. oszacowanym przy zastosowaniu zmodyfikowanego modelu Gail'a dla kobiet w wieku ≥ 35 lat), u których oczekiwana długość życia wynosi ≥ 10 lat, a które po odbyciu konsultacji dotyczącej opcji redukcji ryzyka wystąpienia raka piersi nie wyrażają chęci ich zastosowania (NCCN_2),
 - ✓ u kobiet, które mają $\geq 20\%$ ryzyko wystąpienia raka piersi w czasie trwania życia, opierając się na wystąpieniu raka zrazikowego *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS) lub atypowej hiperplazji

- przewodowej / zrazikowej (ang. *atypical ductal / lobular hyperplasia*, ADH / ALH) w wywiadzie, rozważyć strategie redukowania ryzyka opisane w dokumencie NCCN_2 (NCCN_3),
- ✓ profilaktyczna mastektomia u nosicielek mutacji genu BRCA (NCCN_1),
 - ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia jest najbardziej skuteczną metodą redukowania ryzyka wystąpienia raka piersi wśród nosicieli mutacji genów BRCA1/2 (ESMO),
 - ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia u zdrowych nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (SEOM),
 - ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia piersi u nosicielek mutacji genu BRCA1/2 (*Wright 2017*),
 - ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia, która może być rozważona u pacjentek z niewystarczającą liczbą argumentów za lub przeciw jej wykonaniu, które znajdują się we wczesnym stadium raka piersi i są nosicielkami mutacji genu CHEK2, PTEN, p53, PALB2 lub CDH1 (*Wright 2017*),
 - ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2, u pacjentek z wcześniejszą diagnozą raka piersi (ESMO),
 - ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u młodych pacjentek, z nowozdiagnozowanym rakiem piersi (SEOM),
 - ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u kobiet, zwłaszcza młodych (<50 r.ż.), z rakiem piersi i obecnością mutacji genu BRCA1/2 (AGCA),
 - ✓ kontralateralna profilaktyczna mastektomia u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi, niebędących nosicielkami mutacji genu BRCA, ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, ewentualnie również jajników (AGCA),
 - ✓ profilaktyczna amputacja piersi drugiej u nosicielek mutacji genu BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym raka piersi (np. rak piersi przed 40 r.ż.) w przypadku naciekającego raka piersi w piersi pierwszej (PTOK),
 - ✓ profilaktyczna amputacja piersi u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika w wieku 40-50 lat (PTOK),
 - ✓ obustronne usunięcie przydatków u kobiet z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi / jajnika w wieku 35-40 lat (PTOK),
 - ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia u kobiet bez raka piersi w wywiadzie, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE),
 - ✓ profilaktyczne usunięcie jajników u kobiet bez raka piersi, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE),
 - ✓ obustronna profilaktyczna mastektomia u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE),
 - ✓ profilaktyczne usunięcie jajników u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, z rodzin wysokiego ryzyka jego wystąpienia (NICE).

Zakres obserwacji w powyżej opisanych grupach obejmuje różny zakres zalecanych czynności / badań, zależny m.in. od wieku pacjentki, obecności konkretnej mutacji genowej. Są to, np.:

- samokontrola piersi,
- kliniczne badanie piersi co 6-12 miesięcy,
- badania przesiewowe:
 - ✓ 25-29 lat – MRI z kontrastem raz na rok lub MMG gdy brak MR, 30-75 lat – MMG/rok, >75 lat – indywidualnie (NCCN_1),
 - ✓ MMG/rok z rozważeniem tomosyntezy rozpoczęta nie wcześniej niż od 30 r.ż. + rozważenie MRI/rok rozpoczęte nie wcześniej niż od 25 r.ż. (NCCN_3),
 - ✓ co 6 miesięcy: <30 r.ż. MR lub MMG gdy niejednoznaczny wynik MR, >30 r.ż. MRI na przemian z MMG. Ewentualnie raz na 12 miesięcy badanie USG (PTOK),
 - ✓ u nosicielek mutacji genu BRCA w wieku: 25-70 lat, MR raz na rok oraz od 30-35 do 70 lat, MMG raz na rok; u kobiet z rodzinnym rakiem piersi w wywiadzie w wieku: 40-70 lat (lub w wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania na raka piersi w rodzinie), MMG raz na rok oraz ewentualne dodanie MRI

od 25 r.ż. (w przypadku gdy ryzyko zachorowania na raka piersi w trakcie trwania życia jest większe niż 20-25 %) (SEOM),

- ✓ MRI raz na rok od 25 r.ż. + MMG raz na rok od 30 r.ż. oraz badanie USG jako uzupełnienie MMG, gdy MRI nie jest dostępny (ESMO).

W wytycznych dotyczących rekonstrukcji piersi po zabiegach m.in. profilaktycznej mastektomii, wskazano, że:

- dostępnych jest kilka typów rekonstrukcji i nie ma aktualnie wystarczających dowodów naukowych, które pozwalałyby na preferowanie któregoś z nich. Decyzja ta powinna być podjęta przez chirurga oraz pacjentkę, po dokładnym poinformowaniu jej o wszystkich wadach i zaletach każdego z rodzajów rekonstrukcji (AHS),
- u pacjentek po profilaktycznej mastektomii powinno rozważyć się natychmiastową rekonstrukcję piersi (AHS),
- u pacjentek, u których przeprowadzenie natychmiastowej rekonstrukcji piersi nie jest odpowiednie, można przeprowadzić odroczonej rekonstrukcję po ukończeniu wszystkich rekomendowanych terapii adjuwantowych (AHS),
- przy wykonywaniu profilaktycznej mastektomii preferuje się przeprowadzanie natychmiastowej rekonstrukcji piersi (NVPC),
- powinno zaoferować się natychmiastową rekonstrukcję piersi (ESMO),
- wszystkie kobiety rozważające BRRM powinny mieć możliwość przedyskutowania opcji rekonstrukcji piersi (natychmiastowa, opóźniona) z chirurgiem specjalizującym się w onkoplastyce lub mającym odpowiednie umiejętności (NICE).

Dodatkowo, w wytycznych PTOK odniesiono się również do postępowania w przypadku wystąpienia raka zrazikowego *in situ*, który jest atypową zmianą proliferacyjną. W przypadku tym, zaleca się jedynie obserwację pacjenta. Nie mniej jednak, u chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, np. nosicielstwem mutacji BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym raka piersi (np. rak piersi przed 40 r.ż.), należy rozważyć wykonanie obustronnej profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi. Wskazano również, że amputację podskórną wykonuje się, jako przygotowanie do operacji odtwórczej, m.in.: wśród nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2. Jest to amputacja podskórna o charakterze profilaktycznym w celu zapobiegania wystąpieniu nowotworu piersi, oraz w przypadku obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie *hyperplasia lobularis s. ductalis atypica*, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka.

Wytyczne ESMO wskazują, że nie jest jasne, czy jakkolwiek schemat obserwacji jest konieczny, skuteczny, czy też kosztowo efektywny u osób po zabiegach chirurgicznych redukujących ryzyko wystąpienia raka. Stąd też obecnie nie ma zalecanego schematu obserwacji pacjentów po operacji redukującej ryzyko wystąpienia raka. Wskazano również, że w przypadku mastektomii oszczędzającej sutki, przy której zostawia się więcej resztkowej tkanki piersiowej, możliwe jest rozważenie kontynuacji corocznej kontroli składającej się z badania MRI lub USG piersi.

Wytyczne NICE wskazały, że nie zaleca się oferowania obserwacji, tj. dla osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, pacjentkom, które przeszły obustronną profilaktyczną mastektomię.

Wytyczne AHS wskazały, że jeżeli chodzi o nadzór onkologiczny, nie ma dowodów naukowych wspierających wykonywanie rutynowej mammografii zrekonstruowanych piersi, stąd też postępowanie takie nie jest zalecane. W przypadku zidentyfikowania podejrzanych zmian w zrekonstruowanej piersi konieczna jest konsultacja chirurgiczna z określeniem dalszego postępowania. Jeżeli chodzi o żywotność implantu, pomimo, że rezonans magnetyczny może wykryć pęknięcie powłoki implantu (ang. *silent implant shell rupture*), nie ma dowodów na to, że skryning radiologiczny bezobjawowych, zrekonstruowanych piersi polepsza stan zdrowia kobiet.

4.3.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk										
<p>Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące interwencji stosowanych obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu</p>	<p>„Obserwacja oraz badania obrazowe mammografia, USG piersi, MR piersi, badania USG przezpochwowe, badanie markerów onkologicznych (Ca125). Dostępne są także nierefundowane w tych wskazaniach opcje chemoprewencji – inhibitory SERM (tamoxifen, Raloxifen, inhibitory aromatazy).”</p>	<p>„Stosowane metody profilaktyki zawarłem w poniższej tabeli, pochodzącej z przygotowanych przeze mnie zaleceń dotyczących rozpoznawania i leczenia raka piersi (2018 r.). [...]”</p> <p>Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika</p> <table border="1" data-bbox="840 523 1386 1394"> <tr> <td>Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur około 95%)</td> </tr> <tr> <td>Od 18. rż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce</td> </tr> <tr> <td>Od 25. rż.¹ co 6-12 miesięcy: — badanie piersi przez lekarza — badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. rż.²; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. rż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Od 35. rż. co 6 miesięcy: — USG dopochwowa i oznaczanie stężenia Ca125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą) — Coroczne badanie ginekologiczne³</td> </tr> <tr> <td>Modyfikacja stylu życia i diety</td> </tr> <tr> <td>- regularne ćwiczenia fizyczne - utrzymanie właściwej masy ciała - ograniczenie spożycia alkoholu - zalecanie karmienia piersią - unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej</td> </tr> <tr> <td>Profilaktyka chirurgiczna</td> </tr> <tr> <td>— profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%) — profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%) — obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji o 50%; zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów 80%)</td> </tr> <tr> <td>Profilaktyka farmakologiczna⁴</td> </tr> <tr> <td>Od 35. rż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji</td> </tr> </table>	Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur około 95%)	Od 18. rż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce	Od 25. rż. ¹ co 6-12 miesięcy: — badanie piersi przez lekarza — badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. rż. ² ; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. rż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy	Od 35. rż. co 6 miesięcy: — USG dopochwowa i oznaczanie stężenia Ca125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą) — Coroczne badanie ginekologiczne ³	Modyfikacja stylu życia i diety	- regularne ćwiczenia fizyczne - utrzymanie właściwej masy ciała - ograniczenie spożycia alkoholu - zalecanie karmienia piersią - unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej	Profilaktyka chirurgiczna	— profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%) — profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%) — obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji o 50%; zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów 80%)	Profilaktyka farmakologiczna⁴	Od 35. rż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji	<p>„Chemoprewencja, ścisła obserwacja”.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Rekonstrukcja piersi jednej/obu ekspandero-protezą 2. Rekonstrukcja piersi jednej/obu implantem silikonowym z zastosowaniem siatek lub macierzy bezkomórkowej ADM 3. Rekonstrukcja piersi jednej/obu z implantem silikonowym i tkankami własnymi pacjentki 4. Rekonstrukcja piersi jednej/obu tkankami własnymi pacjentki, płatem uszypułowanym 5. Rekonstrukcja piersi jednej/obu tkankami własnymi pacjentki, płatem tkankowym z zespoleniem mikrochirurgicznym”.
Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur około 95%)														
Od 18. rż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce														
Od 25. rż. ¹ co 6-12 miesięcy: — badanie piersi przez lekarza — badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. rż. ² ; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. rż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy														
Od 35. rż. co 6 miesięcy: — USG dopochwowa i oznaczanie stężenia Ca125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą) — Coroczne badanie ginekologiczne ³														
Modyfikacja stylu życia i diety														
- regularne ćwiczenia fizyczne - utrzymanie właściwej masy ciała - ograniczenie spożycia alkoholu - zalecanie karmienia piersią - unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej														
Profilaktyka chirurgiczna														
— profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%) — profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%) — obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji o 50%; zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów 80%)														
Profilaktyka farmakologiczna⁴														
Od 35. rż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji														

Ekspert	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
		<p><u>BRCA1/2)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie; 2) u kobiet poniżej 30. rż. z obecnością mutacji w genach <i>BRCA</i> preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal dwukrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania badania MMG; 3) doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30–60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi; 4) stosowana rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicielek mutacji <i>BRCA1/2</i> i niepożądane działania tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji żadnego z tych leków w profilaktyce. MR — rezonans magnetyczny; MMG — mammografia; ER — receptor estrogenowy. 		
<p>Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące interwencji, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowane świadczenie, jeżeli będzie ono refundowane</p>	<p>„Obserwacja oraz badania obrazowe mammografia, USG piersi, MR piersi.”</p>	<p>„Najpewniej amputacja będzie wykonywana głównie w grupie kobiet, u których obecnie stosowany jest intensywny nadzór.”</p>	<p>„Chemoprewencja, ścisła obserwacja”.</p>	<p>„Nie ma możliwości zastąpienia jednej techniki inną ponieważ metodę rekonstrukcyjną dostosowywane się do pacjentki a nie na odwrót. Każda z dostępnych metod rekonstrukcji powinna być w odpowiednim przypadku wykorzystana”.</p>
<p>Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące najtańszych interwencji stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu</p>	<p>„Obserwacja oraz badania obrazowe mammografia, USG piersi, MR piersi.”</p>	<p>„Obecnie praktycznie jedyną formą profilaktyki jest wzmożony nadzór, który jednak jest bardzo kosztowny. Refundowane od niedawna profilaktyczne usunięcie jajników jest znacznie tańsze, ale jego skuteczność jest o blisko połowę niższa w porównaniu z amputacją piersi. Wieloletnie podawanie tamoksyfenu wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań, a jego skuteczność jest dyskusyjna. Nie ma żadnej procedury równie skutecznej i taniej, jak amputacja.”</p>	<p>„Ścisła obserwacja”.</p>	<p>„Rekonstrukcja piersi implantem silikonowym z siatką lub macierzą bezkomórkową (ADM) (krótki zabieg, krótki pobyt w szpitalu, szybka rekonwalescencja i rehabilitacja)”.</p>
<p>Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące uważanych za najskuteczniejsze interwencji stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu</p>	<p>„Aktualnie stosowane technologie w prewencji raka piersi to [...] obserwacja, badania obrazowe: mammografia, USG piersi, MR piersi oraz nier refundowane leki stosowane w chemoprewencji. Badania obrazowe i obserwacja</p>	<p>„Wszystkie obecnie dostępne procedury są mało skuteczne, jednak za najbardziej skuteczną metodę uznałbym profilaktyczne usunięcie przydatków (zmniejszenie ryzyka o 50%).”</p>	<p>„Chemoprewencja – stosowanie preparatu Tamoxifen. Tamoxifen ma działanie antyestrogenowe. Stosowany jest w profilaktyce i leczeniu chorych na raka piersi z dodatnim receptorem</p>	<p>„Wszystkie wymienione metody w punkcie 5 [przyp. analityk Agencji]: w punkcie wymienianym interwencje stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu] są również skuteczne. Ich</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM	Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej	Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk
	zwiększają prawdopodobieństwo wykrycia nowotworu we wczesnej fazie – nie wpływają natomiast na częstość zachorowania na raka piersi. Leki stosowane w chemoprewencji u osób z grupy wysokiego ryzyka są związane z redukcją ryzyka zachorowania na raka piersi >50%.”		estrogenowym”.	skuteczność wynika z doświadczenia chirurga i możliwości anatomicznych, zawodowych i rodzinnych pacjentki”.
Pozycje ze stanowiska eksperckiego dotyczące interwencji zalecanych przez wytyczne	„Profilaktyczna mastektomia [...] wraz z rekonstrukcją piersi [...].”	„Za kilka dni ukaże się obwieszczenie ministra zdrowia (na podstawie opracowania Jassem J, Krzakowski M.), zawierające zalecenia dotyczące tego nowotworu. Obejmują one następujące rekomendacje: W ramach obecnie obowiązujących świadczeń finansowanych ze środków publicznych możliwości postępowania u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmują: - modyfikację stylu życia i diety, - intensywne badania przesiewowe, - profilaktyczne usunięcie przydatków. Nie umieszczono tam amputacji tylko dlatego, że zgodnie z wymogami art. 11 ust. 3 [o świadczeniach] w obwieszczeniu mogą się znaleźć wyłącznie świadczenia refundowane ze środków publicznych.”	„Profilaktyczna mastektomia”.	„Wszystkie 5 wymienionych [przyp. analityk Agencji: w punkcie wymieniającym interwencje stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu]”.

4.3.3. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

4.3.3.1. Komparatory dla profilaktycznej mastektomii

Komparatory wg Karty Problemu Zdrowotnego

Możliwość zastosowania innych rozwiązań (terapii alternatywnych) została wskazana w przekazanej wraz ze zleceniem MZ Karcie Problemu Zdrowotnego. Zgodnie z przekazanymi informacjami:

„U nosicielek mutacji BRCA1/2 jest wdrażany program wczesnego wykrywania raka piersi i raka jajnika. W celu wczesnego wykrycia raka piersi zaleca się:

- comiesięczną samokontrolę piersi,
- od 25 r.ż. co 6 mies. wykonywanie badania mammograficznego (u młodych kobiet, przy dużej gęstości piersi badania USG) na zmianę z MRI piersi.

W prewencji raka piersi można również rozważyć stosowanie tamoksyfenu (w Polsce lek ten nie jest refundowany w profilaktyce raka piersi).”

Źródło: KPZ

Komparatory wg przekazanych opinii ekspertów

Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów, przedstawionymi w rozdz. 4.4.2. *Opinie ekspertów klinicznych*, interwencjami, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowane świadczenie, jeżeli będzie ono refundowane, są: obserwacja oraz badania obrazowe, tj. mammografia, USG piersi, MRI piersi / intensywny nadzór / chemoprewencja i ścisła obserwacja.

Źródło: Korespondencja z ekspertami

Komparatory wg wytycznych klinicznych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 4.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne*, wśród technologii alternatywnych dla technologii ocenianej wymienione zostały: modyfikacja stylu życia, samobadanie piersi, badania przesiewowe i wzmożony nadzór, leki redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi (tamoksyfen, raloksyfen oraz inhibitory aromatazy – eksemestan i anastrozol) oraz profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów.

W opinii analityków Agencji modyfikacja stylu życia i diety oraz samobadanie piersi nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji, ponieważ mogą być one stosowane przez pacjenta równolegle do innych opcji terapeutycznych a nie zamiast nich.

Odnosnie do:

- badan przesiewowych i wzmożonego nadzoru – w Polsce są realizowane obecnie 2 programy profilaktyki onkologicznej raka piersi:

- ✓ „Program profilaktyki raka piersi (mammografia)” - skierowany do **kobiet w wieku 50–69 lat**, które są najbardziej zagrożone zachorowaniem na raka piersi. Celem programu jest zmniejszenie liczby kobiet, które umierają na raka piersi poprzez wykrywanie zmian nowotworowych na wczesnym etapie choroby.

Program ten nie stanowi alternatywy względem interwencji ocenianej, ponieważ skierowany jest do innej populacji niż rozpatrywana, dodatkowo aktualnie jest realizowany inny program przesiewowy, którego populacja docelowa jest bardziej zbliżona do ocenianej – patrz niżej;

- ✓ „Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024” (NPZChN), w ramach którego znajduje się „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika”. Celem programu jest zidentyfikowanie możliwie największej liczby rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika i objęcie ich opieką. Programem tym objęta jest populacja zbliżona do rozpatrywanej (szczegóły w rozdz. 4.1.2. *Opis wybranych technologii alternatywnych*).

W opinii analityków stanowi on technologię alternatywną do ocenianej.

Źródło: <https://www.gov.pl/zdrowie/program-profilaktyki-raka-piersi-mammografia-1;>
<https://www.gov.pl/documents/292343/416643/Uchwa%C5%82a.pdf/e193f80e-61c1-8d7f-45bd-abe5c541fc0d> (ostatni dostęp: 11.07.2018 r.)

- Leki redukujące ryzyko wystąpienia raka piersi

W ramach chemoprewencji raka piersi, zarówno w opisanych wytycznych praktyki klinicznej, jak i w przekazanych opiniach eksperckich, wymieniono możliwość zastosowania następujących technologii lekowych: tamoksyfen, raloksyfen i inhibitory aromatazy (przy czym wytyczne ograniczają się tylko do eksemestanu i anastrozolu).

Ponieważ żaden z inhibitorów aromatazy, ani też tamoksyfen czy raloksyfen nie są refundowane w ramach profilaktyki raka piersi u kobiet bez raka piersi w wywiadzie (u osób zdrowych), nie stanowią one komparatora dla ocenianej interwencji – szczegóły patrz tabela poniżej.

Kobiety z rakiem jednej piersi w wywiadzie

Wydaje się, że zastosowanie chemoprewencji wystąpienia kontralateralnego raka piersi u kobiet, które mają już raka jednej piersi w wywiadzie byłoby możliwe, gdyby te kobiety spełniały kryteria refundacyjne do stosowania tamoksyfenu, eksemestanu, letrozolu i anastrozolu w celu leczenia raka piersi - patrz *Zakres wskazań refundowanych* w tabeli poniżej. Tak stosowane produkty lecznicze, w leczeniu raka jednej piersi, mogłyby oddziaływać protekcyjnie na ryzyko wystąpienia raka w drugiej, niezajętej przez proces nowotworowy, piersi. Wtedy ww. produkty lecznicze mogłyby stanowić technologię alternatywną względem profilaktycznej mastektomii.

Należy jednak zauważyć, że działanie protekcyjne jest niejako skutkiem ubocznym stosowania tych leków – nie są one celowo podawane w celach profilaktycznych. Podawane celowo w ramach profilaktyki nie byłyby, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, refundowane i dlatego nie stanowią technologii alternatywnej względem profilaktycznej mastektomii.

Tab. 1 Zestawienie leków stosowanych w chemoprewencji raka wg wytycznych i opinii ekspertów

Leki stosowane w chemoprewencji raka piersi		Stan refundacji zgodnie z Obwieszczeniem MZ#	Zakres wskazań refundowanych	Zakres wskazań zarejestrowanych	Refundacja w ocenianym wskazaniu?	Czy stanowi technologie alternatywną względem ocenianej?
Tamoksyfen		TAK	Katalog A1** - nowotwory złośliwe Katalog C^ – Zał. C52: tj. nowotwory oznaczone kodami ICD-10 m.in. C50 – C50.9 (tj. nowotwory zlokalizowane w obrębie piersi)	W zależności od kart ChPL (1): • Leczenie raka piersi. • Leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi. • Leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami.	NIE	NIE
Raloksyfen		NIE	-	nd	-	NIE
Inhibitory aromatazy*	Eksemestan	TAK	Katalog A1** - Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	W zależności od kart ChPL (2): • leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych, po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem, • zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. • Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.	NIE	NIE
	Anastrozol	TAK	Katalog A**1 - Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	W zależności od kart ChPL (3): • leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego; • leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem. • leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.	NIE	NIE
	Werozol	NIE	-	-	-	NIE
	Letrozol	TAK	Katalog A1** - Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	W zależności od kart ChPL (4): • Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana. • Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. • Leczenie uzupełniające inwazyjnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet	NIE	NIE

Leki stosowane w chemoprewencji raka piersi		Stan refundacji zgodnie z Obwieszczeniem MZ#	Zakres wskazań refundowanych	Zakres wskazań zarejestrowanych	Refundacja w ocenianym wskazaniu?	Czy stanowi technologie alternatywną względem ocenianej?	
				po menopauzie, w którym stwierdzono obecność receptorów hormonalnych. • Leczenie zaawansowanego nowotworu piersi u kobiet z naturalną lub sztucznie wywołaną menopauzą, które wcześniej leczone były lekami blokującymi receptory estrogenowe i u których nastąpił nawrót lub progresja choroby. • Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem. • Przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat. • Zaawansowany rak piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby. • Nie potwierdzono skuteczności letrozolu u kobiet z rakiem piersi nie posiadającym receptorów dla estrogenów			
	Formestan	NIE	-	nd	-	NIE	
	Aminoglutetynid	NIE	-	nd	-	NIE	

*zgodnie z https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=L02BG (ostatni dostęp: 11.07.2018 r.)

Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51) ws. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-07-01

***Katalog A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...)

^Katalog C Leki, stosowane w ramach chemioterapii (...)

(1) W zależności od kart ChPL: ChPL Tamoxifen Egis, ChPL NolvadexD, ChPL Tamoxifen-Sandoz, ChPL Tamoxifen Ebewe 10 i 20 (pobrano z <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> dnia 11.07.2018 r.)

(2) W zależności od kart ChPL: ChPL Etadron, ChPL Symex, ChPL Glandex, (pobrano z <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> dnia 11.07.2018 r.),

(3) W zależności od kart ChPL: ChPL Anastrozol BlueFish, ChPL Anastrozol Medac, ChPL Anastrozol Teva, ChPL ApoNastrol, ChPL Arimidex, ChPL Atrozol, ChPL Egistrozol (pobrano z <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> dnia 11.07.2018 r.)

(4) W zależności od kart ChPL: ChPL Aromek, ChPL Clarzole, ChPL Etruzil, ChPL Lametta, ChPL Letrozole Apotex, ChPL Letrozole Bluefish, ChPL Lortanda, ChPL Symletrol (pobrano z <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> dnia 11.07.2018 r.)

- Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów

Zasadność kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego była przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. Uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości – szczegóły wraz ze skróconym uzasadnieniem przedstawia tabela poniżej.

Tab. 2 Wcześniejsza ocena Agencji dot. profilaktycznej adnektomii

Nazwa, numer dokumentu, data	Treść rekomendacji / stanowiska	Uzasadnienie rekomendacji / stanowiska
<p>Rekomendacja nr 18/2018 z dnia 9 lutego 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego”.</p>	<p>„Prezes Agencji uważa za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne dowody naukowe wskazują, że u pacjentek z mutacją w genach BRCA1/2 zastosowanie usunięcia jajników i jajowodów jest skuteczną metodą redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu jajników. Wytyczne kliniczne również zalecają tą metodę jako profilaktykę nowotworową. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że w odnalezionych dowodach naukowych nie oceniano bezpieczeństwa zastosowanego postępowania chirurgicznego. Brakuje także danych na temat długofalowych efektów takiego postępowania oraz informacji o jakości życia pacjentek. Wnioskowane świadczenie skierowane jest do pacjentek, które są nosicielkami patogennych mutacji w genach BRCA1/2. W wytycznych klinicznych wskazuje się natomiast, że przed podjęciem decyzji o zabiegu chirurgicznym konieczne jest przeanalizowanie takich aspektów jak: plany prokreacyjne pacjentki, wiek pacjentki, typ występującej mutacji, preferencje pacjentki oraz wywiad rodzinny. Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, w którym wskazano, że w proces podejmowania decyzji o kwalifikacji do ocenianego świadczenia powinien być zaangażowany zespół multidyscyplinarny, składający się ze specjalistów z dziedziny genetyki, psychologii, onkologii (i/lub ginekologii onkologicznej). W ocenie Prezesa Agencji zasadne jest uwzględnienie wyżej wskazanych aspektów w ramach opisu przedmiotowego świadczenia”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego, po uzyskaniu świadomej zgody (prośby) pacjentki i uwzględnieniu jej planów prokreacyjnych oraz ustaleniu wskazań przez multidyscyplinarny zespół, w skład którego obligatoryjnie muszą wchodzić: genetyk, psycholog i onkolog (i/lub ginekolog onkolog)”.</p>	<p>„Działania profilaktyczne polegające na amputacji narządów (jajowód/jajnik) powinny podlegać szczególnej kontroli przy ustalaniu wskazań do zabiegu. Kwalifikacje winny odbywać się w wysoko-specjalistycznych ośrodkach onkologicznych. Decyzje o zabiegu powinny być ustalane przy uwzględnieniu wszystkich czynników oraz po konsultacjach genetyka, psychologa i onkologa (NCCN-2018). Według rekomendacji ESMO-2016 określenie wieku pacjentki, w którym należy wykonać zabieg powinno uwzględniać typ mutacji, preferencje pacjentki oraz wywiady rodzinne. Dostępne badania naukowe wskazują na zasadność powyższych operacji głównie w przypadkach stwierdzenia mutacji BRCA1. W tej populacji kobiet zagrożenie rozwoju raka jajnika wynosi 39-46% (wysokie ryzyko). Wytyczne organizacji naukowych (NCCN -2018, ESMO-2016 oraz SIGN -2013) zalecają wykonanie zabiegu po zrealizowaniu przez pacjentkę planów prokreacyjnych. Wskazano również, że ablacja chirurgiczna może mieć wpływ na zmniejszenie występowania raka gruczołu piersiowego (u nosicielek mutacji BRCA). U pacjentek, u których stwierdzono mutacje genu BRCA2 ryzyko rozwoju raka jajnika ocenia się na 11-20% przy średnim wieku zachorowania wynoszącym 62 lata. (...) Podobne implikacje kliniczne zawarte są w rekomendacjach ESMO – 2016 „Ablacja chirurgiczna może powodować późniejsze negatywne skutki w tym psychologiczne będące wynikiem zmian w wyglądzie kobiet i ich seksualności”. Tak więc, aktywna profilaktyka raka jajnika/jajowodu u pacjentek ze średnim ryzykiem zachorowania na ten nowotwór może być powodem szeregu chorób ogólnoustrojowych i tym samym trwałego pogorszenia jakości życia. Aktualnie, w Polsce powinno się dążyć do intensyfikacji działań w kierunku zwiększenia dostępu pacjentek do poradnictwa genetycznego.”</p>

Źródło: RP nr 18/2018, SR nr 19/2018

Na czas ukończenia prac nad niniejszym raportem świadczenie to jednak nie jest jeszcze finansowane ze środków publicznych. Zasadność jego wprowadzenia do koszyka świadczeń gwarantowanych, na mocy *Rozporządzenia Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego*, podlega pracom legislacyjnym (od 28.05.2018 r.). Dnia 01.06.2018 r. skierowano pisma kierujące projekt do uzgodnień (etap uzgodnień społecznych), z prośbą o przedstawienie uwag do dn. 24.06.2018 r.

Źródło: <http://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12312061> (ostatni dostęp: 12.07.2018 r.)

Projekt Rozporządzenia MZ dostępny jest na stronie internetowej Rządowego Centrum Legislacji: <http://legislacja.rcl.gov.pl/docs//516/12312061/12511846/12511847/dokument343788.pdf> (ostatni dostęp: 12.07.2018 r.)

W związku z faktem, że świadczenie to nie jest refundowane, nie stanowi technologii alternatywnej względem technologii ocenianej.

4.3.3.2. Komparatory dla rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii

Przeprowadzenie rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii ma nie tylko znaczenie estetyczne, psychosocjologiczne i mające wpływ na jakość życia kobiety, ale też ułatwia zachowanie symetrii ciała i prawidłowej postawy ciała. Jedyną opcją alternatywną jest zaopatrzenie się w protezę piersi, która, noszona w biustonoszu, pozwala zachować kształt sylwetki sprzed amputacji. Proteza jest refundowana do kwoty 280 zł raz na dwa lata, w przypadkach zakupu droższego wyrobu pacjent musi ponieść różnicę w kosztach. Z refundacji wyrobu mogą jednak skorzystać tylko te kobiety, które miały usunięta pierś z powodów nowotworowych – patrz kryteria przyznawania tabela poniżej. Zatem kobiety, które przeszły profilaktyczną mastektomię bilateralną lub kontralateralną, kiedy amputowana jest pierś jeszcze niezajęta procesem nowotworowym, aktualnie nie mają możliwości skorzystania z refundacji protezy piersi.

Nie stanowi ona zatem technologii alternatywnej względem rekonstrukcji piersi. Nie zidentyfikowano żadnej innej technologii, która mogłaby stanowić komparator względem rekonstrukcji piersi.

Tab. 3 Warunki refundacji protezy piersi

Wyroby medyczne	Osoby uprawnione do wystawiania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne	Limit finansowania ze środków publicznych	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych*	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania*	Limit cen napraw
Proteza piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ chirurgii ogólnej ✓ chirurgii onkologicznej ✓ onkologii klinicznej lub chemioterapii nowotworów ✓ ginekologii ✓ ginekologii onkologicznej ✓ radioterapii onkologicznej • Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej • Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rehabilitacji lub ✓ rehabilitacji medycznej lub ✓ rehabilitacji ogólnej lub ✓ rehabilitacji w chorobach narządu ruchu 	280 zł	0%	<ul style="list-style-type: none"> • Operacyjne leczenie nowotworów; • Wady rozwojowe; • Urazy 	Raz na 2 lata	0 zł

*Jeżeli cena wyrobu medycznego jest niższa niż limit finansowania ze środków publicznych, wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy jest liczona od tej ceny.

**Okres użytkowania jest liczony od daty potwierdzenia odbioru wyrobu medycznego. Okres ten nie dotyczy świadczeniobiorców, o których mowa w art. 47 ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Źródło: Rozporządzenie MZ ws. wyrobów

4.3.4. Opis wybranych technologii alternatywnych

Obecnie jest realizowany w Polsce program profilaktyki onkologicznej raka piersi: „Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024” (NPZChN), w ramach którego znajduje się „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe – Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika”.

Źródło: NPZChN Moduł I

W opinii analityków stanowi on technologię alternatywną do ocenianej, jako że celem tego programu jest znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i jajnika w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na te nowotwory.

Ponadto, do programu kwalifikowane są kobiety z populacji bardzo zbliżonej, do tej, w której mają być refundowane ze środków publicznych oceniane interwencje.

Należy jednak mieć na uwadze, iż jest to program skryningowy, którego celem jest głównie wczesne rozpoznanie a nie leczenie.

Celem Programu jest znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i jajnika w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na te nowotwory, poprzez:

1. Zidentyfikowanie - na podstawie dokładnych wywiadów rodzinnych - kobiet, u których prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi i/lub jajnika jest 5 lub więcejrotnie wyższe od średniego ryzyka w polskiej populacji.

2. Prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genu BRCA1 w rodzinach wysokiego ryzyka zachorowania. W części tych rodzin (prawdopodobnie 10-15%) takie badania umożliwią ustalenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych chorych na raka piersi lub jajnika.

3. Objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi (samobadanie piersi: mammografia i USG) oraz raka jajnika i błony śluzowej trzonu macicy (badanie ginekologiczne, USG ginekologiczne, oznaczanie Ca125).

4. Wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których można rozważyć opcję prewencyjnej adneksktomii, która bardzo znacznie obniża ryzyko zachorowania na raka piersi i zapobiega (w przeważającej większości przypadków) zachorowaniom na raka jajnika.

Do grupy najwyższego ryzyka kwalifikowane są kobiety:

- z rodzin, w których wystąpiły 3 lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub jajnika wśród krewnych I i II stopnia (włączając probantkę),
- krewnie I stopnia pacjentek, u których rozpoznano zarówno zachorowanie na raka piersi i na raka jajnika (syn- lub metachronicznie),
- u których – niezależnie od obciążenia rodzinnego - wykryto patogenną mutację genów *BRCA1* lub *BRCA2*.

Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi (co najmniej 5-krotnie wyższe niż w całej populacji) występuje także w rodzinach:

- w których wystąpiły 2 zachorowania na te nowotwory wśród krewnych I i II (lub 2 zachorowania wśród krewnych II i III ze strony ojca) - w tym jedno zachorowanie przed 50 r.ż.,
- u bliskich krewnych chorych u których rozpoznano obustronny raka piersi,
- wśród kobiet których matki lub siostry zachorowały na raka piersi przed 40 r.ż.

Poniżej przedstawiono tabelę z porównaniem populacji docelowej w programie profilaktyki MZ i populacji ocenianej w niniejszym opracowaniu. Populacja, która jest docelową dla przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii odpowiada populacji najwyższego ryzyka w NPZChN (z wyjątkiem chorych na chorobę proliferacyjną piersi, które nie są uwzględnione w programie profilaktyki MZ).

Źródło: NPZChN Modul I

Bardzo wysokie lub znacznie zwiększone ryzyko zachorowania - zdefiniowane według powyższych kryteriów - występuje w Polsce w około 12-15% rodzin chorych na raka piersi - tj. u około 0,5% kobiet w całej populacji – czyli łącznie u około **60 000 kobiet w wieku 30-70 lat**. W skali jednego roku obciążenia dziedziczne zdefiniowane według kryteriów podanych wyżej są przyczyną około 1200-1500 zachorowań na raka piersi i jajnika.

Możliwości interwencji w powyższych grupach ryzyka polegają na objęciu ich programami ukierunkowanymi na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie raka piersi, jajnika i (w szczególnych przypadkach) innych nowotworów.

Podstawą tych programów są: systematyczne samobadanie piersi, okresowe badania mammograficzne i ultrasonograficzne oraz ginekologiczne u kobiet z wszystkich rodzin wysokiego ryzyka, zidentyfikowanych na podstawie kryteriów podanych wyżej.

Tab. 4: Zestawienie populacji docelowej w programie profilaktyki MZ i populacji ocenianej w niniejszym opracowaniu

Grupa najwyższego ryzyka zgodnie z programem MZ	Populacja oceniana (kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka)
<ul style="list-style-type: none"> kobiety u których – niezależnie od obciążenia rodzinnego - wykryto patogenną mutację genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. krewne I stopnia pacjentek u których rozpoznano zarówno zachorowanie na raka piersi i na raka jajnika (syn- lub metachronicznie) z rodzin w których wystąpiły 3 lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub jajnika wśród krewnych I i II stopnia (włączając probantkę) 	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona mutacja <i>BRCA 1/2</i> lub Krewne I stopnia, u których rozpoznano metachroniczne lub synchroniczne zachorowania na raka piersi lub Obciążający wywiad rodzinny: <ul style="list-style-type: none"> 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50 r.ż. lub 3 zachorowania w dowolnym wieku (łącznie z probantką) lub Choroba proliferacyjna piersi przebiegająca z atypią komórkową

Obligatoryjnymi elementami programów opieki są:

- Samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce i jeden do dwa razy w roku badanie piersi przez lekarza.
- Coroczne badanie mammograficzne i/lub USG od 25-30 r.ż.

Jeżeli piersi mają budowę tłuszczową to badanie mammograficzne należy wykonywać od 30 r.ż. co roku.

Jeżeli piersi mają budowę gruczołową (większość probantek) to od 30-40 r.ż. należy wykonywać co roku USG piersi a od 40 r.ż. mammografię.

Niezależnie od powyższego, pierwsze badanie mammograficzne powinno być wykonane pomiędzy 25 a 30 r.ż.

3. Badania ukierunkowane na wcześniejsze wykrycie raka jajnika i raka trzonu macicy

Od 30-35 r.ż. coroczne badanie ginekologiczne i USG ginekologiczne oraz badanie Ca125 w surowicy krwi.

W rodzinach najwyższego ryzyka, zwłaszcza tych, w których wystąpiły wcześniej zachorowania na raka jajnika, w przypadkach udokumentowanego nosicielstwa mutacji należy przedstawić probantkom opcję prewencyjnej adnektomii (ewentualnie także histerektomii) w miarę możliwości już pomiędzy 35-40 r.ż.. Zabieg ten redukuje ponad 60% ryzyko zachorowania na raka piersi i w przeważającej części przypadków zapobiega rozwojowi raka jajnika (wyjątkowo ten nowotwór może się jednak rozwinąć z otrzewnej). Uzasadnieniem do histerektomii jest częste występowanie metachronicznych zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy. Późniejsza adnektomia, mniej skuteczna w zapobieganiu zachorowaniom na raka piersi, zapobiega jednak zachorowaniom na raka jajnika, rozpoznawanym u większości kobiet z rodzin obciążonych po 40 r.ż.

Wskaźniki monitorowania oczekiwanych efektów

- Liczba rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka zidentyfikowanych i wprowadzonych do programu oraz liczba kobiet u których zrealizowano pełne programy opieki.
- Liczba wykrytych nowotworów.
- Liczba kobiet u których wykonano profilaktyczną adnektomię.

Źródło: NPZChN Moduł I

Realizacja programu profilaktyki Ministerstwa Zdrowia

Poniżej przedstawiono dane przekazane przez MZ dotyczące realizacji Programu za lata 2014-2017.

Tab. 5: Liczba rodzin i kobiet objętych opieką w ramach NPZChN Moduł I w latach 2014-2017 r.

Nazwa	Liczba w 2014 r.	Liczba w 2015 r.	Liczba w 2016 r.	Liczba w 2017 r.
Badania nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> (5 najczęstszych mutacji), w tym:	nd*	nd*	bd	bd
osoby u których przeprowadzono badanie	nd*	nd*	5768	9465
osoby, u których wykryto mutację	nd*	nd*	380	620
Badania nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> (metodą NGS), w tym:	nd*	nd*	bd	bd
osoby u których przeprowadzono badanie	nd*	nd*	324	817
osoby u których wykryto mutację	nd*	nd*	70	229

Nazwa	Liczba w 2014 r.	Liczba w 2015 r.	Liczba w 2016 r.	Liczba w 2017 r.
Rodziny, w których wykryto mutację genu BRCA1 i/lub BRCA2, w tym:	377	465	bd	bd
rodziny z najwyższego ryzyka	nd**	nd**	248	448
rodziny wysokiego ryzyka	nd**	nd**	309	429
Pacjentki/pacjenci objęci opieką (ogółem)	13384	17764	14719	18931
Liczba kobiet z rodzin najwyższego ryzyka zachorowania objętych opieką	4294	6173	3677	6148
Liczba kobiet z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania objętych opieką	8318	11210	9175	10798
Liczba wykrytych nowotworów piersi	80	138	85	115

* w latach 2014-2015 badanie w takim zakresie nie było finansowane w ramach Programu

** w latach 2014-2015 dane w takim zakresie nie były zbierane

Źródło: korespondencja z MZ

4.4. Opis metodyki dot. profilaktycznej mastektomii

Ze względu na ograniczenia czasowe zdecydowano się oprzeć analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii przeprowadzanej u kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi o badania wtórne – przeglądy systematyczne badań pierwotnych, z aktualizacją odnalezionych przeglądów systematycznych polegającą na wyszukaniu i opisanu badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do opracowania, opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania w najbardziej aktualnym/adekwatnym przeglądzie systematycznym.

W przypadku nieodnalezienia odpowiednich badań wtórnych, opracowanie zostanie oparte o wyszukanie i opisanie badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do opracowania.

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych, a następnie badań pierwotnych. W celu odnalezienia badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii przeprowadzanej u kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi dokonano przeszukiwania m.in. w bazie Medline (via PubMed), EmBase (via Ovid) i The Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Załącznikach nr 10 i 11.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: badania, w których uczestniczyły kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi z potwierdzoną mutacją BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym lub chorobą proliferacyjną piersi. Uwzględniano także badania, w których uczestniczyły kobiety, które miały w wywiadzie stwierdzonego raka jednej piersi i dodatkowo miały stwierdzoną mutację BRCA1/2 lub obciążający wywiad rodzinny lub chorobę proliferacyjną piersi i kwalifikowałyby się do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii drugiej, nieobjętej procesem nowotworowym, piersi.

Interwencja: mastektomia obu piersi (bilateralna) lub mastektomia piersi przeciwnej, do tej, w której wystąpiła uprzednio choroba nowotworowa (kontralateralna). Uwzględniono wszystkie rodzaje mastektomii (profilaktyczna - redukująca ryzyko, prosta, podskórna, radykalna, radykalna zmodyfikowana itd.).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono.

Typ badań: badania wtórne – przeglądy systematyczne; w przypadku nieodnalezienia odpowiednich przeglądów systematycznych włączeniu będą podlegać badania pierwotne.

Inne: badania opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano referencje bibliograficzne, dla których nie było dostępnego pełnego tekstu, abstrakty konferencyjne i postery), włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **badania wtórnych** odnaleziono 675 abstraktów (po deduplikacji 612), z czego 24 poddano analizie pełnotekstowej. Kryteria włączenia do niniejszego opracowania spełniło 8 badań wtórnych, z czego w niniejszym raporcie uwzględniono 2 przeglądy systematyczne – *Carbine 2018* i *Ludwig 2016*.

Pozostałe 6 odnalezionych przeglądów systematycznych (*Barmejo Perez 2007*, *Fayanju 2014*, *Felice 2015*, *Li 2017*, *Lostumbo 2010*, *Razdan 2015*) nie zostało uwzględnionych w niniejszym raporcie, z przyczyn podanych poniżej:

- *Bermejo-Perez 2007* - do przeglądu włączono 3 badania, które zostały uwzględnione w przeglądzie *Carbine 2018*, zaś reszta włączonych badań dotyczy niewłaściwej interwencji i populacji, stąd postanowiono nie powielać w opracowaniu przedstawionych wyników 3 badań,
- *Fayanju 2014* - do przeglądu włączono 14 badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie *Carbine 2018*, zaś reszta włączonych badań dotyczy niewłaściwej populacji lub typu publikacji (poglądowe,

przeglądy, abstrakty konferencyjne, ekonomiczne), stąd postanowiono nie powielać w opracowaniu przedstawionych wyników 14 badań,

- *Felice 2015* - metaanaliza 4 badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie *Carbine 2018*. W publikacji *Carbine 2018* uznano wykonanie metaanalizy za niezasadne z uwagi na heterogeniczność badań (ang. *diversity of studies*), stąd postanowiono nie opisywać wyników tego przeglądu,
- *Li 2017* - do przeglądu włączono 10 badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie *Carbine 2018*, zaś reszta włączonych badań dotyczy niewłaściwej populacji lub interwencji,
- *Lostumbo 2010* – wcześniejszy przegląd Cochrane, była dostępna jego nowsza wersja – *Carbine 2018*, stąd postanowiono nie opisywać wyników tego przeglądu,
- *Razdan 2015* – w kryteriach włączenia badań do przeglądu w zakresie populacji nie wskazano, aby były to kobiety z mutacją BRCA1/2 lub z obciążającym wywiadem rodzinnym.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **badania pierwotnych** odnaleziono 535 abstraktów (po deduplikacji 416), z czego 15 poddano analizie pełnotekstowej. Kryteria włączenia do niniejszego opracowania spełniły 2 badania pierwotne – *Roberts 2016* i *Jakub 2017*.

4.5. Opis metodyki dot. rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii

Ze względu na ograniczenia czasowe zdecydowano się oprzeć analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii przeprowadzanej u kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi o badania wtórne – przeglądy systematyczne badań pierwotnych, z aktualizacją odnalezionych przeglądów systematycznych polegającą na wyszukaniu i opisanu badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do opracowania, opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania w przeglądzie systematycznym.

W przypadku nieodnalezienia odpowiednich badań wtórnych, opracowanie zostanie oparte o wyszukanie i opisanie badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do opracowania.

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych, a następnie badań pierwotnych. W celu odnalezienia badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii przeprowadzanej u kobiet z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi dokonano przeszukiwania m.in. w bazie Medline (via PubMed), EmBase (via Ovid) i The Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Załącznikach nr 10 i 11.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: badania, w których uczestniczyły kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi z potwierdzoną mutacją BRCA1/2 lub obciążającym wywiadem rodzinnym lub chorobą proliferacyjną piersi. Uwzględniano także badania, w których uczestniczyły kobiety, które miały w wywiadzie zachorowanie na raka jednej piersi i dodatkowo miały stwierdzoną mutację BRCA1/2 lub obciążający wywiad rodzinny lub chorobę proliferacyjną piersi i kwalifikowałyby się do przeprowadzenia profilaktycznej mastektomii drugiej, nieobjętej procesem nowotworowym, piersi.

Interwencja: rekonstrukcja obu piersi wykonana po obustronnej mastektomii profilaktycznej lub rekonstrukcja jednej piersi po mastektomii profilaktycznej piersi przeciwnej, do tej, w której wystąpiła uprzednio choroba nowotworowa (kontralateralna).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono.

Typ badań: badania wtórne – przeglądy systematyczne; w przypadku nieodnalezienia odpowiednich przeglądów systematycznych włączeniu będą podlegały badania pierwotne.

Inne: badania opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano referencje bibliograficzne, dla których nie było dostępnego pełnego tekstu, abstrakty konferencyjne i postery), włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **badania wtórnych** odnaleziono 388 abstraktów (po deduplikacji 372), z czego 13 poddano analizie pełnotekstowej. Kryteria włączenia do niniejszego opracowania spełniły 3 badania wtórne: *Aygin 2018*, *Carbine 2018* i *Braude 2017*. W niniejszym raporcie uwzględniono najnowsze przeglądy systematyczne – *Aygin 2018* i *Carbine 2018*.

Przeгляд systematyczny *Braude 2017* nie został uwzględniony w niniejszym raporcie, ponieważ dokonywano w nim m.in. pomiarów poziomu satysfakcji (u kobiet po RRM z rekonstrukcją i bez rekonstrukcji), zaś wyniki podawano łącznie, z zastrzeżeniem, że większość badań dotyczyła RRM z następczą rekonstrukcją.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **badania pierwotnych** odnaleziono 1059 abstraktów (po deduplikacji 930), z czego 37 poddano analizie pełnotekstowej. Kryteria włączenia do niniejszego opracowania spełniły 7 badań pierwotnych – *Casella 2018*, *Elmi 2018*, *Head 2017*, *Moberg 2018*, *Nurudeen 2017*, *van Verchuer 2016* i *Yoshimura 2018*.

4.6. Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego opracowania, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

- mastektomii redukującej ryzyko (RRM, ang. *risk reducing mastectomy*) m.in. w grupie kobiet będących nosicielkami mutacji BRCA1/2 i z obciążającym wywiadem rodzinnym – *Carbine 2018* i *Ludwig 2016*,
- rekonstrukcji piersi po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii – *Carbine 2018* i *Aygin 2018*.

Komentarz analityków Agencji: przy opisywaniu przeglądu systematycznego *Carbine 2018* posługiwano się terminem profilaktyczna mastektomia, przy czym w publikacji występowało pojęcie mastektomii redukującej ryzyko (ang. *risk-reducing mastectomy*, RRM). Należy mieć na uwadze, iż termin „mastektomia redukująca ryzyko” jest bardziej adekwatny, gdyż oznacza, że pomimo amputacji piersi nadal istnieje ryzyko rozwoju raka, zaś „mastektomia profilaktyczna” sugeruje, że poddanie się zabiegowi eliminuje ryzyko całkowicie.

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><i>Carbine 2018</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b.d, zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Określenie, czy redukująca ryzyko mastektomia zmniejsza ryzyko śmierci z jakiegokolwiek przyczyny u:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiet, które nigdy nie chorowały na raka piersi, u kobiet, które mają raka jednej piersi w wywiadzie . <p>oraz ocena wpływu mastektomii redukującej ryzyko na inne punkty końcowe (występowanie raka piersi, śmiertelność z powodu raka piersi, przeżycie wolne od choroby, niepełnosprawność fizyczną i wyniki psychospołeczne).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: CENTRAL 2012-2016, Medline (1946-14.07.2016), Embase (1974-14.07.2016) (wyszukiwano 14.07.2016) oraz CBCG, WHO, ICTRP, ClinicalTrials.gov (wyszukiwano 04.05.2016).</p>	<p>Populacja: kobiety z wysokim ryzykiem raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, kobiety z mutacją BRCA1/2, kobiety z rakiem jednej piersi w wywiadzie, kobiety po wielu uprzednich biopsjach piersi, kobiety z uprzednio zdiagnozowanym rakiem zraz kowym <i>in situ</i>, kobiety z atypową hiperplazją, kobiety z chorobą proliferacyjną piersi. <p>Interwencja: redukująca ryzyko mastektomia (wszystkie rodzaje – podskórna, całkowita, prosta, zmodyfikowana radykalna i radykalna).</p> <p>Komparatory: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: śmiertelność ze wszystkich przyczyn; Drugorzędowe: śmiertelność z powodu raka piersi, przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>), przypadki raka piersi, powikłania (ang. <i>physical morbidity</i>) – np. komplikacje pooperacyjne, komplikacje chirurgiczne, infekcje, martwica, krwaki, jakość życia.</p> <p>Metodyka: badania obserwacyjne o jakiegokolwiek metodyce (kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków i długookresowe badania obserwacyjne z nie mniej niż 20 uczestnikami) – z powodu braku RCT.</p> <p>Inne: jęz. angielski, badania opublikowane w jakimkolwiek kraju i w jakimkolwiek czasie.</p>	<p>Włączone badania: 61 badań (15 077 kobiet):</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 prospektywnych badań kohortowych (dodatkowo 1 badanie raportujące opisane wcześniej wyniki w okresie obserwacji 4,8 lat), 23 retrospektywnych badań kohortowych (oraz dodatkowo 3 badania: 1 przedstawiające wyniki w szerszym zakresie niż w badaniu uprzednio opisanym i 2 badania przedstawiające zaktualizowane wyniki), 28 badań typu serie przypadków (ang. <i>quantitative case series studies</i>). <p>Wyniki oraz wnioski autorów przeglądu: opisano w rozdz. 5.3.1. <i>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa - Carbine 2018</i></p>
<p><i>Aygin 2018</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b.d (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p>	<p>Cel: ocena wpływu rekonstrukcji piersi, wykonanej po profilaktycznej mastektomii na jakość życia.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: lata 1996-2016 (przeszukano następujące bazy danych: <i>PubMed, OVID-LWW, Scopus, Taylor & Francis, Science Direct, EBSCO, Medline Complete, Cochrane Library, ULAKBIM</i> oraz bazy danych szarej literatury, tj.: zasoby <i>National Thesis Centre, System for</i></p>	<p>Populacja: osoby powyżej 18 r.ż.</p> <p>Interwencja: rekonstrukcja piersi wykonana po mastektomii profilaktycznej (BRRM i CRRM).</p> <p>Komparatory: nie określono.</p> <p>Punkty końcowe: jakiegokolwiek związane z oceną jakości życia.</p> <p>Metodyka: nie wskazano.</p> <p>Inne: publikacje dostępne w formie pełnotekstowej, opublikowane w języku angielskim lub tureckim.</p>	<p>Włączone badania: 7 badań prospektywnych (730 kobiet).</p> <p>Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu: opisano w rozdz. 5.3.2. <i>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – Aygin 2018.</i></p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><i>Ludwig 2016</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d. zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><i>Information Grey Literature in Europe, ProQuest Dissertations & Theses Global, Ethos, OpenThesis, Canada Thesis Center).</i></p> <p>Cel: ocena wpływu aktualnego postępowania chirurgicznego na redukcję ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika oraz redukcję śmiertelności z powodu raka u pacjentów z mutacją BRCA.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, Ovid Medline oraz Scopus - data odcięcia dla przeprowadzonego wyszukiwania: 16.01.2016 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z mutacją w genach BRCA, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego (mastektomii lub usunięcia jajników i jajowodów) w celu profilaktyki wystąpienia nowotworu.</p> <p>Interwencja: zabieg chirurgiczny (BRRM lub usunięcie jajników i jajowodów).</p> <p>Komparatory: monitorowanie (ang. <i>surveillance</i>).</p> <p>Punkty końcowe: redukcja ryzyka wystąpienia nowotworu, nawrót raka, śmiertelność.</p> <p>Metodyka: wykluczano artykuły przeglądowe, opisy przypadków, komentarze, abstrakty konferencyjne oraz listy .</p> <p>Inne: publikacje opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 10 badań obserwacyjnych (3007 kobiet w badaniach dot. BRRM).</p> <p>Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu: opisano w rozdz. 5.3.3. <i>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – Ludwig 2016.</i></p>

4.6.1. Opis przeglądu systematycznego *Carbine 2018*

Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego *Carbine 2018*:

- w 21 badaniach uczestniczyły kobiety bez wcześniejszej diagnozy raka piersi, które przeszły obustronną mastektomię redukującą ryzyko (BRRM),
- w 26 badaniach uczestniczyły kobiety z wcześniejszą diagnozą raka w jednej piersi, które przeszły kontralateralną mastektomię redukującą ryzyko (CRRM),
- w 12 badań uczestniczyły kobiety, które przeszły bilateralną lub kontralateralną mastektomię redukującą ryzyko (RRM),
- w 2 badaniach nie sprecyzowano, czy kobiety uczestniczące w badaniach miały bilateralną czy kontralateralną RRM.

Z 15 077 kobiet uczestniczących w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego - 5367 kobiet przeszło BRRM. Dla 4340 kobiet, które przeszły BRRM były dostępne wyniki oceny stanu fizycznego (ang. *physical outcomes*). 460 kobiet wzięło udział w badaniach, w których zaprezentowano wyniki dotyczące oceny jakości życia i innych aspektów psycho-społecznych, zaś 567 kobiet wzięło udział w badaniach, w których zaprezentowano wyniki dotyczące zarówno efektów psychologicznych jak i fizycznych (ang. *physical outcomes*).

9900 kobiet przeszło CRRM. 8891 kobiet uczestniczyło w badaniach, w których podano wyniki dotyczące efektów fizycznych. 900 kobiet uczestniczyło w badaniach, w których oceniano jakość życia lub inne efekty psychologiczne lub socjalne, zaś 71 kobiet uczestniczyło w badaniach, w których oceniano zarówno efekty psychologiczne jak i fizyczne.

Oceniane wyniki zdrowotne

W 20 badaniach raportowano śmiertelność ze wszystkich przyczyn (ang. *all-cause mortality*), która była predefiniowanym pierwszorzędnym punktem końcowym kwalifikującym do włączenia badania do przeglądu. W 14 badaniach raportowano dane dot. śmiertelności z powodu raka piersi, zaś w 2 badaniach raportowano śmiertelność z powodu raka piersi u pacjentek z RRM, które przeszły dodatkowo resekcję jajowodów i jajników (RRSO, ang. *risk-reducing salpingo-oophorectomy*). W 24 badaniach raportowano częstość występowania raka piersi, w 10 – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*), w 16 - wyniki dotyczące niesprawności fizycznej, w 20 – wyniki dotyczące jakości życia, zaburzeń psychologicznych (ang. *psychological morbidity*) lub innych dot. oceny emocjonalnej i funkcji socjalnych.

Ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach

Jakość metodologiczna badań pierwotnych włączonych do przeglądu *Carbine 2018* różniła się między sobą. Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego *Carbine 2018*:

- błąd doboru próby (ang. *selection bias*) – najczęstsza potencjalna przyczyna wystąpienia błędu systematycznego. W 30 z 61 badań pierwotnych stwierdzono możliwość wypaczenia otrzymanych wyników poprzez wystąpienie błędu doboru próby spowodowanego czynnikami zakłócającymi lub inną przyczyną,
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (ang. *performance bias*) – niewielkie ryzyko wystąpienia tego błędu, jako, że informację na temat zastosowanego leczenia pozyskano z obiektywnych danych (np. raporty chirurgów, bazy danych), a nie z informacji otrzymanych od pacjentów (z wyjątkiem 3 badań). W przypadku 5 badań ryzyko wystąpienia tego błędu jest niejasne,
- błąd z diagnozowania (ang. *detection bias*) – ryzyko wystąpienia tego błędu różniło się pomiędzy badaniami – 19/61 badań miało potencjalne ryzyko wystąpienia tego błędu, zaś w przypadku 4 badań ryzyko było niejasne. Głównym źródłem tego błędu było wypaczenie przypominania

(ang. *recall bias*) w ocenie jakości życia i ocenie przeżycia wolnego od choroby, ponadto osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych nie były poddane zaślepieniu, co też stanowi potencjalne źródło wystąpienia błędu wynikającego ze sposobu oceny punktów końcowych,

- błąd utraty (ang. *attrition bias*) – dotyczył 13/61 badań, zaś w 2 badaniach ryzyko wystąpienia tego błędu było niejasne. W większości badań przedstawiono wyniki wszystkich osób włączonych do badań.

Ocena jakości przeglądu wg skali AMSTAR

Przeгляд systematyczny *Carbine 2018* został oceniony przez analityków Agencji na 8 pkt na 11 możliwych do zdobycia (utrata 3 pkt wynikała z braku określenia statusu publikacji jako kryterium włączenia badań do przeglądu, braku metaanalizy i braku określenia konfliktu interesów/źródeł finansowania dla badań włączonych do przeglądu).

4.6.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – *Carbine 2018*

Ze względu na zróżnicowanie włączonych do przeglądu badań nie było możliwe wykonanie metaanalizy dla poszczególnych punktów końcowych, dlatego też poniższy wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Te osoby w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu, które przeszły bilateralną RRM i nie miały zdiagnozowanego raka piersi różniły się znacząco od osób, które przeszły kontralateralną RRM i miały raka jednej piersi, dlatego też wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla grupy BRRM (ang. *bilateral risk reducing mastectomy*) i CRRM (ang. *contralateral risk reducing mastectomy*) zostały przedstawione osobno.

4.6.2.1. BRRM

W 21/61 badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wzięły udział osoby, które przeszły BRRM, zaś w 2 badaniach uczestniczyły osoby, które przeszły zarówno BRRM jak i RRSO – redukujące ryzyko usunięcia jajowodów i jajników (ang. *risk-reducing salpingo-oophorectomy*).

1. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań mediana czasu obserwacji wyniosła 8,5 roku w grupie, która przeszła BRRM i 4,1 roku w grupie kontrolnej (w której stosowano monitorowanie, ang. *surveillance*). W grupie, która przeszła BRRM ryzyko śmierci z powodu wszystkich przyczyn było nieistotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*) - współczynnik hazardu wyniósł 0,20 (HR=0,20 [95%CI: 0,02; 1,68]).

Współczynnik śmiertelności w grupie BRRM wyniósł 0,7/1000 osobo-lat, zaś w grupie kontrolnej wyniósł 2,7/1000 osobo-lat.

10-letnie przeżycie w grupie BRRM wyniosło 99%, zaś w grupie kontrolnej wyniosło 96%.

W drugim badaniu, zanotowano, że po 4,8 roku obserwacji grupy kobiet, które przeszły RRM i po 3,5 roku obserwacji w grupie kontrolnej (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*) nie było przypadku zgonu wśród 113 kobiet z grupy RRM, zaś w grupie kontrolnej zmarły 2 ze 173 osób (1,16%).

2. Śmiertelność z powodu raka piersi

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań zanotowano 1 przypadek zgonu z powodu raka piersi (z 212 osób, które przeszły BRRM, tj. 0,47%) i 6 przypadków zgonu z powodu raka piersi (z 358 osób z grupy kontrolnej, w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*, tj. 1,66%).

W innym badaniu nie zanotowano przypadków zgonu z powodu raka piersi wśród 76 kobiet po BRRM i zanotowano 1 przypadek zgonu w grupie kontrolnej 63 os. (w której zastosowano monitoring, ang. *surveillance*) w 3-letnim okresie obserwacji.

W jednym z badań, przeprowadzonym wśród 58 kobiet z mutacją BRCA1/2 zaobserwowano, że ryzyko śmierci z powodu raka piersi było nieistotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej (w której nie przeprowadzono zabiegu chirurgicznego) - współczynnik hazardu wyniósł 0,25 (HR=0,25 [95%CI: 0,03; 1,81], p=0,14).

10-cio i 20-sto letnie przeżycie wyniosło w tej grupie 98,1% (95%CI: 87,1; 99,7). W przypadku grupy 68 osób, które przeszły BRRM: nosicielki mutacji BRCA1/2 i ich krewnych I-stopnia o nieznanym statusie mutacji, współczynnik hazardu wyniósł 0,25 (HR=0,25 [95%CI: 0,03; 1,80], p=0,14), zaś 10-cio- oraz 20-sto letnie przeżycie wyniosło 98,4% (95%CI: 88,9; 99,8). W tym samym badaniu poddano ocenie osoby z mutacją BRCA1/2, które przeszły BRRM i bilateralną RRSO (68 os.) - ryzyko śmierci z powodu raka piersi było istotnie statystycznie niższe (wg autorów badania, test log-rank wskazał na istotność statystyczną wyniku) niż w grupie kontrolnej - współczynnik hazardu wyniósł 0,14 (HR=0,14 [95%CI: 0,02; 1,02], p=0,02). W analizie porównawczej, w której każda z kobiet po BRRM i BRRSO została sparowana (ang. *matched*) poprzez datę urodzenia i status mutacji genu BRCA z kobietą, która nie przeszła BRRM, zastosowany model statystyczny nie wykazał istotności statystycznej otrzymanego wyniku (HR=0,28 [95%CI: 0,06; 1,35]). W przypadku kobiet, które przeszły tylko BRRM w porównaniu z tymi, które nie przeszły BRRM, zaobserwowana zależność była na pograniczu istotności statystycznej (HR=0,12 [95%CI: 0,02; 1,01]).

Tylko w przypadku 108 kobiet po BRRSO osiągnięto wynik istotny statystycznie - ryzyko śmierci z powodu raka piersi było istotnie statystycznie niższe niż w grupie, która przeszła BRRSO - współczynnik hazardu dotyczący śmiertelności z powodu raka piersi wyniósł 0,22 (HR=0,22 [95%CI: 0,08; 0,61], p=0,002)

b) U kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi - z obciążającym wywiadem rodzinnym (niekoniecznie będących nosicielkami mutacji BRCA1/2)

W jednym z badań obserwowano kobiety z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem raka piersi w medianie czasu 14 lat. Z 214 kobiet z BRRM i z wysokim ryzykiem raka piersi, u 2 wystąpiło zachorowanie i zgon z powodu raka piersi (0,93%), w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie zachorowania i zgony wystąpiły u 90 os. z 403 bez BRRM (2,23%).

W zależności od przyjętych założeń redukcja ryzyka śmierci z powodu raka piersi po przejściu BRRM wyniosła od 81% do 94% w porównaniu z brakiem BRRM.

c) U kobiet z umiarkowanym ryzykiem raka piersi

W jednym z badań nie zanotowano przypadków śmierci wśród 425 kobiet z grupy umiarkowanego ryzyka wystąpienia raka piersi, w porównaniu z oczekiwanymi 10,4 zgonami z powodu raka piersi (wg modelu Gaila) w grupie, która nie przeszła BRRM. Redukcja ryzyka zgonu z powodu raka piersi w grupie z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia raka piersi wyniosła 100% w porównaniu z grupą kontrolną.

W innym badaniu nie odnotowano przypadków zgonów z powodu raka piersi w czasie 10-cio letniego okresu obserwacji w grupie 276 kobiet, które przeszły BRRM w porównaniu z szacowanym współczynnikiem zgonu 0,2% w sparowanej grupie kontrolnej (podkreślono, że 65% kobiet z grupy BRRM miało wiele czynników ryzyka wystąpienia raka piersi, w czasie, gdy tylko 12% z grupy kontrolnej miało wiele czynników ryzyka).

W innym badaniu zanotowano 1 zgon z powodu raka piersi w grupie 212 kobiet po BRRM (0,47%) i 6 zgonów wśród 358 kobiet w grupie kontrolnej (1,66%) - ryzyko śmierci z powodu raka piersi było nieistotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej - współczynnik hazardu wyniósł 0,29 (HR=0,29 [95%CI: 0,03; 2,61]).

3. Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*)

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym badaniu zanotowano, że przeżycie wolne od choroby nowotworowej piersi u 212 kobiet z mutacją BRCA1/2 po BRRM w 10-cio letnim okresie obserwacji wyniosło 100%, zaś w grupie kontrolnej 358 kobiet wyniosło 74% w takim samym okresie obserwacji.

4. Przypadki raka piersi (dane z 16 badań, w tym 7 dotyczących kobiet z mutacją BRCA1/2; 6 dotyczących kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi i 3 dotyczących kobiet z nieznanym ryzykiem)

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań, nie zaobserwowano przypadków raka piersi w żadnym z 223 przypadków kobiet wysokiego ryzyka (129 z nich było nosicielkami mutacji BRCA1/2) po BRRM w porównaniu z oczekiwaną liczbą 12 przypadków raka piersi w grupie kontrolnej w średnim okresie obserwacji 6,6 lat (zakres: 2,1-14,0 lat).

W innym badaniu nie zaobserwowano przypadków raka piersi wśród 26 kobiet po BRRM w porównaniu z oczekiwaną liczbą od 6 do 9 przypadków raka piersi w grupie kontrolnej 26 kobiet z mutacją BRCA1/2. Zastosowano różne modele statystyczne dla oszacowania spodziewanej liczby przypadków raka piersi i wskaźnika względnej redukcji ryzyka, który wyniósł od 85% (95%CI: 15,6; 99,6) do 100% (95%CI: 54,1; 100,0). Mediana okresu obserwacji wyniosła 13,4 roku (zakres: 5,8; 28,5).

W kolejnym badaniu, uczestniczyły kobiety, które były nosicielkami mutacji BRCA1/2 i które przeszły BRRM (212 os.), zaś grupę kontrolną stanowiło 358 kobiet, które były poddane jedynie monitorowaniu (ang. *surveillance*). W medianie okresu obserwacji 8,5 roku dla grupy, która przeszła BRRM i 4,1 roku dla grupy kontrolnej częstość występowania raka piersi w przeliczeniu na 1000 os. wyniosła 0 dla grupy BRRM, zaś dla grupy kontrolnej wyniosła 28 przypadków raka piersi na 1000 os..

W kolejnym włączonym do przeglądu badaniu uczestniczyło 147 kobiet będących asymptomatycznymi nosicielkami mutacji BRCA1/2, które przeszły BRRM, zaś uprzednio były poddawane standardowemu monitorowaniu (ang. *normal surveillance round*), w tym MR. Częstość występowania przypadków raka piersi wyniosła 0/147 os. po średnim okresie obserwacji 6,1 roku (SE=3,4) dla nosicielek mutacji BRCA1 i 3,7 roku (SE=3,1) dla nosicielek mutacji BRCA2. Czynnikiem zakłócającym w tym badaniu był fakt, że 54% kobiet przeszło BRRSO.

W innym badaniu porównano wyniki kobiet, będących nosicielkami mutacji BRCA1/2, które wybrały BRRM i tych, które wybrały tylko monitorowanie. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy po BRRM w częstości występowania przypadków raka piersi (0/76 w grupie BRRM i 8/63 tj. 12,70% w grupie kontrolnej, $p=0,003$). W badaniu tym zaobserwowano 100% redukcję przypadków wystąpienia raka piersi po BRRM w porównaniu z monitorowaniem w okresie obserwacji 3 lata.

W kolejnym badaniu zanotowano, że 1/73 os. które przeszły BRRM miała odległe przerzuty, ale w grupie, która była poddana obserwacji u 24/173 os. (13,87%) wystąpiły przypadki raka piersi. W grupie, która była poddana obserwacji szacowany 5-letni odsetek wystąpienia raka piersi wyniósł 17% i był istotnie statystycznie ($p=0,01$) wyższy niż w grupie poddanej BRRM.

Kolejne włączone do przeglądu badanie było zarówno retro- jak i prospektywną analizą przypadków nosicielek mutacji BRCA1/2. W analizie retrospektywnej wśród 102 os. które przeszły BRRM u 2 os. wystąpił rak piersi w 5-cio letnim okresie obserwacji (1,96%) w porównaniu z 184/378 os. (48,7%) w grupie kontrolnej, która nie wybrała BRRM – różnica ta była istotna statystycznie ($p<0,0001$). Po wykluczenia z analizy kobiet, które przeszły BRRSO, podobnie, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy, która wybrała BRRM w częstości występowania raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną (2/59 tj. 3,39% vs 149/305 tj. 48,85%, $p<0,001$). Analizie poddano także kobiety, które wybrały BRRM po potwierdzeniu u nich obecności

mutacji BRCA1/2 i, podobnie, zanotowano istotną statystycznie różnicę w redukcji częstości przypadków raka piersi na korzyść grupy po BRRM w porównaniu z grupą kontrolną, bez znaczenia, czy kobiety te przeszły także BRRSO (0/24 vs 24/107 tj. 22,43%, $p < 0,0001$) czy też nie (0/19 vs 19/69 tj. 27,54%, $p < 0,0001$).

W kolejnym badaniu wzięło udział 307 os. z mutacją BRCA1/2. BRRM wybrało 96 os. (ich mediana czasu obserwacji wyniosła 3,94 lat od momentu BRRM do czasu diagnozy raka piersi/śmierci lub zakończenia udziału w badaniu). 211 os., które nie wybrało BRRM było obserwowane w medianie czasu 4,43 roku - od momentu przeprowadzenia testów genetycznych do czasu przeprowadzenia mastektomii ze wskazań klinicznych lub zakończenia udziału w badaniu. Roczna częstość wystąpienia przypadków raka piersi w grupie, która wybrała BRRM wynosiła 0,8% (3/96 os. – wszystkie z mutacją BRCA1), natomiast w grupie, która nie wybrała BRRM wyniosła 1,7% (16/211 os. – w tym 12 z mutacją BRCA1). Otrzymane wyniki wskazują na występowanie efektu protekcyjnego BRRM wg autorów przeglądu, jednak nie był on istotny statystycznie.

b) U kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi - z obciążającym wywiadem rodzinnym (niekoniecznie będących nosicielkami mutacji BRCA1/2)

W jednym z badań nie zaobserwowano przypadków raka piersi w czasie okresu obserwacji 2,8 roku po wykonaniu BRRM wśród 79 kobiet, które były nosicielkami mutacji BRCA1/2 lub miały 50% ryzyko wystąpienia raka piersi.

W innym badaniu podjęto próbę oszacowania ryzyka raka piersi wśród kobiet z grupy wysokiego ryzyka, dla której grupę kontrolną stanowiły siostry tych kobiet. Grupa wysokiego ryzyka została zdefiniowana jako grupa kobiet, którą miała przypadki raka piersi w rodzinie (nie wykluczano kobiet będących nosicielkami mutacji BRCA1/2). W badaniu odnotowano 3 przypadki rozwinięcia się raka piersi po przeprowadzeniu mastektomii w porównaniu z oczekiwaną liczbą 30-52,9 przypadków w grupie kontrolnej. Autorzy badania szacują, że zmniejszenie częstości występowania raka piersi po mastektomii wyniosło 90-94% w porównaniu z grupą kontrolną.

c) U kobiet z umiarkowanym ryzykiem raka piersi

W jednym z badań (przeгляд rekordów 666 800 kobiet) zanotowano, że BRRM wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem występowania raka piersi u uczestniczek badania, które wybrały BRRM (1/276 os. miało raka piersi) w porównaniu z grupą kontrolną (szacowana częstość 26800/666800 tj. 4,02% przypadków raka piersi) – HR=0,005 [95%CI: 0,001; 0,044].

W innym badaniu porównującym częstość występowania raka piersi z serii przypadków z szacowaną częstością wystąpienia raka piersi u kobiet z umiarkowanym ryzykiem, wykazano, że przeprowadzenie BRRM wiązało się z istotną statystycznie redukcją częstości wystąpienia raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiły siostry kobiet poddanych BRRM. W grupie kobiet z umiarkowanym ryzykiem rozwoju raka piersi 4 os. rozwinęły później raka piersi w porównaniu z szacowaną liczbą 37,4 os. z grupy kontrolnej – zanotowano redukcję częstości wystąpienia raka piersi na poziomie 89,5%. Mediana czasu obserwacji wszystkich uczestniczek badania wyniosła 14 lat, z czego 99% os. było obserwowanych przez min. 2 lata.

W pozostałych 2 badaniach włączonych do przeglądu brak jest danych nt. oceny ryzyka wystąpienia raka piersi / przynależności kobiet uczestniczących w badaniu do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka. W jednym z nich zanotowano, że 3/370 os. po BRRM miało zdiagnozowanego raka piersi. Okres obserwacji wyniósł od 0,2 do 51,5 lat (średnia 14,8 roku). W drugim badaniu porównano częstość występowania raka piersi z serii przypadków z oczekiwaną częstością wystąpienia raka na podstawie modelu statystycznego w okresie obserwacji 2,2 roku, ale nie podano wyników (krótki czas obserwacji).

5. Powikłania (ang. *physical morbidity*) – dane z 7 badań, które dotyczyły BRRM (i/lub CRRM w badaniach, gdzie obie te metody były stosowane lub opis stosowanej metody mastektomii jest niejasny) z rekonstrukcją piersi.

Jedno z włączonych badań było retrospektywnym opisem serii przypadków 223 kobiet wysokiego ryzyka, które były obserwowane przez średnio 6,6 roku; 142 os. (64%) miały nieprzewidziany powtórny zabieg operacyjny po mastektomii. Odnotowano następujące powikłania po zabiegu rekonstrukcji piersi:

- u 62 os. wystąpiło 1 lub więcej niż jedno powikłanie po rekonstrukcji piersi związane z implantem piersi (przykurcz kapsuły implantu, ang. *capsular contraction*; utrata implantu lub jego pęknięcie; wyciek z portu ekspandera, ang. *expander port leakage*),
- u 7 os. wystąpiły komplikacje związane z przeszczepionym płatem, ang. *flap-related complications* (niewydolność zespolenia, ang. *anastigmatic failure*; częściowa i całkowita niewydolność płata, ang. *partial/complete flap failure*; zakażenia/martwica po stronie ciała, z której pobierany był przeszczep),
- u 22 os. wystąpiły późne (>30 dnia) infekcje rany.

W innym badaniu wykazano, że 64% kobiet (172/269), które przeszły BRRM miało jedno lub więcej komplikacji, z czego nieco więcej niż połowa zgłaszała ból.

W kolejnym badaniu zdefiniowano powikłania (ang. *physical morbidity*) jako komplikacje prowadzące do nieprzewidzianego ponownego zabiegu chirurgicznego po zabiegu rekonstrukcji piersi. W okresie 5 lat, 34% (43/125) kobiet miało powikłania po zabiegu rekonstrukcji piersi z powodu raka piersi w porównaniu z 30,4% (28/92) os., które miały mastektomię profilaktyczną i 12,0% (64/532) kobiet, które miały zabieg rekonstrukcji piersi z powodów kosmetycznych.

W innym badaniu przedstawiono wyniki badania kwestionariuszowego 55/59 kobiet, które przeszły BRRM i następczą rekonstrukcją piersi w latach 2004-2006. Średni czas obserwacji wyniósł 29 mies. Zanotowano następujące powikłania:

- u 59% (35 os.) wystąpiła konieczność przeprowadzenia jednego lub więcej zabiegów korekcyjnych,
- 22 os. miały zakażenia pooperacyjne (skutkujące m.in. ekstrakcją implantu, krwiakami i martwicą płata),
- 38/55 (69%) os. zgłaszało ból po stronie zrekonstruowanej piersi, z czego 20 os. (36%) zgłaszało, że ból w zrekonstruowanej piersi zaburza sen, a 12 os. (22%) zgłaszało, że ból zaburza ich codzienną aktywność.

W późniejszej publikacji wykazano, że u większości kobiet (46/59 tj. 78,00%) po rekonstrukcji piersi doszło do istotnego statystycznie zmniejszenia wrażliwości skóry na piersi (w badaniu *Optihair von Frey*) po zabiegu operacyjnym w porównaniu z wrażliwością skóry sprzed operacji. Podobny wniosek wynika ze wcześniejszej publikacji tego samego autora, na mniejszej grupie 24 os., gdzie w 2 lata po BRRM wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu wrażliwości na dotyk w porównaniu z grupą kontrolną, istotnie statystycznie niższy próg do odczuwania bodźca-stymulatora zimnem w porównaniu z grupą kontrolną i istotnie statystycznie wyższy próg do odczuwania bodźca-stymulatora ciepłem w porównaniu z grupą kontrolną. 66% badanych doświadczyło samoistnego lub prowokowanego dyskomfortu w zrekonstruowanej piersi.

W innym badaniu kwestionariuszowym, w którym kwestionariusze rozsyłano do kobiet będących od 6 do 117 mies. po BRRM, wykazano, że u 64,4% (38/60 os.) wystąpiły różne objawy pooperacyjne takie jak:

- drętwienia (45% os.),
- ból (12% os.),
- uczucie mrowienia (12% os.),
- zakażenia (12% os.),

- obrzęk (3% os.)
- twardnienie piersi (3% os.).

W kolejnym badaniu, w którym średni czas obserwacji wyniósł 10,3 roku wykazano, że 52% (311/593 os.) miało wykonany nieoczekiwany powtórny zabieg operacyjny z powodu nagłych komplikacji po zabiegu rekonstrukcji piersi z powodu BRRM. Powodami tego było m.in.: nagłe komplikacje pooperacyjne, problemy związane z implantem i przyczyny kosmetyczne. We wcześniejszej publikacji autor wykazywał, że odsetek ponownych operacji bez rekonstrukcji piersi po BRRM sięga 21% (8/39).

6. Jakość życia / zaburzenia psychologiczne (ang. *psychological morbidity*)

W 11 badaniach w łączonych do przeglądu zaprezentowane dane dotyczące wyników oceny stanu psychicznego (satisfakcji z decyzji, satisfakcji z efektu kosmetycznego, satisfakcji z procesu terapeutycznego lub innych wyników dotyczących stanu emocjonalnego lub funkcjonowania społecznego). Dane we włączonych badaniach służące do oceny jakości życia pozyskano różnymi metodami. Wyniki pomiędzy badaniami się różnią.

a) Czynniki predykcyjne jakości życia

W jednym z badań wykazano istotną statystycznie ($p=0,02$) ogólną poprawę stanu psychicznego (ang. *mental health*) 6 mies. po zabiegu chirurgicznym w porównaniu do stanu sprzed zabiegu oraz istotnie statystycznie ($p=0,001$) pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (ang. *physical health*) 6 mies. po zabiegu chirurgicznym w porównaniu do stanu sprzed zabiegu.

W innym badaniu analizowano wyniki kwestionariuszowego badania jakości życia 59 kobiet, które przeszły BRRM i porównano je z odpowiedziami z 4 innych kwestionariuszy i wykazano, że są 2 czynniki predykcyjne jakości życia:

- niepokój psychiczny (definiowany jako ciągłe postrzeganie siebie jako osoby wysokiego ryzyka rozwoju raka piersi po BRRM),
- wrażliwość, ang. *vulnerability* (jako podskala oceny wyglądu, definiowana jako poczucie podatności organizmu na wystąpienie choroby i raka / poczucie ingerencji w ciało / poczucie utraty zaufania do ciała jako do zdrowego i funkcjonującego).

Zaobserwowano zależność, że wzrost o 1 jednostkę stopnia odczuwania niepokoju psychicznego wpływa na obniżenie jakości życia o 74%, zaś wzrost o jedną jednostkę stopnia odczuwania „wrażliwości” wpływa na obniżenie jakości życia o 13%.

b) Satisfakcja z podjętej decyzji/ogólny poziom usatysfakcjonowania

W żadnym z badań włączonych do przeglądu nie porównano satisfakcji z decyzji o przeprowadzeniu mastektomii u kobiet, które przeszły RRM i u kobiet, które były poddane jedynie monitorowaniu (ang. *surveillance*). W badaniach wykazano, że większość kobiet, które przeszły BRRM było usatysfakcjonowanych z powodu podjęcia decyzji o przeprowadzeniu zabiegu. Większość kobiet:

- zarekomendowałyby zabieg innym kobietom z takim samym ryzykiem wystąpienia raka piersi,
- zdecydowałyby się na BRRM ponownie,
- nie żałuje swojej decyzji lub jest nią usatysfakcjonowana.

W jednym badaniu 84,2% (85/106) kobiet odpowiedziało, że jest bardzo usatysfakcjonowana lub usatysfakcjonowana decyzją o BRRM. Tylko niewielka liczba kobiet zadeklarowała brak satisfakcji.

W innym badaniu wykazano, że 5% (21/370) kobiet żałuje swojej decyzji o BRRM. U 19/21 kobiet, które żałują swojej decyzji lekarz był osobą inicjującą dyskusję nt. BRRM.

Wyniki kolejnego badania, podobnie, wskazały na istnienie korelacji pomiędzy brakiem satisfakcji i postuchaniem się rady lekarza jako pierwotnego powodu podjęcia decyzji o BRRM.

Ogólne zadowolenie zostało zaobserwowane u 77,7% (91/117) os. w innym badaniu, zaś u 15,4% (18/117) os. odnotowano ogólny brak zadowolenia z powodu przeprowadzenia BRRM (6,9% os. nie odpowiedziało na pytanie o poziom satysfakcji).

c) Satysfakcja z efektów kosmetycznych

W jednym z badań zanotowano, że 70% (393/562) kobiet było usatysfakcjonowanych/bardzo usatysfakcjonowanych z efektów kosmetycznych BRRM, 11% (69/562) kobiet miało neutralne odczucia, zaś 19% (107/562) kobiet było nieusatysfakcjonowanych lub bardzo nieusatysfakcjonowanych.

W innym badaniu na pytanie kwestionariuszowe związane z satysfakcją z efektów kosmetycznych odpowiedziało przed BRRM 80/91 kobiet (88%), 6 mies. po BRRM odpowiedziało 73/91 (80%) kobiet i 67/91 (74%) kobiet odpowiedziało po roku od BRRM. Większość kobiet była usatysfakcjonowana z rozmiaru piersi (zakres: 83-90%). 20 kobiet (51% z tych, które odpowiedziały na to pytanie), stwierdziło, że po roku od BRRM są zadowolone z miękkości piersi, 49% wskazało, że przynajmniej jedna pierś jest zbyt twarda, zaś 36% kobiet z tych 49% powiedziało, że obie piersi są zbyt twarde.

W kolejnym włączonym do przeglądu badaniu wskazano, że wśród 48 kobiet, które przeszły BRRM a po niej rekonstrukcję piersi, nastąpił istotny statystycznie wzrost odsetka kobiet, które nie są szczęśliwe z powodu zrekonstruowanych piersi (ang. *appearance of breasts*) w porównaniu do stanu sprzed rekonstrukcji.

W innym badaniu wykazano, że 16% (7/45) kobiet wymagało dalszej pomocy psychologicznej (ang. *psychiatric help*) po przeprowadzeniu BRRM, a niepokój psychiczny był związany z powikłaniami pooperacyjnymi (ang. *surgical morbidity*).

W jednym z badań zanotowano, że 16% (52/331) kobiet uważa uzyskany rezultat kosmetyczny za nieakceptowalny.

Innym istotnym aspektem satysfakcji związanej z efektem kosmetycznym jest poziom satysfakcji wśród tych kobiet, które zdecydowały się na BRRM bez rekonstrukcji piersi. Podczas gdy większość kobiet wybiera BRRM wraz z rekonstrukcją piersi, mniejszość nie decyduje się na zabieg rekonstrukcyjny i jest wysoce usatysfakcjonowana ze swojej decyzji. W jednym z badań wykazano pozytywną korelację ($p=0,001$) pomiędzy usatysfakcjonowaniem a brakiem decyzji o rekonstrukcji piersi.

W jednym z badań wyniki dotyczące oceny efektów psychiczno-społecznych nie różniły się pomiędzy grupą kobiet po BRRM, która zdecydowała się na rekonstrukcję, a grupą, która się nie zdecydowała na rekonstrukcję.

d) Dobrostan psychiczny (ang. *psychological well-being*) i stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową

W jednym z badań włączonych do przeglądu 65/106 (61,4%) kobiet po BRRM prezentowało wysoki stopień zadowolenia z jakości życia, w porównaniu z 61% (38/62) kobiet, która nie przeszła BRRM. Różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,1$). 59 (56,7%) kobiet po BRRM i 39 (62,9%) bez BRRM twierdziło, że są zaniepokojone albo bardzo zaniepokojone z powodu raka piersi.

W innym badaniu niepokój związany z rakiem/poziom depresji istotnie statystycznie ($p=0,0004$) zmniejszał się w czasie.

W kolejnym badaniu niepokój związany z chorobą nowotworową uległ istotnemu statystycznie zmniejszeniu w 6 mies. po operacji w porównaniu z okresem przedoperacyjnym ($p=0,001$).

W kolejnym badaniu zanotowano zmniejszony poziom niepokoju emocjonalnego związanego z możliwością rozwoju choroby nowotworowej piersi u 74% (423/572) kobiet po BRRM oraz neutralny lub korzystny wpływ na stabilność emocjonalną u 91% (520/572) kobiet. W tym samym badaniu zanotowano, że 86% (492/572) os. wskazało na brak zmian lub korzystny wpływ BRRM na poziom stresu.

W innym badaniu wykazano, że zaburzenia psychiczne u osób po BRRM ulegają istotnemu statystycznie zmniejszeniu w 6 mies. po zabiegu w porównaniu do stanu przez BRRM (z 41/71 os. do 29/71 os., $p=0,04$) oraz ulegają mniejszemu zmniejszeniu u osób, które nie zdecydowały się na BRRM w tym samym czasie.

W jednym z badań badano aktualny stan psychiczny i wykazano, że 32,2% (19/59) kobiet, które przeszły BRRM miało objawy stresu spójne z potrzebą konsultacji psychologicznej w okresie obserwacji średnio 52,2 mies. Słabością tego wniosku jest fakt, że nie były dostępne niektóre dane sprzed zabiegu chirurgicznego dla porównania.

e) Kobiety z mutacją BRCA1/2

W jednym badaniu wykazano istotną statystycznie korelację ($p=0,039$) pomiędzy oczekiwaniami sprzed przeprowadzenia BRRM oraz ogólnymi rezultatami BRRM w zależności od statusu mutacji BRCA1/2:

- 52% nosicielek mutacji BRCA1/2 oceniło pozytywnie rezultaty BRRM,
- 48% - negatywnie, natomiast u kobiet niebędących nosicielkami - 76% oceniło pozytywnie rezultaty BRRM a 24% - negatywnie.

f) Wygląd zewnętrzny / seksualność

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w sumie średnich wyników w skali oceniającej wygląd zewnętrzny w okresie 6 mies. i 1 roku po BRRM.

W innym badaniu zanotowano, że przy stosowaniu skali oceniającej wygląd zewnętrzny od 1 do 5 pkt (gdzie wyższy wynik oznaczał lepszy wygląd), postrzeganie wyglądu zewnętrznego przez kobiety, które poddały się BRRM uległo istotnemu statystycznie pogorszeniu ($p<0,001$) z 3,8 pkt w okresie pooperacyjnym do 3,3 pkt w okresie 6 mies. po operacji i nadal ulegało, już nieistotnemu statystycznie, pogorszeniu do 3,5 pkt w 12 mies. po operacji ($p=0,06$).

W innym badaniu związek zabiegu chirurgicznego z wyglądem zewnętrznym był różny: 17/90 (28,3%) kobiet odczuło poprawę wyglądu, zaś 14/60 (23,3%) odczuło pogorszenie.

Kwestie związane z seksualnością i wyglądem zewnętrznym/poczuciem kobiecości były przedmiotem wielu badań. Odpowiedzi kobiet, dotyczące związku BRRM z ich seksualnością były następujące:

- braku wpływu BRRM na aktywność seksualną lub odczuwane zadowolenie (1 badanie),
- 23% (132/572) os. odczuło niekorzystny wpływ BRRM na relacje intymne (1 badanie),
- 31,7% (19/59) os. odczuło pogorszenie życia seksualnego (1 badanie),
- istotnie statystycznie ($p=0,0005$) obniżenie zadowolenia wynikającego z aktywności seksualnej sprzed BRRM w porównaniu do 1 roku po BRRM (1 badanie),
- 55,1% (27/49) kobiet czuło się mniej atrakcyjnych seksualnie (1 badanie).

W jednym z badań włączonych do przeglądu zanotowano tendencję do obniżania się satysfakcji seksualnej w okresie 6 mies. po zabiegu w porównaniu z okresem sprzed zabiegu ($p=0,07$) i stałe obniżanie się satysfakcji seksualnej przez 12 mies. po operacji ($p=0,06$).

Co więcej, 23% (132/572) kobiet w jednym z badań odczuło niekorzystny wpływ BRRM na poczucie ich kobiecości; 12% (6/49) kobiet odczuło umiarkowane do mocno negatywnych zmian w wyglądzie zewnętrznym.

W jednym z badań zdolność do odczuwania satysfakcji seksualnej związanej z piersiami została zupełnie utracona u 45% (25) kobiet i znacząco upośledzona u dodatkowych 22 kobiet. Odnotowano istotną statystycznie negatywną zmianę związaną z seksualnością piersi sprzed BRRM w porównaniu do okresu po przeprowadzeniu BRRM oraz istotną statystycznie negatywną zmianę związaną z zadowoleniem seksualnym w odniesieniu do piersi ($p=0,019$).

W nawiązaniu do powyższego, u 38/55 (69%) kobiet odnotowano ból piersi, który był wyzwalany przez ucisk lub aktywność fizyczną. 39 kobiet (71%) odczuwało dyskomfort piersi. W jednym

z badań zanotowano, że większość kobiet (73%) odpowiedziała, że nie miały żadnego lub miały tylko niewielkie poczucie nadwrażliwości w piersiach w 6 mies. (73% os.) i 12 mies. po BRRM (73%).

g) Wpływ na relacje interpersonalne

W jednym badaniu zanotowano, że satysfakcja z relacji interpersonalnej nie uległa istotnej statystycznie zmianie w okresie 6 mies. po operacji w porównaniu do okresu sprzed operacji ($p=0,79$).

4.6.2.2. CRRM

Do przeglądu, dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa kontralateralnej profilaktycznej mastektomii (CRRM) włączono 26 badań, które dotyczyły wyłącznie kobiet z uprzednio zdiagnozowanym rakiem jednej piersi, które przeszły CRRM drugiej piersi. Włączono także 4 dodatkowe badania, które dotyczyły zarówno osób, które przeszły BRRM jak i CRRM, jednak wyniki dla CRRM były podane osobno, stąd w tej części przedstawiono tylko wyniki dla CRRM.

1. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn

W jednym z badań włączonych do przeglądu z medianą czasu obserwacji 17,3 roku, wykazano, że w grupie kobiet, które przeszły CRRM 10-cio letnie całkowite przeżycie było istotnie statystycznie dłuższe niż w grupie, która nie przeszła CRRM – w grupie CRRM zmarło 128/385 os. (33,25%), zaś w grupie kontrolnej 162/385 os. (42,08%) - współczynnik hazardu wyniósł 0,68 ($HR=0,68$ [95%CI: 0,54; 0,86], $p=0,001$). W analizie wieloczynnikowej 10-cio letnie przeżycie także było istotnie statystycznie dłuższe w grupie, która przeszła CRRM niż w grupie, która nie przeszła CRRM ($HR=0,77$ [95%CI: 0,60; 0,98], $p=0,03$).

W kolejnym badaniu śmiertelność ze wszystkich przyczyn po CRRM wyniosła 5,8% (zmarło 14/239) w średnim czasie obserwacji 7,8 roku.

W kolejnym badaniu wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie, która przeszła CRRM w porównaniu do grupy, która nie przeszła CRRM ($HR=0,60$ [95%CI: 0,50; 0,72]).

W innym badaniu, przeprowadzonym wśród 237 kobiet w wieku poniżej 40 lat z rakiem piersi, z których 42 miały przeprowadzoną CRRM a 195 nie miało, wykazano, że 10-cio letnie całkowite przeżycie w grupie CRRM jest istotnie statystycznie dłuższe niż w grupie, która nie miała CRRM ($HR=2,35$ [95%CI: 1,02; 5,41], $p=0,046$) – w grupie z CRRM zmarło 11,9%, zaś w grupie bez CRRM zmarło 26,2% os. Komentarz analityka: nie jest jasne, skąd wynika taka wartość HR (która sugerowałaby istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CRRM, jednak w publikacji źródłowej autorzy wskazują, że różnica ta była istotna statystycznie na korzyść CRRM).

W kolejnym badaniu, w którym wzięły udział 532 kobiety, które przeszły CRRM i 335, które nie przeszły CRRM otrzymano rozbieżne wyniki. W zależności od zastosowanego modelu statystycznego wykazano, że przeprowadzenie CRRM w porównaniu z brakiem CRRM wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego lub też otrzymany wynik nie jest istotny statystycznie.

W kolejnym badaniu, w którym wzięło udział 177 kobiet z rakiem jednej piersi w stadium 0-III oraz bez raka w wywiadzie (grupa CRRM) oraz 178 os. z grupy kontrolnej wykazano, że przeprowadzenie CRRM nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego.

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym wśród 1018 kobiet obciążonych rodzinnie rakiem piersi w medianie czasu obserwacji 11,1 roku wykazano, że przeżycie w grupie kobiet, które miały CRRM (93,5% kobiet ciągle żyło w medianie obserwacji 8 lat) nie różni się istotnie statystycznie względem kobiet, które CRRM nie miały (92,6% kobiet żyło w medianie obserwacji 11,7 lat).

W kolejnym badaniu, w którym wzięło udział 25 961 kobiet, które miały CRRM jako pierwszą fazę leczenia raka piersi i 423 217 kobiet, które były leczone z powodu raka piersi (ale bez przeprowadzenia CRRM) wykazano, że dla wszystkich pacjentek, śmiertelność ze wszystkich

przyczyn wyniosła 14,3% w okresie 5 lat. Przeprowadzenie CRRM wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka śmierci ze wszystkich przyczyn w porównaniu z brakiem CRRM (HR=0,83 [95%CI: 0,80; 0,88]).

W kolejnym badaniu wzięło udział 26 526 kobiet z rakiem jednej piersi, które miały przeprowadzoną CRRM i 138 826 kobiet, które nie miały przeprowadzonej CRRM. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść CRRM w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do nieprzeprowadzenia CRRM (HR=0,76 [95%CI: 0,71; 0,81]). Przeprowadzenie CRRM zmniejszało ryzyko śmierci ze wszystkich przyczyn o 24%. 3-, 5-cio i 10-cio letnie przeżycie całkowite było wyższe u kobiet, które miały przeprowadzoną CRRM niż u kobiet bez CRRM. Analiza przeprowadzona z wykluczeniem przypadków z kontralateralnym rakiem piersi sugeruje, że przeprowadzenie CRRM ma mniejszy wpływ na całkowite przeżycie (HR=0,77 [95%CI: 0,72; 0,82]) niż w przypadku analizy z uwzględnieniem przypadków z kontralateralnym rakiem piersi.

W kolejnym badaniu przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w okresie obserwacji 15 lat dla 246 kobiet, które miały przynajmniej 1 krewnego I lub II stopnia z rakiem piersi. Całkowite przeżycie u kobiet poddanych CRRM wyniosło 64% vs 48% dla grupy kontrolnej po uwzględnieniu wielu czynników prognostycznych. Otrzymana różnica nie była istotna statystycznie (p=0,26).

W kolejnym badaniu, będącym analizą 10 289 rekordów kobiet z jednostronnym rakiem piersi, które przeszły mastektomię w celach leczniczych i 4 338, które przeszły CRRMm wykazano, że kobiety po CRRM miały istotne statystycznie dłuższe przeżycie niż kobiety po mastektomii przeprowadzonej w celach leczniczych. Nie zanotowano jednak różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego po uwzględnieniu czynników takich jak wiek, rasa, status ubezpieczenia, choroby współistniejące, wiek diagnozy choroby, wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych itp.

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań włączonych do przeglądu, przeprowadzonym wśród nosicielek mutacji BRCA1/2 z rakiem piersi, 105 kobiet miało przeprowadzoną CRRM, 473 nie miało CRRM, a 120 miało przeprowadzone tylko BRRSO. Zanotowano:

- 9/105 (8,57%) przypadków zgonów w grupie CRRM,
- 180/473 (38,05%) w grupie bez CRRM,

w medianie okresu obserwacji 9,7 roku w grupie CRRM i 8,6 roku w grupie bez CRRM, co świadczy o istotnym statystycznie wydłużeniu czasu przeżycia po CRRM w porównaniu z jej brakiem (HR=0,37 [95%CI: 0,17; 0,80], p=0,008).

10-cio letnie przeżycie wyniosło odpowiednio:

- 92% dla CRRM z BRRSO (HR=0,16 [95%CI: 0,06; 0,44]);
- 83% dla CRRM bez BRRSO (HR=0,48 [95%CI: 0,19; 1,14]);
- 81% dla BRRSO bez CRRM (HR=0,46 [95%CI: 0,27; 0,78]);
- 65 % bez CRRM.

W analizie dopasowanej ze względu na potencjalne czynniki zakłócające tylko CRRM i BRRSO zostały uznane za czynniki predykcyjne wydłużenia czasu przeżycia.

W kolejnym badaniu dotyczącym kobiet z obecnością mutacji BRCA1/2 zanotowano, że śmiertelność ze wszystkich przyczyn była niższa w grupie CRRM (19/242 os. – 7,85%) niż w grupie kontrolnej (65/341 os. – 19,06%). W 10-cio letniej obserwacji zmarło istotnie statystycznie (p<0,001) mniej kobiet, które miały przeprowadzoną CRRM (8%) niż w grupie, która nie miała CRRM (19%). W 15-sto letniej obserwacji przeżyło więcej kobiet, które miały przeprowadzoną CRRM (86%) niż w grupie, która nie miała CRRM (74%). Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na nieistotną statystycznie przewagę CRRM nad brakiem CRRM w zakresie śmierci z powodu wszystkich przyczyn.

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym wśród 390 kobiet z rakiem piersi I lub II stopnia, nosicielek mutacji BRCA1/2 lub kobiet bez określonego statusu mutacji BRCA1/2 z historią raka piersi w rodzinie i/lub mutacjami BRCA1/2 wykazano, że całkowite przeżycie w grupie kobiet z mutacją BRCA1/2 lub kobiet wysokiego ryzyka w 20-to letnim okresie obserwacji wynosi:

- 88% (95%CI: 83; 93) dla kobiet, które przeszły CRRM, i
- 66% (95%CI: 59; 73) dla kobiet bez CRRM.

Dopasowany współczynnik hazardu dla CRRM w porównaniu z brakiem CRRM wyniósł 0,58 (HR=0,58 [95%CI: 0,34; 0,97], p=0,04) i wskazał na istotną statystycznie przewagę CRRM nad brakiem CRRM w początkowym okresie obserwacji (tj. do 10 lat) w zakresie całkowitego przeżycia i istotną statystycznie przewagę CRRM nad brakiem CRRM w okresie obserwacji od 10 do 20 lat (HR=0,36 [95%CI: 0,13; 0,96], p=0,04).

W kolejnym badaniu, w którym uczestniczyły nosicielki mutacji BRCA1/2, wykazano istotną statystycznie (p=0,03) przewagę CRRM nad brakiem CRRM (monitorowanie) w zakresie długości przeżycia (94% vs 77% w okresie obserwacji średnio 3,5 roku). Prawdopodobnie taki wynik wynika z wysokiej śmiertelności - w badaniu uczestniczyły osoby z pierwotnym rakiem piersi i jajników.

2. Śmiertelność z powodu raka piersi

W 9 badaniach włączonych do przeglądu raportowano śmiertelność z powodu raka piersi i wyniki obserwacji nie były spójne pomiędzy badaniami.

W jednym z badań włączonych do przeglądu wykazano, że wykonanie CRRM wiązało się z poprawą przeżycia zależnego od choroby (ang. *disease-specific survival*) w porównaniu z niewykonaniem CRRM u kobiet z rakiem piersi w stadium I-III (HR=0,63 [95%CI: 0,57 0,69], p<0,001). W dopasowanej analizie, przeżycie związane z rakiem po CRRM zmniejszało się wraz z wiekiem:

- u kobiet w wieku <50 lat (HR=0,84 [95%CI: 0,72; 0,97], p=0,02),
- u kobiet w wieku >60 lat nie wykazano, aby przeprowadzenie CRRM w porównaniu z jego nieprzeprowadzeniem istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko śmierci (HR=0,88 [95%CI: 0,75; 1,03], p=0,13).

Kobiety, które w momencie diagnozy miały mniej niż 50 lat, z rakiem piersi w stadium I/II i ekspresją receptorów estrogenowych i wykonały CRRM, miały istotnie statystycznie mniejsze ryzyko śmierci w porównaniu do kobiet, które nie wykonały CRRM (HR=0,68 [95%CI: 0,53; 0,88], p=0,004). Natomiast u kobiet z rakiem piersi w I stadium lub z ekspresją receptorów estrogenowych, które przeszły CRRM istniało nieistotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do kobiet, które nie przeszły CRRM (HR=0,88 [95%CI: 0,66; 1,17], p=0,38).

W kolejnym badaniu raportowano odsetek zgonów z powodu raka piersi na poziomie 2,5% (8/239) u kobiet z rakiem piersi w stadium 0-II w średnim okresie obserwacji 7,8 roku.

W kolejnym badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w śmiertelności z powodu raka piersi pomiędzy grupą kobiet, która przeszła CRRM (zmarło 74/908 tj. 8,1%) w porównaniu z grupą, która nie przeszła CRRM (zmarło 5437/46368, tj. 11,7%) po średnio 5 latach obserwacji [HR= 0,57 [95%CI: 0,45; 0,72]].

W kolejnym badaniu wykazano, że w grupie kobiet, która przeszła CRRM z rakiem jednej piersi w stadium I-III była istotnie statystycznie mniejsza śmiertelność z powodu raka piersi niż w grupie, która nie przeszła CRRM [HR=0,84 [95%CI: 0,79; 0,89]] i istotnie mniejsza statystycznie śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z rakiem (HR=0,71 [95%CI: 0,64; 0,80]) w okresie 5 lat. Związek pomiędzy przeprowadzeniem CRRM a niższym ryzykiem śmierci z powodu raka zanotowano także po przeprowadzeniu analiz, w których rozważano populację pod względem stadium raka piersi.

W kolejnym badaniu wykazano, że:

- 91% (383/407) kobiet, które przeszły CRRM i miały raka piersi w stadium 0-II w medianie okresu obserwacji 4,4 roku wciąż żyło bez obecności choroby, w porównaniu z
- 84% (2297/23572) kobiet z grupy, która nie wybrała CRRM w medianie okresu obserwacji 6,8 roku.

Zanotowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy, która wybrała CRRM. W analizie uwzględniającej wiek kobiet i włączone leczenie (chemio- i radioterapię, MR) nie zanotowano różnic pomiędzy grupami ($p=0,23$).

W kolejnym badaniu zanotowano istotną statystycznie różnicę w odsetku kobiet, które miały CRRM lub biopsję kontralateralnej piersi w stosunku do tej, w której wystąpił rak, w 15-letnim okresie obserwacji w porównaniu z grupą, która nie miała CRRM.

W innym badaniu, w 15-letnim okresie obserwacji, zaobserwowano nieistotną statystycznie ($p=0,06$) tendencję do poprawy przeżycia zależnego od choroby tylko w grupie osób, które przeszły CRRM i miały raka piersi w stadium 0-II (71%, 95%CI: 52; 84) w porównaniu do grupy, która nie miała CRRM (53%; 95%CI: 42; 62).

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań włączonych do przeglądu zanotowano następujące wyniki, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6: Wyniki zdrowotne uzyskane w grupie osób po CRRM i bez CRRM

Wyniki	Grupa po CRRM (N=105)	Grupa bez CRRM (N=473)
Liczba wszystkich zgonów (%)	9 (8,57%)	26 (5,50%)
Liczba zgonów z powodu raka piersi	8 (7,62%)	24 (5,07%)
Liczba zgonów z innych przyczyn	1 (0,95%)	2 (0,42%)
Odsetek osób, które przeżyły min 10 lat (%)	89%	71%

W innym badaniu wykazano, że w grupie kobiet z BRCA1/2 lub z wysokim ryzykiem raka piersi po CRRM było o 48% mniejsze ryzyko śmierci z powodu raka niż w grupie, która nie miała CRRM – różnica ta była istotna statystycznie ($HR=0,52$ [95%CI: 0,29; 0,93], $p=0,03$).

W analizie uwzględniającej sparowane kobiety (po CRRM i bez CRRM) nie wykazano jednak istotności statystycznej wyniku ($HR=0,60$ [95%CI: 0,34; 1,06], $p=0,08$).

Korelacją pomiędzy CRRM a śmiercią z powodu raka piersi w pierwszych 10 latach po przeprowadzeniu CRRM nie była istotna statystycznie. W 20-sto letnim okresie obserwacji śmiertelność z powodu raka piersi w grupie, która nie miała CRRM wyniosła 31%.

3. Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*)

W jednym z badań włączonych do przeglądu zastosowany dopasowany model statystyczny wykazał, że u wszystkich pacjentów włączonych do badania zastosowanie CRRM wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie dłuższego przeżycia wolnego od choroby niż w grupie kontrolnej ($HR=0,75$ [95%CI: 0,59; 0,97]), zaś w przypadku zastosowania modelu, który pozwalał na analizę porównawczą pomiędzy łączonymi w pary pacjentami z grupy obserwowanej i kontrolnej (ang. *all-patients matched model*) nie wykazano istotności statystycznej tej różnicy ($HR=0,77$ [95%CI: 0,53; 1,13]).

U pacjentów z ekspresją receptorów estrogenowych nie wykazano istotności statystycznej różnicy w przeżyciu wolnym od choroby pomiędzy grupami, natomiast u osób bez ekspresji receptorów estrogenowych zastosowane modele statystyczne wykazały różnicę w przeżyciu wolnym od choroby na korzyść grupy, która przeszła CRRM, jednak w jednym z modeli różnica ta była istotna statystycznie a w innym – nie.

W innym badaniu wykazano, że odsetek nawrotów raka piersi wyniósł 24% (104/385 os.) w grupie, która przeszła CRRM, zaś w grupie bez CRRM – 32% (123/385 os.) w okresie obserwacji 17,3 roku. Zanotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie zdarzeń związanych z rakiem piersi (ang. *breast cancer events*) takich jak lokalne i miejscowe wznovy oraz zgony [$HR=0,66$ [95%CI: 0,53; 0,82], $p=0,0002$].

W kolejnym badaniu, będącym analizą 177 przypadków kobiet, które przeszły CRRM i 178 os. z grupy kontrolnej z mediana czasu obserwacji 61 mies., wykazano, że zastosowanie CRRM nie było istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od choroby, przeżycia wolnego od odległych przerzutów i przeżycia wolnego od miejscowych wznów.

W kolejnym badaniu wskazano, że współczynnik ogólnoustrojowych nawrotów choroby (ang. *systemic recurrence rate*) wyniósł 6,2/1000 kobiet na rok w grupie, która przeszła CRRM i 10,4/1000 kobiet na rok w grupie, która nie przeszła CRRM – otrzymana różnica była istotna statystycznie na korzyść grupy po CRRM ($p=0,04$). W obu grupach istniał czynnik zakłócający – 59% kobiet po CRRM miało wykonaną dodatkowo BRRSO, zaś w grupie kontrolnej – 24% miało BRRSO.

W kolejnym badaniu wykazano, że przy ostatniej kontroli (mediana czasu obserwacji dla grupy po CRRM wyniosła 4,4 roku, a dla grupy kontrolnej – 6,8 roku) 91% kobiet po CRRM pozostawało przy życiu bez choroby, natomiast w grupie bez CRRM – 84%. Uzyskana różnica była istotna statystycznie ($p=0,02$).

W kolejnym badaniu porównywano grupy po przeprowadzonej CRRM i bez CRRM i wykazano, że grupa kobiet po przeprowadzonej CRRM miała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od choroby niż grupa bez CRRM (HR=0,86 [95%CI: 0,79; 0,93]). Kobiety zdiagnozowane w latach 2007-2010 miały istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od choroby niż kobiety, które miały zdiagnozowanego raka w latach 1998-2006 (HR=0,87 [95%CI: 0,78; 0,98]).

Trzy, 5-cio i 10-cio letnie przeżycie zależne od choroby (ang. *disease-specific survival*) było istotnie statystycznie dłuższe w grupie po przeprowadzonej CRRM niż w grupie bez CRRM. Autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę, w której stwierdzili, że przeprowadzenie CRRM w celach prewencji raka kontralateralnej piersi nie jest związane z obserwowaną korzyścią dot. przeżycia.

W kolejnym badaniu z czasem obserwacji 15 lat wykazano, że przeżycie wolne od choroby w grupie po CRRM wyniosło 55% (95%CI: 38; 69), a w grupie kontrolnej – 28% (95%CI: 19; 36). Różnica była istotna statystycznie ($p=0,01$).

W kolejnym badaniu 5-cio i 10-cio letnie przeżycie całkowite wolne od choroby w grupie 42 kobiet po CRRM wyniosło odpowiednio 81,3% i 73,3% (nie podano danych dla grupy bez CRRM). Dodatkowo, w porównaniu do grupy bez przeprowadzonej CRRM (195 os.), grupa po CRRM miała istotnie statystycznie mniejsze ($p=0,04$) guzy nowotworowe (0 cm vs 2 cm).

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań włączonych do przeglądu wykazano, że przeżycie u kobiet z mutacją BRCA1/2 po CRRM ale bez wykonania BRRSO nie różni się istotnie statystycznie ($p=0,11$) od przeżycia w grupie kobiet bez CRRM. Kobiety, które miały CRRM i BRRSO miały istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od choroby niż te kobiety, które nie przeszły BRRSO (HR=0,16 [95%CI: 0,04; 0,61]).

W innym badaniu obserwowano w medianie czasu 11,4 lata 242 kobiety z mutacją BRCA1/2 po CRRM i 341 kobiet w grupie kontrolnej w medianie czasu 11,3 lata. Zanotowano, że czas do wystąpienia choroby nowotworowej piersi był istotnie statystycznie dłuższy w grupie po CRRM niż w grupie kontrolnej ($p<0,001$).

4. Przypadki raka piersi

Dane z 17 badań (11 z grupą kontrolną) wskazują, że po przeprowadzeniu CRRM obserwowano istotnie statystycznie rzadziej przypadki kontralateralnego raka piersi niż w grupach kontrolnych.

W jednym z badań wykazano, że u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium z brakiem ekspresji receptorów estrogenowych po przeprowadzeniu CRRM zanotowano skumulowaną częstość kontralateralnego raka piersi na poziomie 0,16%, zaś w grupie bez CRRM na poziomie 0,90% ($p=0,05$).

U kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium z ekspresją receptorów estrogenowych po przeprowadzeniu CRRM skumulowana częstość wystąpienia kontralateralnego raka piersi wynosiła 0,13%, zaś w grupie bez CRRM – 0,46% ($p=0,07$).

W innym badaniu wykazano, że częstość kontralateralnego raka piersi u kobiet po CRRM wyniosła 2/385 (0,52%) kobiet, zaś w grupie bez CRRM wyniosła 31/385 (8,05%) – różnica ta była istotna statystycznie (HR=0,05 [95%CI: 0,01; 0,22], p=0,0001).

W kolejnym badaniu odnotowano 1 przypadek wystąpienia kontralateralnego raka piersi w grupie 532 kobiet (1/532, 0,19%) i 67 przypadków w grupie kontrolnej 335 kobiet (67/335, 20,00%).

W kolejnym badaniu wykazano, że u żadnej ze 177 kobiet po CRRM nie wystąpił rak piersi (0/177) w porównaniu do 3 os. z grupy kontrolnej 178 kobiet (3/178, 1,69%).

W kolejnym badaniu określono częstość występowania kontralateralnego raka piersi w grupie CRRM na 1/154 os. (0,65%) w porównaniu do grupy bez CRRM, gdzie wystąpiły 177 przypadki na 864 osoby (20,49%) – różnica ta była istotna statystycznie (p<0,0001).

W kolejnym badaniu nie zanotowano przypadków kontralateralnego raka piersi w grupie 407 osób po CRRM, zaś w grupie bez CRRM zanotowano 14 przypadków na 2572 – 0,54% (różnica ta była istotna statystycznie, p=0,02). Przeprowadzona dodatkowa analiza statystyczna uwzględniająca wiek pacjentek i zastosowane leczenie przeciwnowotworowe wykazała natomiast, przeciwnie, brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania raka piersi (p=0,23) pomiędzy grupą po CRRM i bez CRRM.

W kolejnym badaniu kontralateralny rak piersi zaobserwowano u 1,6% całej kohorty (bez podziału na CRRM lub jej brak).

W kolejnym badaniu (opis serii 745 przypadków kobiet w okresie pre- i postmenopauzalnym po CRRM z medianą czasu obserwacji 10 lat) wykazano, że u 8 kobiet rozwinął się rak kontralateralnej piersi.

U kobiet przed menopauzą spodziewana częstość wystąpienia kontralateralnego raka piersi, dopasowana ze względu na wiek i terapię adjuwantową wynosi 106,2/388 os. Zmniejszenie częstości występowania raka piersi (ang. *adjusted reduction*) u kobiet przed menopauzą oszacowano na 94,4%. Wśród 357 kobiet po menopauzie po CRRM wystąpiły 2 przypadki raka piersi. U kobiet po menopauzie spodziewana częstość wystąpienia kontralateralnego raka piersi, dopasowana ze względu na wiek i terapię adjuwantową wynosi 50,3/357 os. Zmniejszenie częstości występowania raka piersi u kobiet po menopauzie oszacowano na 96%.

W innym badaniu raportowano istotną statystycznie 59% redukcję częstości występowania kontralateralnego raka piersi u kobiet, które miały także BRRSO (HR=0,41 [95%CI: 0,18; 0,90]).

W kolejnym badaniu zanotowano, że u żadnej z 64 kobiet po CRRM nie rozwinął się kontralateralny rak piersi (0/64), w porównaniu z 36/182 (19,8%) osobami z grupy kontrolnej. Różnica ta była istotna statystycznie (p=0,02).

W kolejnym badaniu wykazano, że osoby z grupy po CRRM miały mniej nawrotów choroby niż grupa kontrolna (14,3% vs 30,8%).

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W jednym z badań włączonych do przeglądu odnotowano 6 przypadków kontralateralnego raka piersi u 105 kobiet (5,7%), zaś w grupie kontrolnej - 35/473 (7,4%).

W kolejnym badaniu w grupie po CRRM wystąpiły 4 przypadki raka piersi na 242 kobiet (1,65%), zaś w grupie kontrolnej 64/341 (18,78%).

W kolejnym badaniu zanotowano 1 przypadek kontralateralnego raka piersi u 107 kobiet po CRRM w średnim okresie obserwacji dla kobiet z BRCA1- 5,8 roku i 4,2 roku dla nosicielek mutacji BRCA2.

W kolejnym badaniu wykazano, że w 1,3% przypadków kobiet po CRRM wystąpił rak piersi, zaś w grupie kontrolnej (monitorowanie) – u14% - różnica ta była istotna statystycznie (p<0,001).

5. Powikłania (ang. *physical morbidity*)

W jednym z badań włączonych do przeglądu wykazano, że 157/583 (27%) kobiet po CRRM z lub bez rekonstrukcji piersi miało ponowny nieprzewidziany zabieg operacyjny, z czego 72% przypadków wykonania ponownego zabiegu miało związek z implantem piersi.

Ponowne zabiegi operacyjne raportowano też w innym badaniu u 37% (189/506) kobiet po rekonstrukcji piersi. W kolejnym badaniu wykazano, że 16,3% os. (39/239) miało powikłania po CRRM, w tym:

- ponowne zabiegi operacyjne,
- krwawienia,
- martwicę i
- zakażenia.

W kolejnym badaniu wykazano, że powikłania (ang. *complications*) w grupie 209 kobiet po CRRM w porównaniu do 391 kobiet po jednostronnej mastektomii z powodów leczniczych występowały istotnie statystycznie ($p=0,001$) częściej (41,6% vs 28,6%). Wśród tych kobiet, który miały rekonstrukcję piersi 41,6% (87/209 os.) miało jakiegokolwiek powikłanie po zabiegu, w tym powikłania ze strony piersi:

- po stronie piersi zajętej przez proces nowotworowy (39,7%) oraz
- po stronie piersi niezajętej (37% kobiet).

Wśród kobiet, które nie miały rekonstrukcji piersi powikłania wystąpiły istotnie statystycznie częściej ($p=0,029$) u kobiet po CRRM (42,9%) niż po jednostronnej mastektomii (21,5%)

Poważne powikłania (ang. *major complications*), włączając w to ponowne zabiegi operacyjne, rehospitalizacje, zapadnięcie/utrata implantu (ang. *flap and/or implant loss*) dotyczyły 13,9% kobiet po CRRM i 4,1% kobiet po jednostronnej mastektomii – różnica była istotna statystycznie ($p<0,001$).

Najczęstsze poważne zaobserwowane powikłania dotyczyły problemów z ekspanderem (ang. *fixed tissue expander*), konieczności usunięcia implantu (u 17,3% os. po CRRM) oraz obecności seromatu po jednostronnej mastektomii (u 5,9%).

Mniej poważne powikłania (ang. *minor complications*) dotyczyły: infekcji, martwicy i przedłużonego czasu gojenia się rany. Jednoczynnikowa analiza statystyczna wykazała, że przeprowadzenie CRRM, rodzaj wykonanej rekonstrukcji piersi i palenie tytoniu w wywiadzie były istotnymi statystycznie czynnikami związanymi z wystąpieniem jakiegokolwiek komplikacji. Po przeprowadzeniu analizy uwzględniającej wiek, wskaźnik BMI, palenie tytoniu w wywiadzie, cukrzyca, stadium choroby nowotworowej, wcześniejszej radioterapii, rodzaj rekonstrukcji piersi i terapii adjuwantowej wykazano, że pacjenci po CRRM mieli 2,7-krotnie większą szansę na wystąpienie poważnych komplikacji (OR=2,66 [95%CI: 1,37; 5,19], $p=0,004$) niż pacjenci bez tych czynników ryzyka.

Kobiety po CRRM miały ponad 1,5-krotnie istotnie statystycznie większą szansę na wystąpienie jakichkolwiek komplikacji niż kobiety po jednostronnej mastektomii (OR=1,53 [95%CI: 1,04; 2,25], $p=0,029$).

6. Jakość życia / zaburzenia psychologiczne (ang. *psychological morbidity*) – dane z 7 badań

a) Satysfakcja z podjętej decyzji

W jednym z badań włączonych do przeglądu badano ogólną satysfakcję po przeprowadzeniu CRRM i wykazano, że:

- 70,7% kobiet jest ogólnie usatysfakcjonowanych,
- 10,6% kobiet jest ogólnie nieusatysfakcjonowanych,
- 18% os nie odpowiedziało na pytanie kwestionariuszowe.

W 5 badaniach raportowano satysfakcję z powodu podjętej decyzji o przeprowadzeniu CRRM. W jednym z nich wskazano, że:

- 83% z 583 kobiet po CRRM było usatysfakcjonowanych ze swojej decyzji (średni okres obserwacji 10,3 roku) – dane z 1 badania,
- 86,4% (371/429) kobiet było usatysfakcjonowanych ze swojej decyzji – dane z 1 badania,

- większość kobiet była usatysfakcjonowana ze swojej decyzji, zaś tylko 6% (18/296 os.) jej żałowało z powodów niezadowolających efektów kosmetycznych – 1 badanie.

W jednym z badań wykazano, że 90% z 269 os. było usatysfakcjonowanych lub bardzo usatysfakcjonowanych ze swojej decyzji po średnim okresie obserwacji 20,2 roku po CRRM; zaś 92% kobiet zadeklarowało, że jest świadoma tego, co zrobiły i że definitywnie lub prawdopodobnie poddałyby się zabiegowi ponownie.

Wskazano także, że kobiety po rekonstrukcji piersi miały istotnie statystycznie ($p=0,03$) mniejszą satysfakcję niż kobiety, które się nie poddały rekonstrukcji piersi.

W innej publikacji wskazano, że w okresie obserwacji 20 lat w grupie, która poddała się rekonstrukcji piersi po CRRM było istotnie statystycznie mniej ($p=0,03$) kobiet – tj. 89% (187/210) - które były usatysfakcjonowane z powodu przeprowadzenia CRRM, niż w grupie, która się rekonstrukcji nie poddała – tj. 95% (56/59 os.).

92% kobiet, które poddały się rekonstrukcji i 93%, które się rekonstrukcji nie poddały wybrałyby ponownie przeprowadzenie CRRM ($p=0,10$).

Więcej kobiet żałowało decyzji o poddaniu się CRRM w tej grupie, w której dyskusję nt. możliwości przeprowadzenia zabiegu rozpoczął lekarz, niż w grupie, która sama zainicjowała taką dyskusję.

W jednym z badań zauważono, że istnieje różnica w ponownym podjęciu decyzji o poddaniu się CRRM w grupie osób, które miały przeprowadzoną podskórną mastektomię (75% os. ponownie wybrałyby zabieg) i w grupie osób, które miały przeprowadzoną całkowitą mastektomię (89% ponownie wybrałyby zabieg).

b) Satysfakcja z efektów kosmetycznych

W jednym z badań włączonych do przeglądu wskazano, że 36% kobiet miało zmniejszoną satysfakcję ze swojego wyglądu zewnętrznego po CRRM. 6 lat później wskazano, że 31% kobiet, które wzięło udział w zmienionym badaniu kwestionariuszowym ciągle miało poczucie, że obniżona satysfakcja z wyglądu zewnętrznego jest efektem ubocznym zabiegu. Z tych kobiet, które miały CRRM, 92% po średnim okresie obserwacji 20,2 lat ma poczucie, że podjęły świadomą decyzję.

Istotnie statystycznie ($p=0,01$) lepsze odczucia odnośnie do wyglądu zewnętrznego po przeprowadzeniu CRRM miały te kobiety, które zdecydowały się na rekonstrukcję piersi, niż te, które nie poddały się rekonstrukcji.

W innym badaniu wykazano, że w grupie kobiet po CRRM kobiety, które poddały się rekonstrukcji piersi miały istotnie statystycznie ($p=0,0043$) większą satysfakcję z wyglądu piersi (ang. *breast satisfaction*) niż kobiety bez rekonstrukcji.

W innym badaniu wykazano, że 2 lata po przeprowadzeniu CRRM ponad 50% kobiet zgłaszało problemy ze swoim wyglądem, bliznami, poczuciem utraty atrakcyjności i kobiecości.

W kolejnym badaniu zanotowano, że 16% kobiet, które poddały się rekonstrukcji piersi uważa uzyskany efekt kosmetyczny za niesatysfakcjonujący. Zanotowano istnienie korelacji pomiędzy poczuciem satysfakcji i rekonstrukcją piersi. W tym samym badaniu wskazano, że istnieje korelacja pomiędzy poddaniem się rekonstrukcji i poczuciem żalu z tego powodu (istotnie statystycznie mniej poczucia żalu miały kobiety, które nie poddały się rekonstrukcji, niż kobiety, która ją przeszły po CRRM).

c) Dobrostan psychiczny (ang. *psychological well-being*) i stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową

W jednym badaniu z grupą kontrolną, wykazano, że w okresie od 4 do 20 lat po podjęciu decyzji o poddaniu się/niepoddaniu się CRRM istnieje istotna statystycznie różnica ($p<0,001$) pomiędzy osobami, które zgodziły się na zabieg a osobami, które odmówiły poddania się CRRM w zakresie obawy o wystąpienie raka piersi (ang. *breast cancer concern*) (z grupy CRRM było 50,3% osób z obawą, zaś w grupie, która odmówiła zabiegowi było 73,8% osób z obawą).

Nie zanotowano różnicy istotnej statystycznie w zakresie zadowolenia z jakości życia pomiędzy grupą, która zgodziła się na zabieg a grupą, która odmówiła jego wykonania (odpowiednio zadowolonych było 76,3% i 75,4%).

W innym badaniu wskazano, że 74% kobiet, które miało CRRM twierdziło, że ma mniejszy poziom obaw o rozwój raka piersi.

W innym badaniu nie wykazano istnienia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnim poziomem odczuwanego lęku lub niepewności w grupie 60 kobiet w okresie przedoperacyjnym w porównaniu do okresu po operacji.

W kolejnym badaniu wykazano, że u osób, które miały rekonstrukcję piersi po CRRM w porównaniu z osobami, które nie miały zabiegu, zanotowano istotnie statystycznie niższy poziom poczucia dobrostanu psychicznego ($p < 0,001$) i niższy poziom poczucia dobrostanu psychospołecznego ($p = 0,0051$). Poczucie dobrostanu psychospołecznego było lepsze u kobiet po CRRM

d) Wygląd zewnętrzny / seksualność

W jednym z badań włączonych do przeglądu wykazano liczne skutki uboczne (ang. *physical effects*) związane z wyglądem zewnętrznym lub seksualnością - wśród 583 kobiet, które przeszły CRRM:

- 33% z nich zgłaszało, że negatywnie odbierają swój wygląd zewnętrzny,
- 26% zgłaszało, że czuje się mniej kobieco,
- 23% zgłaszało problemy w relacjach seksualnych,
- 12% zgłaszało zaburzenia stabilności emocjonalnej.

W późniejszej publikacji, 269 kobiet po CRRM wciąż twierdziło, że CRRM miała niekorzystny wpływ na ich poczucie kobiecości (24%) i relacje seksualne (23%).

W innym badaniu, z grupą kontrolną, nie wykazano różnic pomiędzy grupą, która miała CRRM a grupą, która odmówiła poddania się zabiegowi w nawiązaniu do satysfakcji z życia seksualnego (40,9% vs 40,3%).

e) Jakość życia związana ze zdrowiem

W jednym badaniu włączonym do przeglądu wykazano, że ból u osób, które przeszły CRRM zwiększył się po upływie 6 mies. po zabiegu. Po 2 latach po zabiegu porównanie odczuwania bólu pomiędzy grupą po CRRM a danymi z populacji generalnej (ang. *normative data*) wykazało istnienie istotnej statystycznie różnicy na korzyść osób z CRRM w odczuwaniu bólu (słabsze odczucia bólowe) niż osób z populacji generalnej.

4.6.2.3. BRRM/CRRM

Wśród badań włączonych do przeglądu były badania, w których uczestniczyły zarówno osoby po CRRM jak i po BRRM, zaś wyniki były podawane wspólnie, jak i badania, w których uczestniczyły osoby po CRRM/BRRM a wyniki były podawane osobno.

1. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn

W jedynym badaniu, w którym raportowano zgony z przyczyn innych niż rak piersi, wykazano, że z 70% kobiet, które były poddane obserwacji przez 9 lat zmarło 0,3% z powodu innych przyczyn (ang. *other causes*). Nie ma dostępnych badań, w których raportowano śmiertelność ze wszystkich przyczyn (ang. *all-cause mortality*).

2. Śmiertelność z powodu raka piersi

W jednym badaniu wykazano, że 3/1500 przypadków (0,20%), które przeszły profilaktyczną mastektomię zmarło z powodu raka piersi. 13% utracono z obserwacji (stąd nie są znane dalsze losy tych osób).

3. Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*)

W jednym z badań wykazano, że u 13/1065 (1,22%) kobiet po BRRM i u 12/1643 (0,73%) po CRRM rozwinął się rak w piersi amputowanej ze względów profilaktycznych w medianie okresu obserwacji 22 lat. Oszacowano, że 5-cio letnie przeżycie wolne od choroby i przeżycie wolne od choroby wyniosło 69% (95%CI: 52; 94).

W zależności od typu przeprowadzonej profilaktycznej mastektomii wskazano, że szacowane 5-cio letnie przeżycie wolne od choroby u 11 kobiet z izolowanym rakiem piersi o zaawansowaniu lokoregionalnym po BRRM wynosi 90% (95%CI: 3; 100), zaś po CRRM – 52% (95%CI: 29; 94).

4. Przypadki raka piersi

W jednym z badań włączonych do przeglądu, w którym brało udział 178 osób: 141 po BRRM i 37 po CRRM, nie obserwowano przypadków wystąpienia raka piersi po zastosowaniu profilaktycznej mastektomii w okresie obserwacji poniżej 5 lat, jednak autorzy badania spodziewają się wystąpienia 4 przypadków.

W kolejnym badaniu, w którym brały udział 104 osoby: 93 po BRRM i 11 po CRRM, także nie zanotowano przypadków wystąpienia raka piersi.

W kolejnym badaniu, w którym brało udział 1065 osób po BRRM wystąpiło 13 przypadków raka piersi (1,22%) (mediana czasu do pojawienia się raka wyniosła 6 lat) oraz 1643 osoby po CRRM, u których wystąpiło 12 przypadków raka piersi (0,73%) (mediana czasu do pojawienia się raka wyniosła 8 lat).

W kolejnym badaniu, w którym brały udział 1500 osób: 1361 po BRRM i 139 po CRRM, zanotowano 6/1500 (0,4%) przypadki raka piersi po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii. 30% utracono z obserwacji (stąd nie są znane dalsze losy tych osób).

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

W badaniu przeprowadzonym wśród 136 osób z mutacją BRCA1/2 w medianie czasu obserwacji 52 mies., 52 osoby miały zabieg profilaktycznej mastektomii, a 33/52 kobiet miało także wykonaną profilaktyczną resekcję jajowodów i jajników.

45 mies. po zabiegu zaobserwowano 1 przypadek przerzutów do węzłów chłonnych pachowych na 52 osoby (1,92%).

5. Powikłania (ang. *physical morbidity*)

W jednym z badań włączonych do przeglądu zaobserwowano, że wśród 276 kobiet, które zgodziły się na przeprowadzenie rekonstrukcji u 49,6% (137) wystąpiło jedno lub więcej niż jedno powikłanie po zabiegu (łącznie zanotowano 215 powikłań pozabiegowych). Ponowny zabieg operacyjny był przeprowadzany w przypadku 153 powikłań (z 215 odnotowanych, tj. w 71%), z czego w 124 przypadkach były to powikłania wymagające zabiegu, które wystąpiły powyżej 6 tyg. po pierwotnym zabiegu.

W kolejnym badaniu u 40 osób po CRRM i 12 os. po BRRM zoperowano łącznie 64 piersi. W przypadku 7 z 64 (10,9%) zrekonstruowanych piersi wystąpiły krótkoczasowe (niezdefiniowane) powikłania: 2 przykurcze kapsuły implantu (ang. *capsular contraction*), 2 krwiaki i 1 przypadek zakażenia.

W kolejnym badaniu zaobserwowano martwicę skóry u 5% ze 139 kobiet po profilaktycznej mastektomii.

W kolejnym badaniu 29% kobiet (30/103) po profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją miało powikłania pooperacyjne, z czego 77% wymagało przeprowadzenia kolejnego zabiegu operacyjnego. Wśród kobiet, które nie miały przeprowadzonej rekonstrukcji 22% (2/9) wymagało ponownej operacji.

W kolejnym badaniu zaobserwowano, że 4/61 os. (6,56%) wymagało przeprowadzenia kolejnej operacji w czasie 6 tyg. od przeprowadzenia pierwszej; 7/61 (11,48%) miało późne powikłania powikłania (z czego 5 wymagało ponownej operacji). 7 kobiet (11%) wymagało korekcji kosmetycznej.

a) U kobiet z mutacją BRCA1/2

Jedno badanie dotyczyło 52 kobiet z mutacją genu BRCA1/2, które przeszły profilaktyczną mastektomię w medianie czasu obserwacji 52 tyg. 10 kobiet przeszło wcześniej zabieg operacyjny oszczędzający piersi (BCS, ang. *breast-conserving surgery*) z powodu raka piersi, a potem zdecydowały o przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii na tej piersi. Zaobserwowano wystąpienie 26 powikłań chirurgicznych u 21 kobiet, co wymagało przeprowadzenia 20 zabiegów chirurgicznych. Częstość wystąpienia powikłań oszacowano na 33% (26/80) na zoperowaną pierś i na 40% (21/52) na osobę.

W grupie, która poddała się rekonstrukcji piersi:

- autologicznym przeszczepem płata skóry (ang. *autologous flaps*) zaobserwowano odsetek 28% (11) powikłań,
- za pomocą wszczepianego implantu zaobserwowano odsetek 42% (13) powikłań, z których najczęstszym było zakażenie rany (ponadto wystąpiły seromat, krwiak, martwica krawędzi skóry ang. *skin edge necrosis*, problemy z ukrwieniem, utratę płata skóry ang. *total flap loss* i utratę implantu).

U 10 kobiet, które wcześniej przeszły BCS zanotowano 4 przypadki powikłań. 5 zabiegów rekonstrukcyjnych nie powiodło się i wymagana była operacji korekcyjna polegająca na ponownej rekonstrukcji.

6. Jakość życia / zaburzenia psychiczne (ang. *psychological morbidity*)

a) Satysfakcja z efektów kosmetycznych

W jednym z badań włączonych do przeglądu zaobserwowano, że 60% (68/113) kobiet, które przeszły rekonstrukcję piersi było usatysfakcjonowanych z efektów kosmetycznych, zaś 40% (45/113) nie było usatysfakcjonowanych efektem rekonstrukcji. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść kobiet niezadowolonych z efektów kosmetycznych rekonstrukcji piersi w porównaniu do kobiet zadowolonych z jej efektów – kobiety te czuły się gorzej poinformowane ($p=0,02$), zgłaszały więcej komplikacji po zabiegu ($p=0,01$), zaś 7 (15,5%) z nich nie zdecydowałoby się na przeprowadzenie rekonstrukcji ponownie ($p=0,01$).

W kolejnym badaniu zaobserwowano, że wśród 52 osób, które przeszły profilaktyczną mastektomię z rekonstrukcją, 75% (38/52) kobiet było wysoce usatysfakcjonowanych z efektów rekonstrukcji, 19% (10/52) było częściowo usatysfakcjonowanych, zaś ok.6% (3/52) było nieusatysfakcjonowanych.

W kolejnym badaniu raportowano, że u 32% kobiet zaobserwowano asymetrię pomiędzy piersiami po rekonstrukcji. 92% kobiet zgłaszało „wyższy poziom ogólnej satysfakcji” (ang. *higher levels of general satisfaction*) niż zadowolenia z efektów estetycznych (92%, ang. *aesthetic satisfaction*).

b) Satysfakcja z procesu terapeutycznego

W jednym z badań zaobserwowano, że wśród 112 kobiet, które były zadowolone z profilaktycznej mastektomii 15% (17 os.) nie czuło się wystarczająco poinformowane. Wskazano także, że wśród 40 kobiet, które powiedziały, że mastektomia miała negatywny wpływ na ich relacje seksualne był wyższy odsetek (30%, tj. 12/40 os.) tych osób, które czuły się niewystarczająco poinformowane odnośnie do samej procedury zabiegowej i możliwych efektów.

c) Wygląd zewnętrzny / seksualność

W jednym z badań 44% (40/90) kobiet zgłaszało, że profilaktyczna mastektomia negatywnie wpłynęła na ich relacje seksualne. Zaobserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy poczuciem niedoinformowania ($p=0,01$) oraz poczuciem, że rekonstrukcja nie spełniła oczekiwań a negatywnym wpływem na relacje seksualne ($p=0,01$).

W kolejnym badaniu zaobserwowano, że odbiór wyglądu zewnętrznego przez kobiety po profilaktycznej mastektomii zmieniał się: pogarszał się i poprawiał po zabiegu ale nie osiągał poziomu sprzed zabiegu. Odbiór wyglądu zewnętrznego związanego z piersiami także się zmieniał –

poprawiał i pogarszał, od okresu przedoperacyjnego do 6 mies. po zabiegu oraz od 6 mies. po zabiegu do 9 lat po.

d) Dobrostan psychiczny (ang. *psychological well-being*) i stopień niepokoju związanego z chorobą nowotworową

W jednym z badań raportowano, że w medianie obserwacji 42 mies. wśród kobiet po mastektomii, które były monitorowane pod względem odczuwania niepokoju, 78% (42/61) nie odczuwało niepokoju, 13% (7) przypadków miało wątpliwości pod tym względem, zaś 9% (5) miało niepokój związany z chorobą nowotworową. Depresja wystąpiła u 1 os. (2%), zaś 98% (53) osób nie miało objawów depresji.

W kolejnym badaniu zaobserwowano, że:

- ogólny poziom poczucia niepokoju istotnie statystycznie obniżył się w 6 mies. po zabiegu ($p=0,03$) i 9 lat po zabiegu ($p=0,01$) w porównaniu do okresu przez zabiegiem,
- poziom stresu związanego z chorobą nowotworową piersi istotnie statystycznie obniżył się w 6 mies. po zabiegu ($p=0,01$) i w okresie od 6 mies do 9 lat po zabiegu ($p=0,01$) w porównaniu do okresu przez zabiegiem.

Wnioski autorów przeglądu Carbine 2018

BRRM

Pomimo, że w licznych badaniach kohortowych retrospektywnych i w seriach przypadków obserwowano, że zastosowanie BRRM związane było ze zmniejszeniem liczby przypadków raka piersi i śmiertelności z powodu raka piersi, możliwość wystąpienia licznych błędów systematycznych w tych badaniach, nakazuje zachowanie ostrożności w wyciąganiu uogólniających wniosków.

Aktualny stan wiedzy jest daleki od wskazywania, u kogo rozwinie się rak piersi lub kto umrze z jego powodu. Według niektórych szacunków większość kobiet wysokiego ryzyka (obciążający wywiad rodzinny, niekoniecznie z mutacją BRCA1/2) po BRRM nie umarłaby z powodu raka piersi, nawet gdyby zabieg nie został przeprowadzony.

BRRM jest radykalnym zabiegiem operacyjnym i może być rozważana jedynie u kobiet wysokiego ryzyka, jako że nie jest to procedura, która może być rutynowo rozważana u kobiet z umiarkowanym ryzykiem (ang. *an average risk*) rozwoju raka piersi.

Nawet u kobiet będących nosielkami mutacji BRCA1/2, BRRM powinna być rozważana jako jedna z opcji strategii zarządzania ryzykiem włączając w to RRSO, chemoprewencję i skryning.

Kobiety, u których rozważane jest przeprowadzenie BRRM powinny mieć wiedzę na temat ryzyka zabiegu, w tym jego psychologicznych implikacji i powikłań.

Istotne jest, aby zarówno kobieta, u której rozważa się przeprowadzenie BRRM jak i lekarz klinicysta ocenili indywidualnie realne ryzyko przed podjęciem decyzji o zabiegu, ze szczególnym uwzględnieniem chorób współistniejących i/lub wyborów życiowych kobiety.

Paradoksalnie, wiele kobiet z rakiem piersi przeszło zabieg chirurgiczny oszczędzający pierś, podczas gdy BRRM polega na amputacji piersi u kobiet, które nie mają raka piersi.

CRRM

W przypadku kobiet, u których rozpoznano pierwotnego raka piersi, w badaniach obserwowano zmniejszenie częstości wystąpienia kontralateralnego raka piersi po przeprowadzeniu CRRM.

Dane dotyczące zwiększenia przeżywalności u kobiet po CRRM są natomiast ograniczone. Pojawia się coraz więcej doniesień, że dowody dotyczące przeżywalności u kobiet po CRRM mogą być nieadekwatne na tle faktu, że kobiety po CRRM mogą być młodsze, zdrowsze, mniej obciążone innymi chorobami współistniejącymi od kobiet, które miały przeprowadzoną tylko jednostronną mastektomię z powodów leczniczych.

Ilość i jakość dowodów dotyczących kobiet po CRRM powinna ulegać zwiększeniu w celu umożliwienia kobietom rozważenia ryzyka śmierci z powodu kontralateralnego raka piersi w porównaniu z ich pierwotnym rakiem piersi i śmiertelnością z powodu przerzutów nowotworowych.

Zaburzenia psychologiczne i powikłania

Zaobserwowano, że przeprowadzenie BRRM jest skorelowane ze zmniejszeniem stopnia niepokoju związanego z chorobą nowotworową. Wiedza nt. realnego ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej może pomagać w redukcji niepokoju związanego z wystąpieniem raka i zmniejszać poczucie nieuchronności jego wystąpienia u kobiet po BRRM. Ze zmniejszeniem poczucia nieuchronności wystąpienia raka wiąże się też odbycie konsultacji genetycznej.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że kobiety ogólnie były usatysfakcjonowane podjęciem decyzji o poddaniu się profilaktycznej mastektomii, jednak wnioski płynące z tych badań nie były spójne ze sobą, jeśli chodzi o uzyskane efekty kosmetyczne. Często obniżona satysfakcja z uzyskanych efektów kosmetycznych była związana z komplikacjami po zabiegu i/lub po rekonstrukcji piersi.

Oдноśnie do dobrostanu emocjonalnego, większość kobiet, które dobrze przeszły zabieg zgłaszało zmniejszone poczucie niepokoju związanego z chorobą nowotworową i wykazywało zmniejszenie zaburzeń psychicznych (ang. *psychological morbidity*) po zabiegu w porównaniu do wartości sprzed zabiegu (choć są też badania z przeciwnymi wnioskami).

Oдноśnie do efektów psycho-społecznych, większość kobiet zgłaszała pogorszenie po zabiegu poczucia swojej kobiecości i gorsze postrzeganie wyglądu zewnętrznego.

W jednym z badań wykazano istnienie potrzeby wsparcia psychologicznego jako części procesu terapeutycznego – przed podjęciem decyzji o poddaniu się mastektomii i po zabiegu.

Efekty psycho-społeczne zabiegu są długoczasowe, nawet wśród kobiet, które deklarowały, że są usatysfakcjonowane z podjęcia decyzji o poddaniu się zabiegowi. Niektóre z kobiet, które poddały się mastektomii miały niekorzystne objawy psycho-społeczne.

Zaobserwowano także różnicę pomiędzy kobietami, które poddały się BRRM a kobietami, które to rozważały, ale ostatecznie nie zdecydowały się na zabieg – kobiety, które wybrały BRRM objawiały mniejszy stopień niepokoju i bardziej wierzyły, że zabieg pozwoli na uniknięcie raka piersi.

Podejmowanie decyzji

Każda kobieta ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi powinna mieć możliwość dyskusji, w której zostaną rozważone opcje, korzyści i skutki uboczne profilaktycznej mastektomii oraz powinna mieć zapewnione wsparcie psychologiczne i komplet informacji przy podejmowaniu decyzji. Kobiety powinny także zrozumieć, że większość osób ze zdiagnozowanym wczesnym rakiem piersi nie umrze z jego powodu, jednakże terapia stosowana do uzyskania wyleczenia może wiązać się z wieloma zdarzeniami niepożądanymi.

Informacja o profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji piersi jest często przekazywana kobietom w momencie, kiedy potrzeba przeżycia jest u nich dominująca. Jest prawdopodobne, że potrzeba zmniejszenia strachu, pozostania zdrowym i potrzeba przeżycia przeważają nad negatywnymi konsekwencjami amputacji piersi i ich rekonstrukcji.

W badaniach wykazano, że kobiety rozważające wykonanie profilaktycznej mastektomii mogą znacznie przeszacowywać swoje ryzyko raka piersi. Takie kobiety powinny nie tylko mieć wiedzę na temat ryzyka raka piersi, ale także zrozumieć, że wiele kobiet nie umrze, nawet wtedy, gdyby nie poddały się zabiegowi.

W jednym z badań włączonych do przeglądu autorzy stwierdzili, że najczęstszym powodem, dla którego kobiety poddają się zabiegowi CRRM jest nieprawidłowa ocena wpływu CRRM na przeżycie i przeszacowywanie ryzyka raka kontralateralnej piersi. Jeżeli rozważa się przeprowadzenie profilaktycznej mastektomii, to powinna ona być rozważana jedynie w grupie kobiet wysokiego ryzyka raka piersi (np. z wysoce penetrującą mutacją BRCA1/2).

Jako że leczenie przeciwnowotworowe raka piersi szybko się zmienia, ważne jest, aby kobieta знаła ryzyko rozwoju raka w kolejnych 10 latach swojego życia, co pomoże jej podjąć decyzję o przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii lub o jej odroczeniu o kilka lat, do czasu dostępności nowych strategii profilaktycznych lub leczniczych. Należy także rozważyć inne opcje, o różnej skuteczności, jak tamoksyfen, BRRSO lub monitorowanie.

Ograniczenia analizy klinicznej i wnioski analityków

- W większości badań włączonych do przeglądu *Carbine 2018* obciążający wywiad rodzinny był opisany dość pobieżnie, bez wskazywania na czym konkretnie polega obciążenie rodzinne chorobą nowotworową, dlatego istnieje ograniczona możliwość wnioskowania na podstawie wyników skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii i rekonstrukcji w przedstawionych we włączonych do przeglądu badaniach w odniesieniu do populacji, gdzie oceniane świadczenia ma być refundowane i stosowane;
- Większość badań włączonych do przeglądów są to badania z długim okresem obserwacji i znaczną liczebnością pacjentów, jednakże należy zauważyć, że są to badania obserwacyjne, bowiem nie były dostępne wyniki badań eksperymentalnych (w tym badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną). Stanowi to ograniczenie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji. Należy też mieć na uwadze ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach (patrz rozdz. 5.3.1. *Przeglądy systematyczne dotyczące profilaktycznej mastektomii*);
- Należy mieć na uwadze, że ze względu na fakt, że wszystkie badania opisane w przeglądach systematycznych są badaniami obserwacyjnymi, nie można wnioskować o wpływie ocenianych interwencji na jakiegokolwiek punkty końcowe, a jedynie o zaobserwowanej korelacji;
- Zwraca uwagę duży odsetek ponownych operacji po rekonstrukcji, w zależności od rodzaju przeprowadzonej mastektomii - od 30,4% do 64% (rekonstrukcja po BRRM), od 52% do 59% (rekonstrukcja po CRRM) i od 6,56% do 71% (rekonstrukcja po profilaktycznej mastektomii, w badaniach, gdzie przeprowadzano zarówno BRRM jak i CRRM). Zgodnie z danymi NFZ w ramach grupy JGP J04 tj. zabiegi rekonstrukcyjne piersi – średnia dla lat 2015-2017, jeżeli chodzi o ponowne rehospitalizacje, jest niższa - wynosi 15,16%, zaś dla innych grup JGP tj. 01-03 wynosi 1,23%-2,42%, przy czym w przekazanych przez NFZ danych dotyczących rehospitalizacji, w opinii analityków Agencji, nie są ujęci pacjenci, którzy początkowo mieli zrealizowane świadczenie, które zostało rozliczone w ramach jednej grupy JGP, a następnie pacjenci ci byli ponownie hospitalizowani, ale świadczenie zostało rozliczone w ramach innej grupy JGP (może to zaniżać odsetek rehospitalizacji).

4.6.3. Opis przeglądu systematycznego *Aygin 2018*

Ponieważ w przeglądzie *Aygin 2018* uwzględniono 6 badań, które zostały opisane już w przeglądzie *Carbine 2018* i jedno prospektywne badanie kohortowe, które nie zostało w nim opisane, poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów z tego badania oraz wyniki i wnioski autorów przeglądu.

Charakterystyka populacji w badaniu włączonym do przeglądu systematycznego:

W badaniu wzięło udział 112 kobiet, w wieku średnio 46,6 lat (zakres: 33-75). W badaniu były dwie grupy pacjentek – te, które przeszły CRRM i rekonstrukcję piersi za pomocą implantu oraz pacjentki, które nie zdecydowały się na zabieg. Pacjentki były obserwowane 1 rok po zabiegu.

Ocena jakości przeglądu systematycznego *Aygin 2018* wg skali AMSTAR:

Przegląd systematyczny *Aygin 2018* został oceniony przez analityków Agencji na 5 pkt na 11 możliwych do zdobycia (utrata 6 punktów wynikała z: braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, braku oceny jakości badań włączonych do przeglądu, a co za tym idzie nie wykorzystywano jej przy formułowaniu wniosków, nieprzeprowadzenia jakościowej syntezy

wyników z czym wiąże się brak przeprowadzenia metaanalizy, braku oceny tendencyjności publikacyjnej oraz z brakiem uwzględnienia konfliktu interesów we włączonych do przeglądu badaniach).

4.6.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – *Aygin 2018*

Wyniki

Pacjentki, które poddały się CRRM z rekonstrukcją piersi uzyskiwały wyższe średnie wyniki dla poziomu satysfakcji z wyglądu piersi oraz z wyników zabiegu, w porównaniu do pacjentek, które nie zdecydowały się na CRRM.

Wnioski autorów przeglądu

Autorzy przeglądu *Aygin 2018* opisują, że wykazano, iż przeprowadzenie profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi, w pierwszym okresie wiąże się z wyższą oceną jakości życia oraz satysfakcją, podczas gdy z czasem pojawiają się, związane ze zrekonstruowanymi piersiami, sztywność, drętwienie oraz problemy w sferze seksualnej. Autorzy przeglądu podkreślają istotność wyczerpującego informowania kobiet o problemach, jakie mogą wystąpić po profilaktycznej mastektomii wraz z rekonstrukcją piersi oraz wskazanie sposobów jak można sobie z nimi radzić. Autorzy podkreślają konieczność objęcia osób decydujących się na tego typu zabieg kompleksową opieką, która będzie trwała przez cały okres leczenia oraz rehabilitacji. Wskazują również na potrzebę przeprowadzenia dobrze zaprojektowanych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych z grupami pacjentów podobnymi do tych przedstawionych w przeglądzie, aby móc zwiększyć poziom możliwości generalizowania uzyskanych wyników na populację ogólną oraz dostarczyć dowodów naukowych dla tej populacji pacjentów.

4.6.1. Opis przeglądu systematycznego *Ludwig 2016*

Ponieważ w przeglądzie *Ludwig 2016* uwzględniono 7 badań, które zostały opisane już w przeglądzie *Carbine 2018* i 3 badania obserwacyjne, które nie zostały w nim opisane, poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów z tych 3 badań oraz wyniki i wnioski autorów przeglądu.

Charakterystyka populacji w 3 badaniach włączonym do przeglądu systematycznego:

W 3 badaniach wzięły udział nosicielki mutacji BRCA, z których 239 poddało się BRRM. Rodzaj zastosowanej mastektomii to podskórna lub oszczędzająca sutek wraz z rekonstrukcją piersi. Kobiety były obserwowane średnio przez 26-51 mies. w zależności od badania

Ocena jakości przeglądu systematycznego *Ludwig 2016* wg skali AMSTAR:

Przeгляд systematyczny *Ludwig 2016* został oceniony przez analityków Agencji na 6 pkt na 11 możliwych do zdobycia (utrata 5 punktów wynikała z: z braku określenia statusu publikacji jako kryterium włączenia badań do przeglądu, braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, nieprzeprowadzenia jakościowej syntezy wyników z czym wiąże się brak przeprowadzenia metaanalizy, braku oceny tendencyjności publikacyjnej oraz z brakiem uwzględnienia konfliktu interesów we włączonych do przeglądu badaniach).

4.6.1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa – *Ludwig 2016*

Wyniki

Rak piersi wystąpił u 3,8-12,7% kobiet uczestniczących w badaniach, w tym u 1 kobiety po BRRM uczestniczącej w jednym badaniu.

Wnioski autorów przeglądu

Autorzy przeglądu *Ludwig 2016* wskazują, że we włączonych do przeglądu badaniach (wszystkich 10) wykazano redukcję ryzyka wystąpienia raka piersi po BRRM w porównaniu z brakiem BRRM.

W 3 badaniach, których wyniki opisano powyżej, autorzy przeglądu wskazują, że częstość występowania raka piersi po BRRM jest niska. Ponadto, po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii podskórnej lub oszczędzającej sutek częstość występowania raka piersi jest niska. W opinii autorów przeglądu niektórzy chirurdzy byli powściągliwi w stosowaniu mastektomii oszczędzającej sutek, pomimo dobrych efektów kosmetycznych, z obawy o gęstość kanałów w sutku (ang. *density of ducts in the nipple*) i ryzyko rozwoju raka w przyszłości.

W jednym z 3 badań opisanych w przeglądzie zaobserwowano 4 przypadki wystąpienia raka, w tym u 1 kobiety po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii oszczędzającej sutek. W opinii autorów sugeruje to, że profilaktyczna mastektomia oszczędzająca sutek jest procedurą bezpieczną.

4.7. Opis badań pierwotnych włączonych do przeglądu

4.7.1. Badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę 2 badań pierwotnych włączonych do niniejszego opracowania, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznej mastektomii.

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<p><i>Jakub 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> częściowo z grantu CA116201 z <i>National Institutes of Health Specialized Program of Research Excellence in Breast Cancer Research</i> oraz z <i>Breast Cancer Research Foundation</i> (autorzy badania nie zgłosili żadnego konfliktu interesów).</p>	<p><u>Cel:</u> ocena czy profilaktyczna mastektomia oszczędzająca sutek i otoczkę (ang. <i>nipple-sparing mastectomy, NSM</i>) jest bezpieczna z onkologicznego punktu widzenia dla nosicielek mutacji w genach BRCA. Autorzy badania starali się określić częstość występowania zdarzeń onkologicznych po NSM u nosicielek mutacji genu BRCA oraz dostarczyć dowodów, które będą pomocne przy podejmowaniu świadomej decyzji o przeprowadzeniu profilaktycznej NSM.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> seria przypadków – badanie posttest</p>	<p>Do badania włączano kobiety w wieku ≥ 18 lat, będące nosicielkami mutacji genu BRCA, które przeszły zabieg NSM. Włączano pacjentki ze zmianami patologicznymi wysokiego ryzyka wystąpienia nowotworu piersi, tj. rak zrazikowy <i>in situ</i> (ang. <i>lobular carcinoma in situ, LCIS</i>), atypowa hiperplazja przewodowa (ang. <i>atypical ductal hyperplasia, ADH</i>) oraz atypowa hiperplazja zrazikowa (ang. <i>atypical lobular hyperplasia, ALH</i>), atypia nabłonkowa płaska (ang. <i>flat epithelial atypia</i>) oraz atypowa proliferacja przewodowa (ang. <i>atypical ductal proliferation</i>). U pacjentów z kontralateralną mastektomią profilaktyczną do analizy włączano jedynie wyniki dotyczące piersi poddanej zabiegowi profilaktycznemu. W przypadku osób z kontralateralną profilaktyczną mastektomią założono, że przerzuty odległe są konsekwencją pierwotnego raka piersi.</p> <p>Z udziału w badaniu wykluczano osoby z rakiem inwazyjnym (ang. <i>occult invasive cancer</i>) oraz z rakiem przewodowym <i>in situ</i> w piersi rozpatrywanej do profilaktycznej mastektomii oraz osoby z wolnym przeszczepem skóry (ang. <i>free nipple graft or variant of unknown significance</i>). Włączano jedynie pacjentów, którzy z powodzeniem przeszli zabieg NSM.</p> <p>Liczba piersi, które zostały poddane profilaktycznej NSM wyniosła 548. Obustronna profilaktyczna NSM została przeprowadzona u 202 pacjentów (58,4%), natomiast kontralateralna profilaktyczna mastektomia u 144 (41,6%) i wśród tych osób była zabiegiem wtórnym do wystąpienia raka piersi (wcześniejszego lub ówczesnego).</p> <p>Okres obserwacji: mediana wieku pacjentów, w jakim został przeprowadzony zabieg profilaktycznej NSM, wyniosła 41 lat (IQR: 34,5-47,5). Mediana okresu obserwacji wyniosła 34 miesiące (IQR: 18-58), natomiast średni okres obserwacji wyniósł 56 miesięcy [95%CI: 48-64]. U 79 pacjentów (23%) okres obserwacji wynosił co najmniej 60 miesięcy.</p> <p>Liczba pacjentów: 346 osób z 9 ośrodków (pacjenci leczeni w latach 1968-2013).</p>
<p><i>Roberts 2016</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> żaden z autorów nie miał konfliktu interesów i/lub nie otrzymał wsparcia komercyjnego</p>	<p><u>Cel:</u> ocena częstości i trendów przeprowadzania natychmiastowej CRRM po UM i porównanie jej efektów z efektami jednostronnej mastektomii w jednym ośrodku akademickim w Kanadzie</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne</p>	<p>Do badania włączono 811 kobiet, bez względu na wiek, które przeszły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednostronną mastektomię (ang. <i>unilateral mastectomy, UM</i>) - 759 os. tj. 93,6%; • jednostronną mastektomię a po niej natychmiastową kontralateralną profilaktyczną mastektomię (CRRM) - 52 os. tj. 6,4%, z powodu pierwotnego raka piersi i lub raka piersi <i>in situ</i> pomiędzy 01.01.2004-31.12.2010 r. w jednym ośrodku w Kanadzie. <p>Wykluczano kobiety z bilateralnym rakiem piersi (w tym z atypową hiperplazją, LCIS, DCIS, inwazyjnym rakiem piersi) w momencie pierwotnej operacji.</p>

Ocena jakości badań

Jakub 2017 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IVB wg wytycznych Agencji tj. seria przypadków badanie – posttest.

Roberts 2016 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIID wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 8/8 gwiazdek.

4.7.1.1. Badanie *Jakub 2017***Populacja włączona do badania**

Dwieście jeden osób (58,1%) było nosicielami mutacji BRCA1, natomiast 145 osób (41,9%) było nosicielami mutacji BRCA2.

Wybrane wyniki skuteczności i bezpieczeństwaZdarzenia nowotworowe

Podczas okresu obserwacji objętego badaniem, po profilaktycznej NSM nie zaobserwowano rozwinięcia się raka piersi, po stronie usuniętej piersi, w brodawce sutkowej i otoczce, aparacie sutków, płatach skórnych, tkance podskórnej, bliźnie po mastektomii, ścianie klatki piersiowej oraz w regionalnych węzłach chłonnych.

Podczas okresu obserwacji objętego badaniem, nie zaobserwowano rozwinięcia się raka piersi, po żadnej ze stron u pacjentów po obustronnej profilaktycznej NSM.

Zdarzenia niepożądane

Podczas okresu obserwacji objętego badaniem odnotowano 12 zgonów (3,5% pacjentek): 7 na skutek raka piersi, 3 na skutek raka jajnika / jajowodu oraz 2 z innych powodów. W przypadku wszystkich 7. zgonów na skutek raka piersi, pacjent miały synchronicznego lub wcześniejszego raka piersi w piersi przeciwnej i rozwinięcie się nowotworu IV stopnia zaawansowania było uznane za skutek już istniejącego nowotworu.

Wnioski autorów badania

Profilaktyczna mastektomia oszczędzająca sutek i otoczkę wraz ze skórą jest zabiegiem wpływającym w znaczący sposób na redukcję wystąpienia raka piersi w populacji osób z mutacją genu BRCA.

4.7.1.2. Badanie *Roberts 2016***Populacja włączona do badania**

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

Tab. 7 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Wartość		Kobiety po UM (N=759)	Kobiety po CRRM (N=52)	p
Mediana wieku (zakres)		52 (28; 88)	4 (29; 67)	<0,001
Diagnoza przedoperacyjna	Liczba (%) os. z rak piersi inwazyjnym	585 (77,1%)	38 (73,1%)	0,74
	Liczba (%) os. z DCIS	144 (19,0%)	12 (23,1%)	
	Liczba (%) os. z rakiem piersi inwazyjnym+DCIS	30 (4,0%)	2 (3,8%)	
Status wcześniejszej	Liczba (%) osób z innym przebiegiem choroby niż	566 (74,6%)	34 (73,1%)	0,26

Wartość		Kobiety po UM (N=759)	Kobiety po CRRM (N=52)	p
choroby nowotworowej jako łagodny	łagodny			
	Liczba (%) osób z łagodnym chorobą	164 (21,6%)	15 (28,8%)	
	Status nieznan	2 (3,8%)	3 (5,8%)	
Status mutacji BRCA1/2 przed operacją	Liczba (%) osób z negatywnym statusem	43 (6,0%)	9 (17,0%)	<0,01
	Liczba (%) osób z pozytywnym statusem	6 (1,0%)	11 (21,0%)	
	Status nieznan	710 (4,0%)	32 (62,0%)	
Wywiad rodzinny	Liczba (%) osób z chorobą nowotworową w wywiadzie	283 (37,3%)	35 (67,3%)	<0,001
	Liczba (%) osób bez choroby nowotworowej w wywiadzie	440 (58,0%)	13 (25,0%)	
	Status nieznan	36 (4,7%)	4 (7,7%)	
Rekonstrukcja piersi	Liczba (%) osób bez rekonstrukcji piersi	695 (2,0%)	24 (46,0%)	<0,001
	Liczba (%) osób z rekonstrukcją piersi	64 (8,0%)	28 (54,0%)	
Nawrót choroby lokalny/regionalny	Liczba (%) osób bez nawrotu	734 (97,0%)	50 (96,0%)	0,68
	Liczba (%) osób z nawrotem	25 (3,0%)	2 (4,0%)	
Rozwój nowej choroby nowotworowej w kontralateralnej piersi	Liczba (%) osób bez nowej choroby	746 (98,0%)	49 (94,0%)	0,05
	Liczba (%) osób z nową chorobą	13 (2,0%)	3 (6,0%)*	
Mediana okresu obserwacji w latach (zakres)		2,32 (0,04; 7,15)	2,54 (0,13; 6,1)	0,56

* incydentalny inwazyjny rak kontralateralnej piersi w ostatnim badaniu patologicznym

Wybrane wyniki skuteczności

- Całkowita liczba obu typów mastektomii zwiększała się w kolejnych latach - z 84 (w 2004 r.) do 147 (w 2010 r.), jednak odsetek mastektomii na rok nie zwiększał się w czasie istotnie statystycznie (p=0,07).
- Kobiety, które przeszły CRRM po UM były istotnie statystycznie (p=0,001) młodsze (mediana wieku 49 lat, zakres: 29-67), niż kobiety, które przeszły UM (mediana wieku 52 lata, zakres: 28-88) oraz istotnie statystycznie częściej (p=0,001) obserwowano u nich raka w wywiadzie rodzinnym (67%) niż w przypadku kobiet po UM (37%). Zdaniem autorów oznacza to, że kobiety młodsze i kobiety z obciążającym wywiadem rodzinnym chętniej decydowały się na przeprowadzenie CRRM po UM niż kobiety starsze i bez obciążającego wywiadu rodzinnego.
- Otrzymywanie chemioterapii neoadjuwantowej nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy obiema grupami CRRM po UM i UM (31% vs 23%, p=0,23), jednak w grupie CRRM po UM istotnie statystycznie częściej (p<0,001) wycinano węzły chłonne pachowe (81%) niż w grupie po UM (49%).
- Istotnie statystycznie częściej (p<0,001) osoby w grupie CRRM po UM (54%) przechodziły natychmiastową rekonstrukcję piersi niż kobiety w grupie po UM (8%). Zdaniem autorów, oznacza to, że kobiety, które miały natychmiastową rekonstrukcję piersi po unilateralnej mastektomii chętniej decydowały się na przeprowadzenie profilaktycznej mastektomii kontralateralnej.
- **Odsetek lokoregionalnych wznów raka piersi nie różnił się istotnie statystycznie (p=0,68) pomiędzy grupą po CRMM (4%) i grupą po UM (3%).**
- **W podobnym okresie obserwacji w obu grupach zaobserwowano, że nowy kontralateralny rak piersi wystąpił u 13 os. (2%) po UM, zaś w grupie po CRRM nie zaobserwowano nowych przypadków raka u żadnej z kobiet, jednak u 3 (6%) osób po CRRM zaobserwowano**

wystąpienie incydentalnego inwazyjnego raka kontralateralnej piersi w ostatnim badaniu patologicznym.

Wyniki analizy wieloczynnikowej:

- Zaobserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi i natychmiastową rekonstrukcją piersi po mastektomii a przeprowadzaniem CRRM:
 - ✓ u kobiet po CRRM po UM była prawie 4-krotnie większa szansa na to, że mają raka piersi w wywiadzie rodzinnym niż w grupie kobiet po UM (OR=3,6 [95%CI: 1,8; 7,3], $p<0,001$). Zdaniem analityków Agencji oznacza to, że kobiety chętniej decydowały się na przeprowadzenie CRRM po UM gdy miały obciążony wywiad rodzinny, niż gdy go nie miały;
 - ✓ u kobiet po CRRM po UM była 10-krotnie większa szansa na natychmiastową rekonstrukcję piersi w porównaniu z grupą po UM (OR=10,0 [95%CI: 5,2; 19,3], $p<0,001$). Zdaniem analityków Agencji oznacza to, że kobiety, które miały natychmiastową rekonstrukcję piersi po unilateralnej mastektomii chętniej decydowały się na przeprowadzenie profilaktycznej mastektomii kontralateralnej
- Nie zaobserwowano, aby wiek poniżej 50 lat był istotnie statystycznie związany ze zwiększonym odsetkiem CRRM.

Ograniczeniem badania wg jego autorów jest m.in. niewielka liczba kobiet, które przeszły UM, a po niej natychmiastową kontralateralną profilaktyczną mastektomię. W badaniu nie brano pod uwagę możliwości przeprowadzenia odroczonej CRRM.

Zdaniem autorów przeglądu dostęp do natychmiastowej rekonstrukcji piersi i czynnik rodzinny - dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi będą wpływać na zwiększenie odsetka osób korzystających z CRRM.

Uwagi analityków Agencji: należy zauważyć, że w badaniu *Roberts 2016* tylko 1% w grupie po UM i 21% w grupie po CRRM było nosicielami mutacji BRCA1/2, zaś w przypadku wywiadu rodzinnego –37,3% miało obciążony chorobą nowotworową wywiad rodzinny w grupie po UM i 67,3% w grupie po CRRM, nie jest więc populacja w pełni odpowiadająca populacji, w której ma być stosowane oceniane przez Agencję świadczenie.

4.7.2. **Badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rekonstrukcji piersi po profilaktycznej mastektomii**

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę 7 badań pierwotnych włączonych do niniejszego opracowania, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rekonstrukcji piersi przeprowadzonej po profilaktycznej mastektomii.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<p><i>Casella 2018</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych (autorzy badania zadeklarowali brak związku m.in. finansowego z produktami / firmami wymienionymi w artykule).</p>	<p><u>Cel:</u> wskazanie czy oceniana interwencja może być stosowana jako bezpieczna procedura oraz ocena w jaki sposób, oszczędzenie aparatu sutkowo-brodawkowego wpływa na jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>, HRQoL).</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie eksperymentalne jednoramienne.</p>	<p>Do badania włączano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z potwierdzoną mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, • wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>, BMI) w granicach 25-35 kg/m², • brak operacji piersi w wywiadzie, • brak obecności raka w badaniu fizykalnym lub obrazowym (tj. rezonans magnetyczny, mammografia i badanie ultrasonograficzne), • osoby, u których możliwe było przeprowadzenie natychmiastowej rekonstrukcji w zastosowaniu implantów podskórnych, • do badania włączano jedynie osoby, które chciały przejść tego typu rekonstrukcję, nie chciały przejść rekonstrukcji z zastosowaniem własnych tkanek oraz u osób, które miały jakiegokolwiek przeciwwskazania do rekonstrukcji z zastosowaniem tkanek własnego ciała. <p>Interwencja: obustronna profilaktyczna mastektomia oszczędzająca sutek i otoczkę (ang. <i>nipple-sparing mastectomy</i>, NMS) wraz z natychmiastową rekonstrukcją z użyciem silikonowego implantu oraz biustonosza TiLoop.</p> <p>W badaniu oceniano występowanie powikłań pooperacyjnych, zdefiniowanych jako: konieczność usunięcia implantu, martwica skóry i sutka, surowiczak (seroma), rozejście się rany, zakażenie rany, krwiak oraz wpływ zabiegu na jakość życia pacjentek.</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata.</p> <p>W badaniu wzięło udział 46 kobiet.</p>
<p><i>Elmi 2018</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów).</p>	<p><u>Cel:</u> głównym celem badania było porównanie profilaktycznej mastektomii (z lub bez rekonstrukcji piersi) z profilaktyczną mastektomią (z lub bez rekonstrukcji piersi) przeprowadzoną jednocześnie z usunięciem jajników i jajowodów, w zakresie wystąpienia poważnych zdarzeń w okresie 30 dni po zabiegu.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> retrospektywne badanie kohortowe.</p>	<p>Do badania włączano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z genetyczną skłonnością do występowania raka piersi / jajnika (m.in. pacjenci z rozpoznaniem Z15.01 wg ICD-10), • pacjentów po profilaktycznym zabiegu chirurgicznym. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 – pacjenci po profilaktycznej mastektomii (obustronnej lub kontralateralnej) z przeprowadzeniem natychmiastowej rekonstrukcji piersi lub bez jej przeprowadzenia, • gr. 2 – pacjenci po jednoczasowych zabiegach, tj.: profilaktyczna mastektomia (obustronna lub kontralateralna) z przeprowadzeniem natychmiastowej rekonstrukcji piersi lub bez jej przeprowadzenia oraz laparoskopowe, lub przeprowadzone metodą otwartą, usunięcia jajników i jajowodów. <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: wystąpienie poważnych zdarzeń w okresie 30 dni po zabiegu, tj. m.in.: rozejście się rany, zapalenie płuc, zator płucny, nieplanowana reintubacja, niewydolność nerek, posocznica, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, udar.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: reoperacja w ciągu 30 dni po zabiegu, konieczność ponownej hospitalizacji w ciągu 30 dni po zabiegu, długość hospitalizacji, żylne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, krwawienie pooperacyjne, krwiak, infekcja.</p> <p>Okres obserwacji: 30 dni po zabiegu.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 – N=5470 osób, • gr. 2 – N=149 osób.
<p><i>Head 2017</i></p>	<p><u>Cel:</u> wykazanie różnic pomiędzy dwoma</p>	<p>Do badania włączano:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>modelami postępowania z pacjentami obciążonymi genetycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi (tradycyjnym – pacjent oczekuje w kolejce razem z pacjentami onkologicznymi oraz przyspieszony – osobna kolejka dla osób chcących przejść obustronną profilaktyczną mastektomię z rekonstrukcją piersi).</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> retrospektywne badanie kohortowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • osoby z wysokim ryzykiem wystąpienia raka piersi - jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ co najmniej 2. krewnych I. lub II. stopnia z rakiem piersi / jajnika, ✓ wywiad rodzinny wskazujący, na występowanie raka piersi przed 50 r.ż., ✓ wywiad rodzinny wskazujący na występowanie zarówno raka piersi i raka jajnika, ✓ co najmniej 1 krewny z dwoma nowotworami (rak piersi i rak jajnika, lub dwa niezależne raki piersi), lub • osoby z obecnością mutacji genu BRCA, • osoby chcące przejść obustronną profilaktyczną mastektomię z natychmiastową rekonstrukcją piersi. <p>Z badania wykluczano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z aktywną chorobą nowotworową w czasie wykonywania mastektomii. <p>Interwencja: obustronna profilaktyczna mastektomia z natychmiastową rekonstrukcją piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 – pacjenci w modelu przyspieszonym (osobna kolejka dla osób chcących przejść obustronną profilaktyczną mastektomię wraz z rekonstrukcją oraz osobna kolejka dla pacjentów onkologicznych) • gr. 2 – pacjenci w tradycyjnym modelu (jedna kolejka oczekiwania wraz z pacjentami onkologicznymi) <p>Okres obserwacji:</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. 1 – pacjenci (N=13), • gr. 2 – pacjenci (N=16).
<p><i>Moberg 2018</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>żaden z autorów nie miał konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> ocena powikłań i czynników ryzyka związanych z techniką operacyjną stosowaną w czasie rekonstrukcji piersi oraz ocena bólu, jakości życia związanej ze zdrowiem i satysfakcji pacjenta po SSM i rekonstrukcji u osób z mutacją BRCA.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne – retrospektywne kohortowe z grupą kontrolną</p>	<p>Do badania włączono 238 kobiet z mutacją BRCA1/2, które przeszły SSM i rekonstrukcję piersi.</p>
<p><i>Nurudeen 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>żaden z autorów nie miał konfliktu interesów, nie zadeklarowano też wsparcia finansowego</p>	<p><u>Cel:</u> identyfikacja czynników związanych z nieprzewidzianymi procedurami i przedłużonym czasem ukończenia rekonstrukcji piersi po obustronnej mastektomii u kobiet z obecnością mutacji BRCA.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne – retrospektywne kohortowe z grupą kontrolną</p>	<p>Do badania włączano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety z mutacją BRCA, które przeszły obustronną mastektomię lub jednostronną mastektomię z powodów terapeutycznych a po niej CRRM, z rekonstrukcją i nie otrzymywały radioterapii po mastektomii. <p>Wykluczano kobiety z rekonstrukcją piersi innego rodzaju niż wszczepienie implantu, przeszczep autologiczny tkanek lub połączenie obu tych metod.</p> <p>„Nieprzewidziana procedura” została określona jako jakikolwiek nieplanowany zabieg chirurgiczny przeprowadzany pomiędzy kolejnymi, planowanymi, etapami rekonstrukcji piersi</p>
<p><i>Yoshimura 2018</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>żaden z autorów nie miał konfliktu</p>	<p><u>Cel:</u> ocena bezpieczeństwa CRRM z rekonstrukcją piersi</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie eksperymentalne, jednoramienne, badanie wykonalności (ang. <i>feasibility study</i>)</p>	<p>Do badania włączano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z rakiem piersi i mutacją BRCA1 lub BRCA2, • w wieku >20 lat, • kobiety, które gotowe były przeprowadzić CRRM po konsultacji genetycznej, • ECOG = 0 <p>Z badania wykluczano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży lub karmiące piersią,

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<p>interesów</p>		<ul style="list-style-type: none"> • z inną, aktywną chorobą nowotworową w wywiadzie, • ocenione jako nieodpowiednie do włączenia do badania przez lekarza. <p>Kobiety miały do wyboru dwa rodzaje rekonstrukcji piersi: obustronną rekonstrukcję implantem silikonowym przeprowadzoną jednoetapowo lub przeprowadzoną dwuetapowo obustronną rekonstrukcję piersi za pomocą ekspandera. Kobiety po uprzedniej mastektomii w wywiadzie przechodziły odroczonej dwuetapową rekonstrukcję piersi za pomocą ekspandera a następnie płatów skórno-mięśniowych.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym były wczesne zdarzenia niepożądane (takie, które wystąpiły w czasie 3 mies. od zabiegu).</p> <p>Drugorzędowym punktem końcowym były późne zdarzenia niepożądane.</p> <p>W badaniu wzięło udział 10 kobiet.</p>
<p><i>Van Verschuer 2014</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> żaden z autorów nie miał konfliktu interesów, nie zadeklarowano też wsparcia finansowego</p>	<p><u>Cel:</u> ocena satysfakcji, wyglądu zewnętrznego ciała i satysfakcji z wyglądu sutka (zrekonstruowanego lub pozostawionego) u kobiet z wysokim ryzykiem raka piersi, po profilaktycznej mastektomii oszczędzającej skórę (SSM, ang. <i>skin-sparing mastectomy</i>) w porównaniu z mastektomią oszczędzającą sutek (NSM, ang. <i>nipple-sparing mastectomy</i>)</p> <p>Dodatkowo oceniano wrażliwość sutka i otoczki brodawki piersiowej po mastektomii oszczędzającej sutek w porównaniu ze zdrowymi osobami.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne – prospektywne kohortowe z grupą kontrolną</p>	<p>Do badania włączano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety po profilaktycznej mastektomii typu SSM lub NSM i po natychmiastowej rekonstrukcji piersi za pomocą ekspandera a następnie implantu, • kobiety, które były obserwowane przez min 12 mies. od momentu mastektomii, • kobiety, które przeszły pełen proces rekonstrukcji piersi.

4.7.2.1. Badanie *Casella 2018*

Ocena jakości badania

Casella 2018 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IID wg wytycznych Agencji tj. badanie eksperymentalne jednoramienne.

W skali NICE dla oceny jakości badań eksperymentalnych jednoramiennych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 5/8 punktów.

Populacja włączona do badania

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

Tab. 8 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Charakterystyka pacjentów		Wszyscy pacjenci (N=46)
Wiek (lata, średnia (zakres))		43,2 (23-65)
BMI (kg/m ² , średnia (zakres))		28,4 (25-35)
Choroby współistniejące (n (%))	Cukrzyca	3 (6,5)
	Choroba tkanki łącznej	1 (2,1)
Mutacja BRCA (n (%))	BRCA1	30 (65,2)
	BRCA2	16 (34,8)

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Średni odstęp czasu pomiędzy zidentyfikowaniem mutacji genu BRCA1/2, a obustronną profilaktyczną mastektomią wyniósł 7,3 miesiąca (zakres: 4-14). Dreny były usuwane pomiędzy 4., a 9. dobą pooperacyjną (średnia wyniosła 6,5 dnia).

Powikłania pooperacyjne

Powikłania pooperacyjne odnotowano u jednej pacjentki. Była to martwica płata skóry piersi, wymagająca eksplantacji. Nie odnotowano przypadków martwicy kompleksu brodawki i otoczki (ang. *nipple-aerola complex necrosis*). Przedinwazyjnego raka piersi (stopień zaawansowania: 0) zidentyfikowano u jednej pacjentki. Nie zidentyfikowano żadnego przypadku ciężkiej, IV. stopnia, deformacji sutka związanej z obkurczaniem się pseudotorebki, w 2-letnim okresie pooperacyjnym. U 30 pacjentek (65,2%) zaobserwowano tę komplikację w I. stopniu ciężkości, u 15 pacjentek (32,6%) w II. stopniu ciężkości oraz u 1 pacjentki (2,2%) w III. stopniu ciężkości. Po 1. roku po zabiegu, w 7. przypadkach odnotowano konieczność dodatkowej korekty piersi, w formie wypełnienia tkanką tłuszczową. Było to konieczne z powodów tj.: widoczne pofałdowania / zagięcia implantu, czy też wyczuwalna krawędź implantu.

Jakość życia związana ze zdrowiem

W opisywanym badaniu *Casella 2018* odnotowano istotny statystycznie wzrost jakości życia, zarówno po roku jak i po dwóch latach po przeprowadzonej obustronnej mastektomii profilaktycznej.

4.7.2.2. Badanie *Elmi 2018*

Ocena jakości badania

Elmi 2017 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIID wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.

W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

W związku z rozpatrywanym problemem decyzyjnym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla grupy osób, które przeszły zabieg profilaktycznej mastektomii.

Populacja włączona do badania

U 5290 pacjentów (99,6%) przeprowadzono obustronną profilaktyczną mastektomię, natomiast u 20 pacjentów (0,4%) jednostronną profilaktyczną mastektomię. Natychmiastowa rekonstrukcja piersi została wykonana u 4267 osób (78,0).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

Tab. 9 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Charakterystyka pacjentów		Grupa 1 – Profilaktyczna mastektomia (z lub bez rekonstrukcji piersi wykonanej natychmiastowo), N=5740
Wiek (lata, średnia (SD))		46,6 (11,2)
BMI (kg/m ² , średnia (rozstęp międzykwartyłowy))		26,3 (22,7-31,3)
Choroby współistniejące (n (%))	Cukrzyca	238 (4,5)
	Duszność	109 (2,0)
	Ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc	39 (0,7)
	Nadciśnienie tętnicze krwi wymagające interwencji farmakologicznej	891 (16,7)
	Zaburzenia krzepnięcia krwi	32 (0,6)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Po zabiegu profilaktycznej mastektomii wystąpiły: powierzchowne infekcje w miejscu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego (121 osób – 2,2%), zakażenia głębokie w miejscu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego (60 osób – 1,1%), zakażenia narządów lub jam ciała w miejscu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego (43 osoby – 0,8%), rozejście się rany pooperacyjnej (52 osoby – 0,9%), zapalenie płuc (5 osób – 0,1%), nieplanowana intubacja (3 osoby – 0,1%), zator płucny (11 osób – 0,2%), postępująca niewydolność nerek (2 osoby – 0,0%), infekcja układu moczowego (20 osób – 0,4%), zatrzymanie akcji serca (2 osoby – 0,0%), zawał mięśnia sercowego (1 osoba – 0,0%), krwawienie wymagające transfuzji (134 osoby – 2,4%), choroba zakrzepowo-zatorowa żył głębokich (13 osób – 0,2%), posocznica (23 osoby – 0,4%).

Wystąpienie poważnego powikłania pooperacyjnego w okresie 30 dni po zabiegu wystąpiło u 240 osób (4,5%).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tab. 10 Powikłania pooperacyjne, które wystąpiły do 30 dni po zabiegu profilaktycznej mastektomii (z lub bez rekonstrukcji piersi)

Punkt końcowy		Grupa 1 – Profilaktyczna mastektomia (z lub bez rekonstrukcji piersi wykonanej natychmiastowo), N=5740
Powikłania pooperacyjne (n (%))	Ogółem	422 (7,9)
	powierzchnowe infekcje w miejscu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego	121 (2,3)
	zakażenia głębokie w miejscu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego	57 (1,1)
	zakażenia narządów lub jam ciała w miejscu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego	41 (0,8)
	Rozejście się rany pooperacyjnej	51 (0,9)
	Zapalenie płuc	5 (0,1)
	Nieplanowana intubacja	3 (0,1)
	Zator płucny	10 (0,2)
	Postępująca niewydolność nerek	2 (0,0)
	Ostra niewydolność nerek	0 (0,0)
	Zakażenie układu moczowego	20 (0,4)
	Udar	0 (0,0)
	Zatrzymanie akcji serca	2 (0,0)
	Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)

Punkt końcowy		Grupa 1 – Profilaktyczna mastektomia (z lub bez rekonstrukcji piersi wykonanej natychmiastowo), N=5740
	Krwawienie wymagające transfuzji	132 (2,5)
	Choroba zakrzepowo-zatorowa żył głębokich	13 (0,2)
	Posocznica	23 (0,4)
Infekcje pooperacyjne* (n (%))		246 (4,6)
Poważne zdarzenia pooperacyjne** (n (%))		240 (4,5)
Długość hospitalizacji po zabiegu (mediana (zakres))		1 [1,2]
Czas trwania zabiegu (mediana (zakres))		209 [137-297]

* wystąpienie co najmniej jednego powikłania spośród: zakażenie rany pooperacyjnej, zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, posocznica; **wystąpienie co najmniej jednego powikłania spośród: zakażenie rany pooperacyjnej, zapalenie płuc, zator płucny, konieczność reintubacji lub przedłużona mechaniczna wentylacja, niewydolność nerek, posocznica, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, mózgowie zdarzenie naczyniowe.

4.7.2.3. Badanie *Head 2017*

Ocena jakości badania

Head 2017 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIID wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.

W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 6/8 gwiazdek.

W związku z rozpatrywanym problemem decyzyjnym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla obu porównywanych grup.

Populacja włączona do badania

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

Tab. 11 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Charakterystyka pacjentów		Grupa 1 – model przyspieszony (N=13)	Grupa 2 – model tradycyjny (N=16)
Wiek (lata, średnia (SD))		47,2 (±12,0)	46,1 (± 10,8)
BMI (kg/m ² , średnia (zakres))		25,8 (±4,4)	27,0 (± 7,8)
Status względem ryzyka wystąpienia raka piersi (n (%))	Obecność mutacji genu	12 (92,3)	15 (83,8)
	Wysokie ryzyko wystąpienia raka piersi	1 (7,7)	1 (6,2)
Cukrzyca typu 2 (n (%))		0 (0)	2 (12,5)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Najbardziej powszechnym zdarzeniem niepożądanym w obu grupach było zapalenie tkanki podskórnej wymagające antybiotykoterapii (25,0% w gr. 1 oraz 23,1% w gr. 2). Reoperacji wymagał 1 pacjent z gr. 1 (w związku z awarią ekspandera) oraz 4 pacjentów z gr. 2 (1 z powodu awarii ekspandera, 1 z powodu krwiaka, 1 z powodu martwicy skóry i 1 z powodu surowiczaka).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tab. 12 Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Punkt końcowy		Gr. 1 – model przyspieszony (N=13)	Gr. 2 – model tradycyjny (N=16)
Powikłania pooperacyjne	Liczba pacjentów z jakimkolwiek powikłaniem pooperacyjnym, (n (%))	5 (38,5)	6 (37,5)

Punkt końcowy		Gr. 1 – model przyspieszony (N=13)	Gr. 2 – model tradycyjny (N=16)
	Zapalenie tkanki podskórnej wymagające antybiotykoterapii, (n (%))	3 (23,1)	4 (25,0)
	Surowiczak, (n (%))	2 (15,4)	2 (12,5)
	Krwiak, (n (%))	0 (0)	1 (6,3)
	Awaria ekspandera / implantu, (n (%))	1 (7,7)	1 (6,3)
	Martwica, (n (%))	1 (7,7)	3 (18,8)
Nieplanowane reoperacje z powodu powikłań	Ogółem, (n (%))	1 (7,7)	4 (25,0)
	Surowiczak, (n (%))	0 (0)	1 (6,3)
	Krwiak, (n (%))	0 (0)	1 (6,3)
	Awaria ekspandera / implantu, (n (%))	1 (7,7)	1 (6,3)
	Martwica, (n (%))	0 (0)	1 (6,3)

4.7.2.4. Badanie *Moberg 2018*

Ocena jakości badania

Moberg 2018 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIID wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.

W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Populacja włączona do badania

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

Do badania włączono 238 kobiet z mutacją BRCA1/2, które przeszły SSM i rekonstrukcję piersi. Wiek kobiet w momencie rekonstrukcji wynosił od 24 do 71 lat.

213 kobiet przeszło rekonstrukcję piersi za pomocą implantu, z czego w 193 przypadkach był to zabieg dwuetapowy, a w 20 – jednoetapowy. Dwie kobiety, u których zabieg przeprowadzono jednoetapowo wymagały wymiany/zastąpienia implantu w ponownym zabiegu. Rekonstrukcję piersi przeszczepem autologicznym wykonano u 25 os. w oparciu o ich wybór/życzenie lub wiek lub z powodów niemożności przeprowadzenia rekonstrukcji za pomocą implantu (np. z powodu wcześniejszej radioterapii).

Wybrane wyniki bezpieczeństwa

Ogólnie, więcej niż jedno powikłanie wystąpiło w 28,6% przypadków w czasie 30 dni po zabiegu, zaś 14,6% wymagało interwencji chirurgicznej z powodu powikłań. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości powikłań pomiędzy rekonstrukcją piersi za pomocą implantu (29% przypadków), a rekonstrukcją za pomocą autoprzeszczepu (28% przypadków).

Powikłania i konieczność przeprowadzenia interwencji chirurgicznej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Powikłania po rekonstrukcji piersi i reoperacje w czasie 30 dni od zabiegu (n=238)

Powikłanie	Odsetek (%) osób, u których wystąpiło powikłanie
Krwiak	12%
Konieczność przeprowadzenia transfuzji krwi	2,4%
Zakażenia	9,4%
Martwica płatu	6%
Utrata kompleksu sutka wraz z brodawką*	14%
Drenaż seromatu	3%
Zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna	0,5%
Powód reoperacji	Odsetek (%) reoperowanych osób
Krwiak	6,8%
Zakażenie	2,4%
Martwica	3,9%
Przemieszczenie się zastawki implantu	1%
Usunięcie protezy piersi	1%
Wyciek z protezy	0,5%

*u 18% os. zachowało kompleks sutka wraz z brodawką, zaś 14% go utraciło

U 15,8% os. po przejściu drugiego zabiegu proces rekonstrukcji piersi się zakończył.

Kobiety, które przeszły rekonstrukcję piersi za pomocą implantu miały późniejszy początek rozwoju / pojawienia się powikłań, niż kobiety po rekonstrukcji za pomocą autoprzeszczepu.

Najczęstszymi przyczynami konieczności przeprowadzenia drugiego zabiegu chirurgicznego były powikłania związane z implantem:

- u 6% os. wymiana implantu,
- u 6% przykurcz kapsuły implanty, ang. *capsular contracture*,
- 3% wymagało przeszczepu tkanki tłuszczowej,
- 5% liposukcji,
- 5% ponownego zabiegu chirurgicznego z innych przyczyn.

U 1 os. rozwinął się rak piersi w czasie 5 letniego okresu obserwacji po SSM.

Nie zanotowano przypadków zgonów w czasie 30 dni od zabiegu, jednak w okresie trwania badania zmarło 9 os. (1 z powodu raka piersi, 3 z powodu raka jajnika, z powodu raka trzustki i 4 os. z innych przyczyn).

Wybrane wyniki dotyczące jakości życia

W badaniu kwestionariuszowym oceniano stan fizyczny kobiet, ze szczególnym skupieniem się na odczuciach sensorycznych i bólu. 20% kobiet po rekonstrukcji zgłaszała ciągły ból szyi, 15% - ciągły ból górnej części pleców a 18% - ciągły ból ramienia.

Kobiety, które przeszły zabieg rekonstrukcji piersi za pomocą implantu były mniej usatysfakcjonowane niż kobiety, u których rekonstrukcję piersi przeprowadzono za pomocą autoprzeszczepu. Większość kobiet (>93%) nie żałowała, że poddała się zabiegowi i poleciłaby ten typ zabiegu innym kobietom.

Ograniczenia wg autorów badania: nie przeprowadzono kwestionariuszowego badania jakości życia pacjentek przed zabiegiem chirurgicznym (brak danych), niewielka liczba kobiet, które przeszły rekonstrukcję piersi za pomocą autoprzeszczepu.

4.7.2.5. Badanie Nurudeen 2017

Ocena jakości badania

Nurudeen 2017 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIID wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 8/8 gwiazdek.

Populacja włączona do badania

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

Do badania włączono 178 kobiet. Mediana obserwacji od czasu mastektomii z rekonstrukcją piersi do czasu ostatniej wizyty wyniosła 43 mies.

Wśród 178 kobiet było 104 os. z mutacją BRCA, które przeszły mastektomię z powodów profilaktycznych i 74 os., które przeszły obustronną mastektomię z powodów terapeutycznych. Mediana czasu do ukończenia wszystkich zabiegów związanych z rekonstrukcją piersi wyniosła 9 mies. (zakres: 7,4-11,3) u osób po profilaktycznej mastektomii i 9 mies. (zakres: 6,7-12) po terapeutycznej mastektomii. Mediana wieku kobiet, które przeszły profilaktyczną mastektomię wyniosła 41,1 lat (zakres: 21-64,6), zaś mediana wieku kobiet, które przeszły terapeutyczną mastektomię wyniosła 45,4 lat (zakres: 28,3-66,1). Kobiety po profilaktycznej mastektomii przeszły SSM (82,7% os.), NSM (14,2% os.) lub całkowitą mastektomię (2,9% os.). Większość osób przeszła natychmiastową rekonstrukcję piersi (96,2% w grupie mastektomii profilaktycznej i 91,9% w grupie mastektomii terapeutycznej). Większy odsetek kobiet w grupie po profilaktycznej mastektomii przeszedł jednoetapową rekonstrukcję (26,9%) niż w grupie po profilaktycznej mastektomii (13,5%).

Wybrane wyniki bezpieczeństwa

Ogólnie 57,3% wszystkich osób wymagało nieprzewidzianego zabiegu chirurgicznego pomiędzy kolejnymi etapami rekonstrukcji piersi (w tym 56,7% z grupy po profilaktycznej mastektomii i 58,8% w grupie po mastektomii terapeutycznej).

Prawdopodobieństwo, że będzie konieczność przeprowadzenia więcej niż 2 niezaplanowanych zabiegów nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą po mastektomii profilaktycznej a terapeutycznej.

Częstość nieplanowanych zabiegów chirurgicznych różniła się zaś w zależności od typu przeszczepu – w obu grupach pacjenci po rekonstrukcji piersi przeszczepem autologicznym wymagali częściej ≥ 2 nieplanowanych zabiegów chirurgicznych (61,1% w grupie po mastektomii profilaktycznej i 54,4% w grupie po terapeutycznej mastektomii). Najczęstszymi powodami wykonania nieplanowanych zabiegów chirurgicznych były: wymiana implantu, kapsulotomia i obecność blizn.

Najczęstszym powikłaniem pooperacyjnym, które wymagało interwencji chirurgicznej była martwica skóry (ogólnie tego rodzaju powikłania wystąpiły u 69,3% os. po profilaktycznej mastektomii i 30,7% os. po terapeutycznej mastektomii).

Autorzy badania stwierdzili, że czynnikami związanymi z mniejszym prawdopodobieństwem ukończeniem całości etapów rekonstrukcji piersi był wybór SSM lub mastektomii całkowitej, zaś w analizie wieloczynnikowej także starszy wiek. Wraz ze wzrostem wieku o 10 lat szansa na nieplanowaną interwencję chirurgiczną związaną z rekonstrukcją piersi wzrasta o 75%.

Ograniczenia wg autorów badania: mała liczba pacjentów; czas obserwacji mógł nie być wystarczający dla oceny wystąpienia konieczności przeprowadzenia nieoczekiwanych zabiegów chirurgicznych w późniejszym okresie; pacjenci w badaniu byli leczeni w dużym centrum akademickim, co może nie odpowiadać wynikom osiąganym gdzie indziej; okres badania obejmował 16 lat, przez co mogły zajść istotne zmiany w technikach mastektomii i rekonstrukcji piersi.

4.7.2.6. Badanie Yoshimura 2018

Ocena jakości badania

Yoshimura 2018 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IID wg wytycznych Agencji tj. badanie jednoramienne

W skali NICE dla oceny jakości badań jednoramiennych w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 4/8 punktów.

Populacja włączona do badania

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych. Wszystkie kobiety miały zdiagnozowanego DCIS.

Siedem kobiet miało przeprowadzoną natychmiastową, po CRRM, rekonstrukcję piersi (z czego 5 osób jednoetapową obustronną rekonstrukcję za pomocą implantu silikonowego, jedna osoba dwuetapową obustronną rekonstrukcję za pomocą ekspandera a następnie implantu silikonowego, zaś 1 osoba dwuetapową obustronną rekonstrukcję za pomocą ekspandera i płatu skórno-mięśniowego), zaś 3 os. – rekonstrukcję odroczoną (z czego 2 osoby miały dwuetapową obustronną rekonstrukcję za pomocą ekspandera, a następnie za pomocą implantu silikonowego, a jedna osoba dwuetapową - za pomocą ekspandera a następnie płatu skórno-mięśniowego).

Tab. 13 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Charakterystyka pacjentów		Wartość
Liczba osób w poszczególnych przedziałach wieku	30-39 lat	7
	40-49 lat	2
	<50 lat	1
	Średnia w latach (zakres)	37,5 (32-52)
Liczebność osób z mutacją	BRCA1	5
	BRCA2	5
Liczba osób z poszczególnym stadiem raka piersi	I	1
	II	7
	III	2
Liczba osób w zależności od czasu przeprowadzenia CRRM	Natychmiastowa CRRM	7
	Odroczona CRRM	3

Wybrane wyniki bezpieczeństwa

Pierwszorzędowy punkt końcowy - wczesne zdarzenia niepożądane (takie, które wystąpiły w czasie 3 mies. od zabiegu):

- krwotok pooperacyjny II stopnia (1 os.): wystąpił 5 dni po CRRM z rekonstrukcją, wokół wstawionego implantu, wymagał interwencji chirurgicznej;
- infekcja rany II stopnia (1 os.): wystąpiła 17 dni po wstawieniu ekspandera, leczona antybiotykami podawanymi dożylnie i drenażem treści ropnej;
- owrzodzenie skóry I stopnia (2 os.): leczone maścią z prostaglandynami przez kilka tygodni,
- ból I stopnia (1 os.): występował przez 1 miesiąc po jednetapowej dwustronnej rekonstrukcji piersi za pomocą implantu silikonowego.

Nie zanotowano przypadków martwicy sutka, zdarzeń niepożądanych o III stopniu nasilenia ani przypadków nawrotu raka piersi w medianie czas obserwacji 25,5 mies. (zakres: 12-39).

W badaniu nie odniesiono się do częstości występowania późnych zdarzeń niepożądanych (które były II-rzędowym punktem końcowym)

Wnioski autorów badania: większość pacjentek wybrała rekonstrukcję piersi za pomocą implantu silikonowego. Może być to spowodowane korzystniejszymi efektami kosmetycznymi niż w przypadku rekonstrukcji za pomocą autoprzeszczepu. Wydaje się, że odsetek zdarzeń niepożądanych jest wyższy w przypadku rekonstrukcji wykonanej przy pomocy autoprzeszczepu, niż w przypadku implantu.

Uwagi analityków Agencji: przy rozpatrywaniu częstości i rodzajów zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych należy mieć na uwadze niewielką liczebność populacji.

4.7.2.7. Badanie *van Verchuen 2014*

Ocena jakości badania

Van Verschuer 2014 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIIB wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.

W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Populacja włączona do badania

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kobiet włączonych do badania pod kątem wybranych wartości klinicznych i demograficznych.

W badaniu wzięło udział 25 kobiet, które przeszły 50 SSM i 20 kobiet, które przeszły 39 NSM. Wszystkie kobiety przeszły rekonstrukcję piersi za pomocą implantu. Grupa kontrolna składała się z 21 zdrowych kobiet, niepoddanych zabiegowi operacyjnemu, w medianie wieku 30 lat (zakres: 20-58).

Mediana czasu obserwacji w grupie poddanej SSM wyniosła 65 mies. (zakres: 43-136), zaś w grupie poddanej NSM wyniosła 27 mies. (zakres: 10-58).

Tab. 14 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Parametr		Grupa po SSM (N=25)	Grupa po NSM (N=20)
Mediana (zakres) wieku w momencie badania w latach		40 (26-71)	40 (27-60)
Liczba (%) osób z mutacją	BRCA1	16 (64%)	10 (50%)
	BRCA2	7 (28%)	5 (25%)
	BRCA1 i BRCA2	2 (8%)	1 (5%)
Liczba (%) osób z rodzinnym ryzykiem wystąpienia raka piersi, niezwiązanym z mutacją BRCA		0	4 (20%)
Liczba (%) osób po mastektomii	Obustronnej profilaktycznej	20 (80%)	15 (75%)
	Jednostronnej profilaktycznej lub terapeutycznej	5 (20%)	3 (15%)
	Obustronnej terapeutycznej	0	2 (10%)
Mediana (zakres) wieku w momencie przeprowadzenia mastektomii z rekonstrukcją w latach		34 (21-59)	37 (26-57)
Liczba (%) osób z rakiem piersi aktualnie lub w wywiadzie		6 (24%)	5 (25%)
Liczba (%) osób z profilaktyczną adnektomią w wywiadzie		10 (40%)	6 (30%)

Wybrane wyniki bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane wyniki bezpieczeństwa SSM i NSM z rekonstrukcją piersi.

Ogółem komplikacje dotyczyły 38-60% osób w zależności od rodzaju przeprowadzanej mastektomii. Martwica kompleksu sutka i brodawki wystąpiła w 8% przypadków po SSM (jedna osoba wymagała przez to częściowej resekcji). Ponowny Zabieg operacyjny wymagany był u 29% kobiet po SSM i w połowie przypadków kobiet po NSM (w 50% tych przypadków z powodu niezadowolającego efektu kosmetycznego).

Tab. 15 Komplikacje pozabiegowe u kobiet po SSM i NSM

Parametr		Grupa po SSM (N=25)	Grupa po NSM (N=20)
Liczba (%) komplikacji ogółem		3 (38%)	12 (60%)
Liczba (%) infekcji		6 (25%)	3 (15%)
Liczba (%) osób z martwicą		0	7 (35%)
W tym: sutka i otoczki brodawki		2 (8%)	0
W tym płatu skóry		0	1 (5%)
Liczba (%) osób, które utraciły kompleks sutka i otoczki brodawki	Z powodu nowotworu	0	0
	Z powodu martwicy	0	0
Liczba (%) innych komplikacji		1 (4%)	1 (5%)
Liczba (%) reoperacji		7 (29%)	10 (50%)
Z powodu infekcji		5 (21%)	3 (15%)

Parametr	Grupa po SSM (N=25)	Grupa po NSM (N=20)
Z powodu martwicy	1 (4%)	0
Z powodu niesatysfakcjonującego efektu kosmetycznego	0	5 (25%)
Z innych powodów	1 (4%)	2 (10%)

Wybrane wyniki związane z satysfakcją z zabiegu i wrażliwością sutków po zabiegu

Pełne wyniki dostępne są w publikacji źródłowej, poniżej przedstawiono skrótowo najważniejsze wyniki:

- wrażliwość kompleksu sutka i otoczki brodawki sutka w grupie po NSM była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Była ona najwyższa od strony środka ciała i od góry (od strony głowy), jednak (ogólnie) była ona obniżona lub nieobecna u wszystkich kobiet po SSM i 89% po NSM. Dwie osoby zgłaszały nadwrażliwość na dotyk i/lub zimno w grupie po NSM. Z powodu utraty wrażliwości kompleksu sutka i brodawki, w obu grupach zanotowano zmniejszenie doznań seksualnych,
- 19% kobiet z grupy SSM i 56% z grupy NSM było niezadowolonych z pozycji kompleksu sutka i brodawki po zabiegu,
- wygląd zewnętrzny i satysfakcja pacjenta po mastektomii: satysfakcja z wyglądu ciała w grupie po SSM nie różniła się istotnie statystycznie względem grupy po NSM, zaś satysfakcja pacjenta po mastektomii była istotnie statystycznie wyższa w grupie po SSM niż w grupie po NSM

Wnioski autorów badania: satysfakcja pacjentek z zabiegu rekonstrukcji piersi po SSM i NSM była podobna w odniesieniu do zadowolenia z wyglądu zewnętrznego. W obu przypadkach zanotowano zmniejszenie wrażliwości sutka. Zaobserwowano zmniejszenie wrażliwości sutków w obu grupach.

5. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz fakt, iż wymagałaby ona przyjęcia szeregu założeń dotyczących ewentualnych efektów klinicznych ocenianej technologii w dłuższym horyzoncie czasowym. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej. Patrz też rozdz. 6. *Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia*

6. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane świadczenie nie jest finansowane ze środków publicznych.

Według KPZ „W Polsce profilaktyczne mastektomie są wykonywane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, mimo, że zabiegi te nie są refundowane przez NFZ.”

Źródło: KPZ

Mastektomia z ewentualną rekonstrukcją piersi jest finansowana ze środków publicznych u chorych w przypadku leczenia onkologicznego. Świadczenie to może być finansowane w ramach 4 grup JGP: J01, J02, J03 i J04 – tj. radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją, kompleksowe zabiegi w obrębie piersi, duże zabiegi w obrębie piersi i zabiegi rekonstrukcyjne piersi.

Źródło: Zał. 1a do zarządzenia NR 119/2017/DSOZ

Agencja wystąpiła do NFZ z prośbą o przekazanie danych dot. liczby świadczeń zrealizowanych oraz ich wartości oraz liczby kobiet, z rozpoznaniem nowotworu raka piersi, którym zrealizowano powyższe świadczenia w ramach grup JGP J01, J02, J03 i J04.

Poniżej w tabeli (na następnej stronie) przedstawiono przekazane dane za lata 2015-2017. Z przekazanych danych wynika, iż średnia wartość rozliczonych świadczeń w przeliczeniu na ich liczbę różni się w zależności od grupy JGP i od roku, za jaki przekazano dane (dane poniżej).

Tab. 16 : Średnia wartość rozliczonych świadczeń w przeliczeniu na ich liczbę w zależności od roku i grupy JGP

Rok	Średnia wartość [zł] świadczeń zrealizowanych w ramach grupy J01	Średnia wartość [zł] świadczeń zrealizowanych w ramach grupy J02	Średnia wartość [zł] świadczeń zrealizowanych w ramach grupy J03	Średnia wartość [zł] świadczeń zrealizowanych w ramach grupy J04
2015	8 765,25	5 244,82	3 341,23	4 774,08
2016	8 694,05	5 222,66	3 266,25	4 706,26
2017	8 692,92	5 746,13	3 318,17	4 722,57
Średnia	8 717,41	5 404,54	3 308,55	4 734,30

Źródło: korespondencja z NFZ

Ponadto, liczba świadczeń udzielonych w ramach poszczególnych grup JGP, przewyższa liczbę pacjentów, którym te świadczenia są udzielane, co może świadczyć o tym, że poszczególni (indywidualni) pacjenci mają wielokrotnie udzielane świadczenia, które są rozliczane w ramach tych samych grup JGP (np. w przypadkach powtórnych hospitalizacji lub zabiegów udzielanych wieloetapowo) – patrz tabela poniżej. W opinii analityków w poniższym zestawieniu nie są ujęci pacjenci, którzy początkowo mieli zrealizowane świadczenie, które zostało rozliczone w ramach jednej grupy JGP, a następnie byli ponownie hospitalizowani, ale świadczenie zostało rozliczone w ramach innej grupy JGP.

Zwraca uwagę wysoki odsetek rehospitalizacji w ramach grupy JGP J04 tj. zabiegi rekonstrukcyjne piersi – średnia dla lat 2015-2017 wynosi 15,16%.

Tab. 17 Średnia wartość rozliczonych świadczeń w przeliczeniu na ich liczbę w zależności od roku i grupy JGP

Rok	Odsetek ponownych hospitalizacji w ramach grupy J01	Odsetek ponownych hospitalizacji w ramach grupy J02	Odsetek ponownych hospitalizacji w ramach grupy J03	Odsetek ponownych hospitalizacji w ramach grupy J04
2015	1,89%	1,54%	1,46%	16,14%
2016	2,69%	1,66%	1,37%	14,99%
2017	2,69%	1,56%	0,87%	14,35%
Średnia	2,42%	1,59%	1,23%	15,16%

Źródło: korespondencja z NFZ

Tab. 18 : Liczba świadczeń, ich wartość oraz liczba pacjentów za lata 2015-2017 w podziale na grupy JGP oraz rozpoznania ICD-10

JGP	Kod ICD-10	2015			2016			2017		
		Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów
J01 - radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją	C50.0	11	98 562,00	11	13	114 003,00	13	40	339 664,28	40
	C50.1	42	366 768,20	42	55	482 099,80	55	55	478 183,24	55
	C50.2	18	158 127,20	18	39	337 531,20	39	38	336 437,43	38
	C50.3	10	78 298,60	10	20	169 660,00	20	29	250 580,08	29
	C50.4	154	1 342 910,60	154	296	2 532 268,20	294	268	2 352 218,56	265
	C50.5	16	140 117,16	16	28	256 020,60	28	52	467 319,85	52
	C50.6	2	17 102,00	2				1	9 194,00	1
	C50.8	7	61 705,60	7	19	168 098,60	19	29	249 972,40	28
	C50.9	229	2 034 153,72	225	393	3 439 096,50	380	655	5 756 899,26	643
	D05.0	3	26 520,00	3	4	33 998,80	4	9	78 934,20	9
	D05.1	52	452 927,60	52	57	500 289,60	57	89	774 534,64	87
	D05.7	1	8 840,00	1	1	8 772,00	1	1	8 840,00	1
	D05.9	17	150 280,00	17	35	306 418,00	34	28	243 602,00	28
	D48.6	85	734 802,60	77	109	945 680,00	97	156	1 258 360,22	136
J02 - KOMPLEKSOWE ZABIEGI W OBRĘBIE PIERSI	C50.0	348	1 718 409,92	344	299	1 528 972,48	294	287	1 557 995,16	282
	C50.1	901	4 722 589,12	889	932	4 874 313,15	925	829	4 774 576,00	823
	C50.2	843	4 406 824,42	834	815	4 231 347,76	803	814	4 693 180,04	805
	C50.3	498	2 615 344,91	488	506	2 639 498,78	503	485	2 769 355,25	479
	C50.4	4517	23 758 975,84	4452	4729	24 756 004,77	4667	4385	25 209 446,72	4333
	C50.5	721	3 790 931,45	710	792	4 136 853,06	783	722	4 160 908,50	714
	C50.6	26	136 496,92	26	19	106 716,00	17	18	104 235,66	18
	C50.8	349	1 846 332,30	349	364	1 923 335,90	362	334	1 952 711,17	334
	C50.9	6486	34 119 673,98	6372	6141	32 128 636,77	6001	6483	37 431 827,59	6346

JGP	Kod ICD-10	2015			2016			2017		
		Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów
	C79.8	1	5 304,00	1	3	15 344,88	3	2	11 764,48	2
	D05.0	33	175 032,00	32	14	71 656,00	14	18	98 551,08	18
	D05.1	301	1 585 296,24	295	371	1 941 427,26	363	389	2 266 825,30	378
	D05.7	8	37 023,96	8	8	42 391,20	8	5	29 120,00	5
	D05.9	113	597 246,32	112	184	972 135,22	181	160	867 342,00	160
	D48.6	512	2 602 690,40	507	511	2 564 404,52	508	608	3 361 253,90	603
J03 Duże zabiegi w obrębie piersi	C50.0	61	201 376,00	59	52	169 035,10	52	15	49 140,00	15
	C50.1	147	493 447,90	145	133	438 911,80	133	48	161 098,10	47
	C50.2	123	413 742,20	121	107	354 482,20	104	55	184 949,20	54
	C50.3	90	302 412,00	90	59	188 146,50	58	24	81 055,00	24
	C50.4	682	2 292 485,00	670	541	1 802 686,75	525	268	891 759,00	267
	C50.5	106	356 296,10	106	104	345 106,32	103	37	124 130,00	37
	C50.6	7	23 437,70	7	2	6 760,00	2	2	6 760,00	2
	C50.8	52	175 693,70	52	50	166 965,50	50	20	67 402,40	20
	C50.9	1265	4 243 732,74	1235	978	3 224 555,44	957	468	1 564 578,32	461
	C79.8	8	27 040,00	8	2	6 760,00	2	2	6 760,00	2
	D05.0	16	53 924,00	16	15	50 147,50	14	14	46 867,02	14
	D05.1	151	503 872,20	145	159	532 122,50	153	100	331 788,02	98
	D05.7	9	30 394,00	9	4	13 513,50	4	1	3 380,00	1
	D05.9	115	387 657,70	110	106	354 536,00	101	60	199 108,00	58
	D24	20	66 268,15	20	22	71 516,00	22	11	37 050,00	11
	D48.6	3554	11 832 167,45	3521	3733	12 091 105,73	3705	1993	6 590 239,60	1980
J04 Zabiegi rekonstrukcyjne piersi	C50.0	23	107 660,80	21	32	145 653,36	31	34	168 883,04	34
	C50.1	136	635 580,02	118	130	579 740,30	122	114	529 771,54	103

JGP	Kod ICD-10	2015			2016			2017		
		Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość rozliczonych świadczeń	Liczba pacjentów
	C50.2	23	108 590,00	22	17	81 016,00	17	20	97 994,48	19
	C50.3	7	34 580,00	7	7	34 580,00	7	10	48 828,80	10
	C50.4	248	1 181 135,98	203	269	1 246 659,10	232	338	1 619 573,51	290
	C50.5	9	43 313,10	9	7	33 098,00	7	23	116 458,13	23
	C50.6	1	4 843,10	1	2	9 880,00	2	3	14 918,80	3
	C50.8	31	153 043,10	30	66	300 872,00	60	24	118 235,10	24
	C50.9	872	4 195 319,96	736	1005	4 767 592,78	845	1262	6 073 451,64	1084
	D05.0	2	9 412,00	2				3	13 303,73	3
	D05.1	27	100 435,00	25	48	217 769,86	40	31	152 147,00	25
	D05.7	1	0,00	1	1	4 940,00	1			
	D05.9	10	48 582,00	10	18	82 414,80	18	23	111 416,84	21
	D24	3	14 120,00	3	8	36 565,10	8	4	18 284,46	4
	D48.6	118	577 020,72	113	162	798 718,90	151	183	701 892,82	169

Źródło: korespondencja z NFZ

6.2. Opinia Prezesa NFZ

Zgodnie z przekazaną korespondencją, wprowadzenie świadczenia gwarantowanego „profilaktyczna mastektomia u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi” przeznaczonego dla grupy 500 kobiet [zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w KPZ – dop. analityka Agencji] będzie wiązało się ze **wzrostem nakładów na zabiegi wykonywane w ramach grupy JGP J01** [tj. radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją] **lub J02** [tj. kompleksowe zabiegi w obrębie piersi] **o ok. 3 mln. zł.**”

Źródło: korespondencja z NFZ

Komentarz analityka Agencji:

- w przekazanej opinii nie przedstawiono metodyki oszacowań przewidywanego wzrostu nakładów finansowych z budżetu płatnika publicznego, jaki będzie wiązał się z ewentualnym wprowadzeniem ocenianego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych, stąd nie jest jasne, na jakiej podstawie oszacowano koszt za świadczenie,
- zgodnie z przekazaną opinią średni koszt świadczenia (bez względu na jego rodzaj, tj. mastektomia inna, mastektomia całkowita, obustronne proste i całkowite odjęcie piersi oraz jedno- i obustronna całkowita rekonstrukcja piersi) został wyceniony na średnio 6000 zł (3 mln zł/500 os),
- nie jest jasne, dlaczego oceniane świadczenie zostało zakwalifikowano do rozliczania w ramach grupy JPG J01 i J02, a nie np. J03 – duże zabiegi w obrębie piersi i J04 – zabiegi rekonstrukcyjne piersi.

6.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego: Przeprowadzanie profilaktycznych mastektomii w populacji kobiet o bardzo wysokim i wysokim ryzyku zachorowania na nowotwór piersi doprowadzi do zmniejszenia liczby pacjentek, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. Leczenie nowotworów złośliwych może składać się z interwencji chirurgicznych, stosowania chemioterapii oraz radioterapii. W związku z powyższym rozpoczęcie finansowania profilaktycznej mastektomii może prowadzić do oszczędności po stronie płatnika publicznego związanej z redukcją kosztów leczenia chemioterapią i radioterapią.

Odnosnie do wpływu proponowanego świadczenia na sytuację płatnika, to zgodnie z KPZ, w związku z relatywnie niskim kosztem zabiegu i wysokimi kosztami chemioterapii i radioterapii w przypadku zachorowania, efekt w postaci uniknięcia jednego zachorowania będzie wiązać się z oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego w tej populacji docelowej.

Źródło: KPZ

Ocena zasadności zakwalifikowania ocenianego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z uwzględnieniem skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia powinna uzględniać m.in. następujące aspekty:

1. Heterogeniczną populację kobiet, które zostałyby objęte przedmiotowym świadczeniem – kobiety z mutacją BRCA1/2 oraz kobiety z obciążającym wywiadem nowotworowym w rodzinie (zarówno kobiety chore na raka piersi, w przypadku których możnaby rozważyć przeprowadzenie kontralateralnej mastektomii, jak i zdrowe, w przypadku których możnaby rozważyć przeprowadzenie bilateralnej mastektomii) oraz kobiety z chorobą proliferacyjną piersi przebiegającą z atypią komórkową.
2. Liczbę unikniętych zachorowań na raka piersi oraz zgonów z powodu raka piersi.
3. Ryzyko zachorowania na raka piersi w populacji, w której jest stosowany tylko skryning (bez profilaktycznej mastektomii) oraz w populacji po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii – bilateralnej i kontralateralnej.
4. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii – bilateralnej i kontralateralnej

5. Ryzyko zgonu z powodu raka piersi w populacji, w której jest stosowany tylko skryning (bez profilaktycznej mastektomii) oraz w populacji po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii – bilateralnej i kontralateralnej.
6. Danych odnośnie do stopnia preferencji – tj. stopnia akceptowalności poddania się zabiegowi mastektomii przez kobiety.
7. Uzyskanych efektów zdrowotnych – zyskanych lat życia zarówno po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii jak i po leczeniu przeciwnowotworowym.
8. Jakość życia: chorych bez choroby nowotworowej, u których, pomimo obciążającego wywiadu zdrowotnego nie wystąpi zachorowanie na raka piersi; chorych z rakiem piersi; chorych po przeprowadzeniu profilaktycznej mastektomii (z uwzględnieniem efektów kosmetycznych i stopnia zadowolenia kobiet po rekonstrukcji piersi).
9. Kosztów bezpośrednich – kosztów profilaktycznej mastektomii bilateralnej i kontralateralnej oraz rekonstrukcji piersi, kosztów leczenia raka piersi, kosztów leczenia działań niepożądanych, rehabilitacji; kosztów bezpośrednich wynikających z utraconej produktywności z powodu zachorowania na raka piersi oraz z powodu braku/zmniejszenia aktywności zawodowej po przeprowadzonej mastektomii.

Z uwagi na ograniczenia czasowe nie jest możliwe przeprowadzenie oszacowań dotyczących skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia uwzględniających wyżej wymienione aspekty. Jest to istotne ograniczenie niniejszego opracowania.

7. Ocena realizacji świadczenia profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji do realizacji świadczenia profilaktycznej mastektomii z rekonstrukcją piersi, w świetle przedstawionej Karty Problemu Zdrowotnego (KPZ):

- w KPZ przedstawiono, że „wykonanie mastektomii profilaktycznych pozwala na zaprzestanie co półrocznych skryningowych badań obrazowych piersi”. Zabieg profilaktycznej mastektomii jest zabiegiem redukującym ryzyko wystąpienia raka piersi (zgodnie z informacjami przedstawionymi w KPZ do 1-5%), a nie zabiegiem całkowicie eliminującym ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Należy mieć na uwadze, że jedne z wytycznych klinicznych, rekomendacje ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*), wskazują, że nie jest jasne, czy jakikolwiek schemat obserwacji jest konieczny, skuteczny, czy też kosztowo efektywny u osób po zabiegach chirurgicznych redukujących ryzyko wystąpienia raka. Stąd też obecnie nie ma zalecanego schematu obserwacji pacjentów po operacji redukującej ryzyko wystąpienia raka. To znaczy, że **brak jest dowodów naukowych na to, czy, a jeżeli tak, to jakiej obserwacji powinna być poddana pacjentka po profilaktycznej mastektomii i nie można wskazać jednoznacznie, że pacjentka nie będzie wymagała wzmożonej obserwacji**. Należy też podkreślić, że pomimo przeprowadzenia zabiegu kobieta nadal pozostanie nosicielką mutacji BRCA1/2 lub też nadal będzie miała obciążający wywiad rodzinny,
- jedną z grup pacjentek, w jakiej mają być przeprowadzane profilaktyczne mastektomie, to kobiety z chorobą proliferacyjną piersi przebiegającą z atypią komórkową. Jeden z ekspertów kliniczny, będący jednocześnie autorem propozycji zawartych w KPZ, prof. dr hab. med. Zbigniew Kojs (Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej), w pkt. 3 przekazanej Agencji opinii (dot. przedstawienia wszystkich wskazań, w których możliwe jest stosowanie wnioskowanej technologii) **nie wskazał choroby proliferacyjnej piersi przebiegającej z atypią komórkową jako wskazania, dla którego jest klinicznie akceptowalne stosowanie ocenianej interwencji**.
W opinii analityków Agencji należy uściślić warunki skryningu i kwalifikacji do zabiegu osób z chorobą proliferacyjną przebiegającą z atypią komórkową. Ta populacja nie jest poddawana skryningowi w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Moduł I.
Zgodnie z NCCN_2 2018 do atypowych zmian proliferacyjnych zaliczamy: atypową hiperplazję przewodową (ang. *atypical ductal hyperplasia*, ADH), atypową hiperplazję zrazikową (ang. *atypical lobular hyperplasia*, ALH) oraz raka zrazikowego *in situ* (ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS).
Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2014 LCIS nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa on wyraźnie prawdopodobieństwo naciekającego raka piersi. W wytycznych wskazano również, że amputację podskórną wykonuje się, jako przygotowanie do operacji odtwórczej, m.in.: w przypadku obecności **rozległych zmian przednowotworowych** o typie *hyperplasia lobularis s. ductalis atypica*, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka, zatem nie każda zmiana o charakterze proliferacyjnym (w szczególności bez nosicielstwa mutacji BRCA1/2 i rodzinnego występowania raka piersi) kwalifikuje się do przeprowadzenia takiego zabiegu. W opinii analityków dopasowanie populacji poddawanej skryningowi w NPZChN (zwłaszcza w grupie najwyższego ryzyka) do populacji, w której ma być przeprowadzana profilaktyczna mastektomia jest niezbędne dla zapewnienia pełnej i ciągłej opieki nad tymi osobami,
- w KPZ **nie wskazano dokładnie zakresu opieki psychologicznej nad pacjentem**. Wytyczne kliniczne odnalezione w toku prac nad niniejszym raportem podkreślają, że:
 - ✓ każdy z pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi powinien być skierowany do psychologa lub pracownika socjalnego, przed wykonaniem profilaktycznej mastektomii z natychmiastową rekonstrukcją piersi. Podczas opieki nad pacjentem przechodzącym zabieg profilaktycznej mastektomii z natychmiastową rekonstrukcją piersi (przed i po zabiegu) zalecane jest pytanie pacjenta o odczuwanie dolegliwości natury psychologicznej. Jeżeli uzna się to za konieczne, należy pacjenta pokierować do psychologa lub pracownika socjalnego (NVPC 2017),
 - ✓ kobiety rozważające profilaktyczną mastektomię powinny przejść m.in. konsultację psychologiczną (NICE 2013),

- ✓ wzięcie pod uwagę aspektów psychospołecznych, społecznych i związanych z jakością życia wśród osób poddanych profilaktycznej mastektomii (NCCN_1 2018),
- w warunkach realizacji założeń KPZ **nie wspomniano o zapewnieniu opieki rehabilitacyjnej pacjentce po zabiegu profilaktycznej mastektomii. Wydaje się, iż kobiety po przeprowadzonej profilaktycznej mastektomii powinny mieć zagwarantowaną analogiczną opiekę jak kobiety po mastektomii przeprowadzanej w celach leczniczych, w tym finansowaną ze środków publicznych rehabilitację, która umożliwi powrót do zdrowia,**
- w KPZ **nie wskazano również, jak istotna jest pełna informacja przekazana pacjentce, na temat zabiegu i konsekwencji, zarówno pozytywnych, jak i negatywnych, jego przeprowadzenia. Kobiety przed podjęciem decyzji o przeprowadzeniu zabiegu powinny mieć zagwarantowaną konsultację w multidyscyplinarnym zespole specjalistów.** Kobiety powinny zostać poinformowane, że profilaktyczna mastektomia i rekonstrukcja są zabiegami chirurgicznymi obciążonymi ryzykiem powikłań pooperacyjnych, tj. krwiaki, infekcje rany, utrata implantu, martwica płatów, zaburzenia czucia.
Wytyczne kliniczne odnalezione w toku prac nad niniejszym raportem podkreślają, że:
 - ✓ kobiety z rakiem piersi lub będące w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia tego raka (np. nosicielki mutacji genów BRCA1 lub BRCA 2) powinny uzyskać wystandaryzowaną informację na temat rekonstrukcji piersi już na początku procesu podejmowania decyzji. Pacjentki po mastektomii, zarówno terapeutycznej, jak i profilaktycznej, powinny uzyskać szczegółowe, spersonalizowane informacje na temat rekonstrukcji piersi oraz ewentualną konsultację specjalisty, które mają wesprzeć je w podjęciu decyzji (AHS),
 - ✓ pacjentka powinna być świadoma, że rekonstrukcja piersi jest kompleksowym, dużym, wieloetapowym zabiegiem chirurgicznym z którym wiąże się możliwość wystąpienia konkretnych powikłań (AHS),
 - ✓ oczekiwania pacjentki powinny zostać ocenione przed zabiegiem. Pacjentka powinna być świadoma, że efekt zabiegu rekonstrukcji piersi może różnić się pomiędzy pacjentkami i że zabieg rekonstrukcji piersi nie przywróci im pierwotnej funkcji, wyglądu ani wrażliwości (AHS),
 - ✓ w przypadku zidentyfikowania obecności mutacji genów BRCA1/2 istnieje potrzeba dalszej obserwacji pacjenta oraz określenia możliwych opcji wczesnego wykrycia raka oraz redukujących ryzyko wystąpienia nowotworu. Należy również rozważyć problem dotyczący płodności, w przypadku kobiet, które nie zakończyły jeszcze prokreacji. Różnice pomiędzy skринingiem, a opcjami redukującymi ryzyko wystąpienia raka (tj. profilaktycznym zabiegiem chirurgicznym, chemioprowfilaktyką, modyfikacją stylu życia) powinny być dokładnie wyjaśnione. Również ograniczenia w dostępności dowodów naukowych na temat tych opcji powinny być jasno wyrażone. Indywidualna rozmowa z pacjentem powinna obejmować zagadnienia jakim jest jakość życia oraz oddziaływanie na aspekty psychologiczne pacjenta, związane z postępowaniem redukującym ryzyko (ESMO),
- w zakresie rekonstrukcji piersi KPZ wskazuje jedynie, że ma to być natychmiastowa rekonstrukcja piersi, **bez wskazania metody jej przeprowadzenia jaka będzie stosowana w zakresie realizacji tego świadczenia (np. autoprzeszczep lub wszczepialny implant) oraz bez wskazania kryteriów kwalifikacji do przeprowadzenia którejkolwiek z tych metod,**
- W KPZ wskazano, że skutkiem prawnym wprowadzenia ocenianego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych będzie konieczność nowelizacji Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. **W opinii analityków, prócz nowelizacji ww. Rozporządzenia, i odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ, nowelizacji wymagać powinno też Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie,** jako że część kobiet po mastektomii może, z różnych powodów, nie zdecydować się na następczą rekonstrukcję piersi i może wymagać zrefundowania protezy piersi (która aktualnie dostępna jest tylko dla kobiet, które są m.in. po operacyjnym leczeniu nowotworów piersi),
- Analitycy Agencji podkreślają, że bardziej adekwatnym terminem niż „profilaktyczna mastektomia” jest „mastektomia redukująca ryzyko”, gdyż termin ten oznacza, że pomimo amputacji piersi nadal istnieje ryzyko rozwoju raka, zaś „mastektomia profilaktyczna” sugeruje, że poddanie się zabiegowi eliminuje ryzyko całkowicie.

Poniżej przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych przedstawione w przygotowanych w ramach prac nad raportem opiniach:

- **dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk –** „Zabiegi rekonstrukcji piersi u pacjentek chorych na raka piersi lub będących w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania powinny być wykonywane w ośrodkach, które w swoim zespole posiadają specjalistę chirurgii plastycznej legitymującego się wykonywaniem minimum 50 zabiegów rekonstrukcji dostępnymi metodami rocznie”.

8. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

8.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 12. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>„Zapewnia redukcję ryzyka zachorowania na raka piersi o 90%, szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną mutacją w obrębie genów wysokiego ryzyka BRCA1/2.”</p>	<p>-</p>	<p>„W przypadkach nosicielstwa mutacji patogennych w genach wysokiego ryzyka BRCA 1 i 2 powinna być finansowana ze środków publicznych.</p> <p>W przypadkach stwierdzenia mutacji w innych genach wysokiego ryzyka oraz wywiadzie rodzinnym wskazującym na wysokie ryzyko wystąpienia raka piersi powinna być finansowana ze środków publicznych.</p> <p>Kwalifikacje do zabiegów mastektomii powinny być poprzedzone kompleksowymi badaniami genetycznymi.</p> <p>Brak badań genetycznych przed wykonaniem zabiegu profilaktycznego powinien być przeciwskazaniem do zabiegu profilaktycznego.”</p>
<p>Prof. dr hab. med. Jacek Jassem, Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii GUM</p>	<p>„Profilaktyczna amputacja piersi jest najbardziej skuteczną metodą zapobiegającą rozwojowi raka piersi u kobiet, które są nosicielkami mutacji związanych z zachorowaniem na raka piersi lub są zagrożone zachorowaniem w związku z bardzo silnym obciążeniem rodzinnym. Skuteczność tej metody wynosi 90-95% w porównaniu do 50% u kobiet poddanych usunięciu przydatków oraz niepewnym efekcie profilaktyki farmakologicznej (tamoksyfen). Biorąc pod uwagę, że ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicieli najczęstszej mutacji BRCA1 wynosi 70-80%, amputacja jest także uzasadniona ekonomicznie. Leczenie raka piersi, nawet we wczesnych stadiach, obejmuje z reguły zabieg operacyjny w obrębie piersi i węzłów chłonnych, uzupełniające leczenie systemowe i – u większości chorych – radioterapię. Koszty te wielokrotnie przewyższają koszt amputacji z rekonstrukcją. Bardzo kosztowny jest także wieloletni nadzór nad kobietami wysokiego ryzyka (liczne kontrole lekarskie i badania dodatkowe, w tym kosztochłonne – rezonans magnetyczny). Nie do przecenienia są również psychologiczne aspekty związane z bardzo wysokim ryzykiem zachorowania i niemożnością poddania się najbardziej skutecznej formie</p>	<p>„Nie ma żadnych argumentów.”</p>	<p>„Nie mam żadnych wątpliwości, że finansowanie procedury w podanych wskazaniach (patrz poniżej) jest w pełni uzasadnione.”</p> <p>„Oprócz wymienionych w niniejszym dokumencie wskazań [...], procedura powinna być również refundowana u kobiet z potwierdzoną mutacją innych genów związanych z wysokim lub/i średnim ryzykiem zachorowania na raka piersi, u których analiza rodowodowo-kliniczna wskazuje na wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi. Obecnie w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych u chorych na raka piersi/jajnika z grupy najwyższego ryzyka, u których nie została znaleziona mutacja genów BRCA1 lub/i BRCA2 zleca się badanie w technologii <i>new generation sequencing</i> (NGS), obejmujące panel genów o kluczowym znaczeniu w etiologii raka piersi/raka jajnika, rozwijających się na podłożu dziedzicznej predyspozycji. Są to następujące geny: ATM, BRIP1, CHEK2, CDH1, NBN, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, TP53 (NCCN Guidelines Insights, 2017 – w zat.). Jest to niewielka grupa kobiet, ale ryzyko zachorowania na raka piersi jest w niej podobne do ryzyka w pozostałych grupach objętych programem.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	profilaktyki.”		
<p>Prof. dr hab. Arkadiusz Jeziorski, Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii onkologicznej</p>	<p>„Współczesna onkologia opiera się w wielu nowotworach na znanych czynnikach, prowadzących do wystąpienia choroby. W piersi ryzyko rozwoju raka u nosicieli mutacji genu <i>BRCA1</i> wynosi około 50-80%. Raki sutka i jajnika zależne od mutacji genu <i>BRCA1</i> wykazują wiele charakterystycznych cech klinicznych. Średni wiek, w jakim rozpoznaje się raki sutka tego typu jest niska i wynosi około 41 lat, a raki jajnika – około 51 lat. Rak zależny od mutacji genu <i>BRCA1</i> umiejscawia się w obu sutkach w około 32% przypadków. Bardzo charakterystyczne jest szybkie tempo rozrastania się tych guzów – w ponad 90% przypadków raki <i>BRCA1</i>- zależne wykazują trzeci stopień morfologicznej złośliwości (G3) już w chwili rozpoznania. U tych chorych często występują raki sutka rdzeniaste lub atypowe rdzeniaste bez wykrywalnej obecności receptorów estrogenowych – ER(-) – są to raki gorzej rokujące. Raki sutka zależne od <i>BRCA1</i> stanowią około 10-15% wszystkich raków ER(-). Prospektywne badania i retrospektywne analizy wykazały, że obustronna profilaktyczna mastektomia w grupie nosicieli mutacji <i>BRCA</i> jest postępowaniem zmniejszającym ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 90-95%. Corocznie w Polsce na dziedziczne raki sutka zapada około 1.800 kobiet (w wieku średnio nieco ponad 40 lat), w tym około 300 na raki <i>BRCA1</i>-zależne oraz około 750 kobiet (w wieku średnio nieco ponad 50 lat) – na dziedziczne raki jajnika, w tym około 450 na raki <i>BRCA1</i>-zależne. Osiągnięte postępy w genetyce klinicznej nowotworów pozwalają zapobiec znacznemu odsetkowi tych zachorowań. Ponadto dziedziczne raki można skuteczniej wykrywać i leczyć dzięki zastosowaniu specjalistycznego, odmiennego od standardowego, systemu badań kontrolnych i postępowania terapeutycznego”.</p>	-	<p>„Celem profilaktycznej mastektomii jest zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju raka sutka poprzez usunięcie tkanki gruczołowej piersi. Stwierdzono, że rak sutka rozwija się tylko u 1% pacjentek z grupy wysokiego ryzyka po wcześniejszej mastektomii. Profilaktyczną mastektomię należy wykonywać u chorych o bardzo silnej motywacji, u których zostały definitywnie rozpoznane dziedziczne predyspozycje, a zwłaszcza u tych, u których stwierdza się guzowate i mammograficznie „gęste” gruczoły sutkowe, a więc posiadające budowę utrudniającą wczesną diagnozę. Obecnie najczęściej wykonuje się podskórne mastektomie z jednoczasową rekonstrukcją. Postępowanie takie zapewnia uzyskanie dobrego wyniku estetycznego”.</p>
<p>Dr hab. n. med. Jerzy Jankau, Klinika Chirurgii Plastycznej, Centrum Medycyny Inwazyjnej, Gdańsk</p>	<p>„Bezpieczeństwo i jakość życia, które w znaczącym stopniu się zwiększa są wykładnikiem konieczności finansowania wnioskowanych procedur przez NFZ”.</p>	-	<p>„Dowodzono w badaniach zarówno międzynarodowych, polskich jak i własnych oceniającego, iż jednoczasowa rekonstrukcja piersi w znacznym stopniu poprawia jakość życia u kobiet z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi”.</p>

8.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Na czas ukończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii od organizacji reprezentujących pacjentów.

9. Piśmiennictwo

SR nr 19/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego
AGCA 2014	Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation, A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DEVELOPED BY CANCER AUSTRALIA 2001.1, ISBN Online: 978-1-74127-268-0
AHS 2017	Alberta Health Services: Breast reconstruction Following prophylactic or therapeutic Mastectomy for breast cancer Effective Date: February, 2017, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE BR-016 Version 2
Aygin 2018	Aygin D. et al. Life quality of patients who underwent breast reconstruction after prophylactic mastectomy: systematic review. Breast Cancer, Published online: 02 May 2018, https://doi.org/10.1007/s12282-018-0862-8
Barmejo Perez 2007	Barmejo-Perez MJ et al.: Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: A systematic review, Int. J. Cancer: 121, 225–231 (2007)
Braude 2017	Braude L et al.: A systematic review of women's satisfaction and regret following risk-reducing mastectomy. Patient Education and Counseling http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2017.06.032
Carbine 2018	Carbine NE et al.: Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD002748.
Casella 2018	Casella D et al.: Nipple-sparing bilateral prophylactic mastectomy and immediate reconstruction with TiLoop® Bra mesh in BRCA1/2 mutation carriers: A prospective study of long-term and patient reported outcomes using the BREAST-Q, The Breast 39 (2018) 8e13
ChPL Anastrozol BlueFish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 28.03.2016
ChPL Anastrozol Medac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol medac, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Anastrozol Teva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Teva, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 05.07.2014
ChPL ApoNastrol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Nastrol, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 03.2018
ChPL Arimidex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 22.12.2017
ChPL Aromek	Charakterystyka Produktu Leczniczego AROMEK, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Atrozol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrozol, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Clarzole	Charakterystyka Produktu Leczniczego Clarzole, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 20.11.2017
ChPL Egistrozol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Egistrozol, 1 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 10.06.2015
ChPL Etadron	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etadron, 25 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 15.07.2016
ChPL Etruzil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 04.10.2017
ChPL Glandex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glandex, 25 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego lipiec 2015 r.
ChPL Lametta	Charakterystyka Produktu Leczniczego LAMETTA, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 04.10.2017
ChPL Letrozole Apotex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Apotex, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 03/2018
ChPL Letrozole Bluefish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Letrozole Bluefish, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 08.03.2018
ChPL Lortanda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lortanda, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 26.04.2016
ChPL NolvadexD	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nolvadex D 20 mg tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Symex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symex, 25 mg, tabletki drażowane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 21/12/2017
ChPL Symletrol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Symletrol, 2,5 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 02/10/2017

ChPL Tamoxifen Ebewe 10 i 20	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen-Ebewe 10, 10 mg, tabletki i Tamoxifen-Ebewe 20, 20 mg, tabletki, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Tamoxifen Egis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen-EGIS, 20 mg, tabletki, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Tamoxifen-Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz, 20 mg, tabletki powlekane, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
Didkowska 2014	Didkowska J., Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka. W: Jassem J. Krzakowski M red. Rak piersi Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2014: 1-20
Elmi 2018	Elmi M et al.: Concurrent risk-reduction surgery in patients with increased lifetime risk for breast and ovarian cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database, Breast Cancer Research and Treatment https://doi.org/10.1007/s10549-018-4818-7
ESMO 2016	Paluch-Shimon S 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, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw327
Fayanju 2014	Fayanju OM: Contralateral Prophylactic Mastectomy after Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review & Meta-Analysis, Ann Surg. 2014 December ; 260(6): 1000–1010. doi:10.1097/SLA.0000000000000769.
Felice 2015	Felice FD: Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis, Ann Surg Oncol DOI 10.1245/s10434-015-4532-1
Jakub 2017	Jakub JW. et al.: Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations A Multi-institutional Study, JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2017.3422
Khan 2010	Khan A et al.: Quality and strength of evidence of the infectious diseases society of America Clinical Practice Guidelines. Clin Infect Dis. 2010;51(10):1147–56.).
KPZ	Karta Problemu Zdrowotnego dotycząca profilaktycznej mastektomii u kobiety z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwór piersi, przekazana wraz ze zleceniem MZ pismem z dnia 06-02-2018, znak IK.1217338.KoM
Li 2017	Li X et al.: Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review, Author Manuscript Published OnlineFirst on March 15, 2016; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1465
Lostumbo 2010	Lostumbo L et al.: Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD002748. DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3.
Ludwig 2018	Ludwig MD et al.: Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review, The American Journal of Surgery (2016) 212, 660-669
Moberg 2018	Moberg IO et al.: Complications, risk factors, and patients-reported outcomes after skinsparing mastectomy followed by breast reconstruction in women with BRCA mutations, Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery, DOI: 10.1080/2000656X.2018.1470093
NCCN_1 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2018 – October 3, 2017
NCCN_2 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Risk Reduction, NCCN Evidence Blocks, Version 2.2018 – April 23, 2018
NCCN_3 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 2.2018 – May 18, 2018
NICE 2013	Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer Clinical guideline Published: 25 June 2013 nice.org.uk/guidance/cg164
NPZChN Modul I	Załącznik nr 1a Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Moduł 1: Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika
Nurudeen 2017	Nurudeen S, et al., Patient experience with breast reconstruction process following bilateral mastectomy in BRCA mutation carriers, The American Journal of Surgery (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.06.017
NVPC 2017	Mureau MAM: Dutch breast reconstruction guideline, Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2017), https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.12.020 .
Obwieszczenie MZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51) ws. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-07-01
PTOK 2014	Krzakowski M [red.] et al.: Rak piersi, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
Purwin 2015	Purwin T et al.: zespół Klinefeltera – aktualne zalecenia Odnośnie postępowania medycznego, Postępy Andrologii Online , 2015, 2(2), 12-24
Razdan 2015	Razdan SN et al.: Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patient-reported outcomes, Qual Life Res DOI 10.1007/s11136-015-1181-6

Roberts 2016	Roberts A et al.: Contralateral prophylactic mastectomy rate stable at major Canadian breast cancer centre, World J Clin Oncol 2016 June 1; 7(3): 302-307
Rozporządzenie MZ ws. wyrobów	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie Warszawa, dnia 31 maj 2017 r. Poz. 1061
RP nr 18/2018	Rekomendacja nr 18/2018 z dnia 9 lutego 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicielek patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego
SEOM 2015	Llort G: SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer, Clin Transl Oncol (2015) 17:956–961 DOI 10.1007/s12094-015-1435-3
Szczekliak 2016	Krzemieniecki K., Komorowski A. et Wysocki W.M., Wybrane nowotwory, 1. Rak piersi. W: Gajewski P. red. Interna Szczekliaka 2016. Wyd. 1. Kraków: Medycyna praktyczna; 2016: 2286-2290
Van Everdingen 2014	Van Everdingen JJE, Dreesens DHH, Burgers JS, Swinkels JA, Van Barneveld TA, Van der Weijden T. Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling. 2nd ed. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, Springer Media BV, 2014
Van Verschuer 2014	van Verschuer VMT et al.: Patient Satisfaction and Nipple-Areola Sensitivity After Bilateral Prophylactic Mastectomy and Immediate Implant Breast Reconstruction in a High Breast Cancer Risk Population Nipple-Sparing Mastectomy Versus Skin-Sparing Mastectomy, Ann Plast Surg 2014;00: 00–00
Wright 2017	Wright FC et al.: Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology, Annals of Surgery _ Volume XX, Number XX, Month 2017
Yoshimura 2018	Yoshimura A et al.: Feasibility study of contralateral risk-reducing mastectomy with breast reconstruction for breast cancer patients with BRCA mutations in Japan, Breast Cancer https://doi.org/10.1007/s12282-018-0850-z
Załącznik nr 9 do zarządzenia NR 119/2017/DSOZ	Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ
Strony internetowe	
http://legislacja.rcl.gov.pl/docs//516/12312061/12511846/12511847/dokument343788.pdf (ostatni dostęp: 12.07.2018 r.)	
http://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12312061 (ostatni dostęp: 12.07.2018 r.)	
http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/ (ostatni dostęp: 04.07.2018 r.)	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1 dnia 11.07.2018 r	
http://www.icd9.pl/dzial15/rozdzial85/podrozdzial85.7/ (dostęp dnia: 10.07.2018 r.)	
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/439619/breastaware-polish.pdf (ostatni dostęp: 09.07.2018 r.)	
https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf (ostatni dostęp: 10.07.2018 r.)	
https://www.gov.pl/documents/292343/416643/Uchwa%C5%82a.pdf/e193f80e-61c1-8d7f-45bd-abe5c541fc0d (ostatni dostęp: 11.07.2018 r.)	
https://www.gov.pl/zdrowie/program-profilaktyki-raka-piersi-mammografia-1 (ostatni dostęp: 11.07.2018 r.)	
https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Z00-Z99/Z14-Z15/Z15-Z15.0 (dostęp dnia: 10.07.2018 r.)	
https://www.mp.pl/onkologia/ekspert/147578.krajowe-spojrzenie-na-rekonstrukcje-piersi-po-mastektomii (ostatni dostęp: 04.07.2018 r.)	
https://www.mp.pl/onkologia/ekspert/147578.krajowe-spojrzenie-na-rekonstrukcje-piersi-po-mastektomii (ostatni dostęp: 04.07.2018 r.)	
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC428525/ (ostatni dostęp: 10.07.2018 r.)	
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=L02BG (ostatni dostęp: 11.07.2018 r.)	

10. Załączniki – badania wtórne

10.1. Strategie wyszukiwania przeglądów systematycznych dot. profilaktycznej mastektomii

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	Search (((((((("Prophylactic Mastectomy"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ("Mastectomy, Simple"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ("Mastectomy"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ((Mastectom* OR Mastectomy, Simple or prophylactic mastectomy OR Mammectom* or breast* amputation or breast* resection) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) AND ((prophylactic OR Prophylaxis OR Prevent* OR risk\$reduction OR risk\$reducing) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) AND ((systematic* or comprehensive) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) Filters: English; Polish	230
#25	Search (((((((("Prophylactic Mastectomy"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ("Mastectomy, Simple"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ("Mastectomy"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ((Mastectom* OR Mastectomy, Simple or prophylactic mastectomy OR Mammectom* or breast* amputation or breast* resection) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) AND ((prophylactic OR Prophylaxis OR Prevent* OR risk\$reduction OR risk\$reducing) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) Filters: English; Polish	4031
#24	Search systematic* or comprehensive Filters: English; Polish	613959
#23	Search prophylactic OR Prophylaxis OR Prevent* OR risk\$reduction OR risk\$reducing Filters: English; Polish	2220345
#22	Search (((("Prophylactic Mastectomy"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ("Mastectomy, Simple"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ("Mastectomy"[Mesh] AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) OR ((Mastectom* OR Mastectomy, Simple or prophylactic mastectomy OR Mammectom* or breast* amputation or breast* resection) AND ((English[lang] OR Polish[lang])))) Filters: English; Polish	26737
#21	Search Mastectom* OR Mastectomy, Simple or prophylactic mastectomy OR Mammectom* or breast* amputation or breast* resection Filters: English; Polish	4939
#20	Search "Mastectomy"[Mesh] Filters: English; Polish	22847
#18	Search "Mastectomy, Simple"[Mesh] Filters: English; Polish	436
#16	Search "Prophylactic Mastectomy"[Mesh] Filters: English; Polish	87

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mastectomy/ or exp simple mastectomy/ or exp prophylactic mastectomy/	45820
2	(Mastectom* or prophylactic mastectomy or simple mastectomy or amputation, breast* or breast* amputation or breast* resection or resection, breast* or mammectom*).ab,kw,ti.	26214
3	1 or 2	49799
4	(prophylactic or Prophylaxis or Prevent* or risk\$reduction or risk\$reducing).ab,kw,ti.	1606842
5	3 and 4	4426
6	(systematic* or comprehensive).ab,kw,ti.	705163
7	5 and 6	249
8	remove duplicates from 7	238
9	limit 8 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	125

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library CENTRAL (data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	1605
#2	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	0
#3	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	39
#4	mastectomy or mastectomies or simple mastectom* or prophylactic mastectom* or mammectom* or amputation, breast* or breast* amputation or breast* resection or resection, breast*	4415
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4415
#6	prophylac* or prophylaxis or prevent* or risk\$reducing or risk\$reduction	212972
#7	#5 and #6	1090
	cochrane reviews	287
	other reviews	33
	trials	708
	methods studies	4
	technology assessment	15
	economic evaluations	40
	cochrane groups	3

10.2. Strategie wyszukiwania przeglądów systematycznych dotyczących rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search (((("Mammaplasty"[Mesh]) OR (Mammaplasties OR Mammaplasty OR Mammaplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP))) AND (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (Mastectomy, Simple OR Mastectomy OR Mastectomies OR Mastectomy, Subcutaneous OR Prophylactic Mastectomy OR Mastectomies, Simple OR Simple Mastectomies OR Simple Mastectomy OR Total Mastectomy OR Mastectomies, Total OR Mastectomy, Total OR Total Mastectomies OR Mammectomy OR Mammectomies OR Mastectomies, Subcutaneous OR Subcutaneous Mastectomies OR Subcutaneous Mastectomy OR Mastectomies, Prophylactic OR Mastectomy, Prophylactic OR Prophylactic Mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR Mastectomy, Segmental OR Mastectomies, Segmental OR Segmental Mastectomies OR Segmental Mastectomy OR Local Excision Mastectomy OR Local Excision Mastectomies OR Mastectomies, Local Excision OR Mastectomy, Local Excision OR Segmentectomy OR Segmentectomies OR Partial Mastectomy OR Mastectomies, Partial OR Mastectomy, Partial OR Partial Mastectomies OR Limited Resection Mastectomy OR Limited Resection Mastectomies OR Mastectomies, Limited Resection OR Mastectomy, Limited Resection OR Lumpectomy OR Lumpectomies OR Breast-Conserving Surgery OR Breast Conserving Surgery OR Breast Quadrantectomy OR Breast Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breast OR Quadrantectomy, Breast OR Surgery, Breast-Conserving OR Surgery, Breast Conserving OR Breast-Conserving Surgeries OR Breast Conserving Surgeries, Breast-Conserving OR Surgeries, Breast Conserving OR Breast Conservation Therapy OR Breast Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breast OR Conservation Therapy, Breast OR Breast-Sparing Surgery OR Breast Sparing Surgery OR Breast-Sparing Surgeries OR Breast Sparing Surgeries OR Surgeries,	218

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Breast-Sparing OR Surgery, Breast-Sparing OR Surgeries, Breast Sparing OR Surgery, Breast Sparing OR Breasts-Conserving Surgery OR Breasts Conserving Surgery OR Breasts Quadrantectomy OR Breasts Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breasts OR Quadrantectomy, Breasts OR Surgery, Breasts-Conserving OR Surgery, Breasts Conserving OR Breasts-Conserving Surgeries OR Breasts Conserving Surgeries OR Surgeries, Breasts-Conserving OR Surgeries, Breasts Conserving OR Breasts Conservation Therapy OR Breasts Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breasts OR Conservation Therapy, Breasts OR Breasts-Sparing Surgery OR Breasts Sparing Surgery OR Breasts-Sparing Surgeries OR Breasts Sparing Surgeries OR Surgeries, Breasts-Sparing OR Surgery, Breasts-Sparing OR Surgeries, Breasts Sparing OR Surgery, Breasts Sparing OR Mastectomy, Modified Radical OR Mastectomies, Modified Radical OR Modified Radical Mastectomies OR Modified Radical Mastectomy OR Radical Mastectomies, Modified OR Radical Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomy OR Mastectomies, Modified OR Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomies OR Patey Mastectomy OR Mastectomy, Patey OR Patey Mastectomies OR Mastectomies, Patey OR Radical, Modified Mastectomy OR Radical, Modified Mastectomies OR Mastectomy, Extended Radical OR Extended Radical Mastectomies OR Extended Radical Mastectomy OR Mastectomies, Extended Radical OR Radical Mastectomies, Extended OR Radical Mastectomy, Extended OR Radical Extended, Mastectomies OR Radical Extended, Mastectomy OR Mastectomy, Radical OR Mastectomies, Radical OR Radical Mastectomies OR Radical Mastectomy OR Halsted Mastectomy OR Mastectomy, Halsted OR Halsted Mastectomies OR Mastectomies, Halsted OR Meyer Mastectomy OR Mastectomy, Meyer OR Meyer Mastectomies OR Mastectomies, Meyer))) AND (Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing)))) AND (Systematic* OR comprehensive) Filters: English; Polish	
#10	Search Systematic* OR comprehensive	651844
#9	Search (((("Mammoplasty"[Mesh]) OR (Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP))) AND (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (Mastectomy, Simple OR Mastectomy OR Mastectomies OR Mastectomy, Subcutaneous OR Prophylactic Mastectomy OR Mastectomies, Simple OR Simple Mastectomies OR Simple Mastectomy OR Total Mastectomy OR Mastectomies, Total OR Mastectomy, Total OR Total Mastectomies OR Mammectomy OR Mammectomies OR Mastectomies, Subcutaneous OR Subcutaneous Mastectomies OR Subcutaneous Mastectomy OR Mastectomies, Prophylactic OR Mastectomy, Prophylactic OR Prophylactic Mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR Mastectomy, Segmental OR Mastectomies, Segmental OR Segmental Mastectomies OR Segmental Mastectomy OR Local Excision Mastectomy OR Local Excision Mastectomies OR Mastectomies, Local Excision OR Mastectomy, Local Excision OR Segmentectomy OR Segmentectomies OR Partial Mastectomy OR Mastectomies, Partial OR Mastectomy, Partial OR Partial Mastectomies OR Limited Resection Mastectomy OR Limited Resection Mastectomies OR Mastectomies, Limited Resection OR Mastectomy, Limited Resection OR Lumpectomy OR Lumpectomies OR Breast-Conserving Surgery OR Breast Conserving Surgery OR Breast Quadrantectomy OR Breast Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breast OR Quadrantectomy, Breast OR Surgery, Breast-Conserving OR Surgery, Breast Conserving OR Breast-Conserving Surgeries OR Breast Conserving Surgeries OR Surgeries, Breast-Conserving OR Surgeries, Breast Conserving OR Breast Conservation Therapy OR Breast Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breast OR Conservation Therapy, Breast OR Breast-Sparing Surgery OR Breast Sparing Surgery OR Breast-Sparing Surgeries OR Breast Sparing Surgeries OR Surgeries, Breast-Sparing OR Surgery, Breast-Sparing OR Surgeries, Breast Sparing OR Surgery, Breast Sparing OR Breasts-Conserving Surgery OR Breasts Conserving Surgery OR Breasts Quadrantectomy OR Breasts Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breasts OR Quadrantectomy, Breasts OR Surgery, Breasts-Conserving OR Surgery, Breasts Conserving OR Breasts-Conserving Surgeries OR Breasts Conserving Surgeries OR Surgeries, Breasts-Conserving OR Surgeries, Breasts Conserving OR Breasts Conservation Therapy OR Breasts Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breasts OR Conservation Therapy, Breasts OR Breasts-Sparing Surgery OR Breasts Sparing Surgery OR Breasts-Sparing Surgeries OR Breasts Sparing Surgeries OR Surgeries, Breasts-Sparing OR Surgery, Breasts-Sparing OR Surgeries, Breasts Sparing OR Surgery, Breasts Sparing OR Mastectomy, Modified Radical OR Mastectomies, Modified Radical OR Modified Radical Mastectomies OR Modified Radical Mastectomy OR Radical Mastectomies, Modified OR Radical Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomy OR Mastectomies, Modified OR Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomies OR Patey Mastectomy OR Mastectomy, Patey OR Patey Mastectomies OR Mastectomies, Patey OR Radical, Modified Mastectomy OR Radical, Modified Mastectomies OR Mastectomy, Extended Radical OR Extended Radical Mastectomies OR Extended Radical Mastectomy OR Mastectomies, Extended Radical OR Radical Mastectomies, Extended OR Radical Mastectomy, Extended OR Radical Extended, Mastectomies OR Radical Extended, Mastectomy OR Mastectomy, Radical OR Mastectomies, Radical OR Radical Mastectomies OR Radical Mastectomy OR Halsted Mastectomy OR Mastectomy, Halsted OR Halsted Mastectomies OR Mastectomies,	3632

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Halsted OR Meyer Mastectomy OR Mastectomy, Meyer OR Meyer Mastectomies OR Mastectomies, Meyer))) AND (Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing))	
#8	Search (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (Mastectomy, Simple OR Mastectomy OR Mastectomies OR Mastectomy, Subcutaneous OR Prophylactic Mastectomy OR Mastectomies, Simple OR Simple Mastectomies OR Simple Mastectomy OR Total Mastectomy OR Mastectomies, Total OR Mastectomy, Total OR Total Mastectomies OR Mammectomy OR Mammectomies OR Mastectomies, Subcutaneous OR Subcutaneous Mastectomies OR Subcutaneous Mastectomy OR Mastectomies, Prophylactic OR Mastectomy, Prophylactic OR Prophylactic Mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR Mastectomy, Segmental OR Mastectomies, Segmental OR Segmental Mastectomies OR Segmental Mastectomy OR Local Excision Mastectomy OR Local Excision Mastectomies OR Mastectomies, Local Excision OR Mastectomy, Local Excision OR Segmentectomy OR Segmentectomies OR Partial Mastectomy OR Mastectomies, Partial OR Mastectomy, Partial OR Partial Mastectomies OR Limited Resection Mastectomy OR Limited Resection Mastectomies OR Mastectomies, Limited Resection OR Mastectomy, Limited Resection OR Lumpectomy OR Lumpectomies OR Breast-Conserving Surgery OR Breast Conserving Surgery OR Breast Quadrantectomy OR Breast Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breast OR Quadrantectomy, Breast OR Surgery, Breast-Conserving OR Surgery, Breast Conserving OR Breast-Conserving Surgeries OR Breast Conserving Surgeries OR Surgeries, Breast-Conserving OR Surgeries, Breast Conserving OR Breast Conservation Therapy OR Breast Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breast OR Conservation Therapy, Breast OR Breast-Sparing Surgery OR Breast Sparing Surgery OR Breast-Sparing Surgeries OR Breast Sparing Surgeries OR Surgeries, Breast-Sparing OR Surgery, Breast-Sparing OR Surgeries, Breast Sparing OR Surgery, Breast Sparing OR Breasts-Conserving Surgery OR Breasts Conserving Surgery OR Breasts Quadrantectomy OR Breasts Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breasts OR Quadrantectomy, Breasts OR Surgery, Breasts-Conserving OR Surgery, Breasts Conserving OR Breasts-Conserving Surgeries OR Breasts Conserving Surgeries OR Surgeries, Breasts-Conserving OR Surgeries, Breasts Conserving OR Breasts Conservation Therapy OR Breasts Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breasts OR Conservation Therapy, Breasts OR Breasts-Sparing Surgery OR Breasts Sparing Surgery OR Breasts-Sparing Surgeries OR Breasts Sparing Surgeries OR Surgeries, Breasts-Sparing OR Surgery, Breasts-Sparing OR Surgeries, Breasts Sparing OR Surgery, Breasts Sparing OR Mastectomy, Modified Radical OR Mastectomies, Modified Radical OR Modified Radical Mastectomies OR Modified Radical Mastectomy OR Radical Mastectomies, Modified OR Radical Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomy OR Mastectomies, Modified OR Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomies OR Patey Mastectomy OR Mastectomy, Patey OR Patey Mastectomies OR Mastectomies, Patey OR Radical, Modified Mastectomy OR Radical, Modified Mastectomies OR Mastectomy, Extended Radical OR Extended Radical Mastectomies OR Extended Radical Mastectomy OR Mastectomies, Extended Radical OR Radical Mastectomies, Extended OR Radical Mastectomy, Extended OR Radical Extended, Mastectomies OR Radical Extended, Mastectomy OR Mastectomy, Radical OR Mastectomies, Radical OR Radical Mastectomies OR Radical Mastectomy OR Halsted Mastectomy OR Mastectomy, Halsted OR Halsted Mastectomies OR Mastectomies, Halsted OR Meyer Mastectomy OR Mastectomy, Meyer OR Meyer Mastectomies OR Mastectomies, Meyer))) AND (Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing))	374054
#7	Search Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing	2007776
#6	Search (("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (Mastectomy, Simple OR Mastectomy OR Mastectomies OR Mastectomy, Subcutaneous OR Prophylactic Mastectomy OR Mastectomies, Simple OR Simple Mastectomies OR Simple Mastectomy OR Total Mastectomy OR Mastectomies, Total OR Mastectomy, Total OR Total Mastectomies OR Mammectomy OR Mammectomies OR Mastectomies, Subcutaneous OR Subcutaneous Mastectomies OR Subcutaneous Mastectomy OR Mastectomies, Prophylactic OR Mastectomy, Prophylactic OR Prophylactic Mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR Mastectomy, Segmental OR Mastectomies, Segmental OR Segmental Mastectomies OR Segmental Mastectomy OR Local Excision Mastectomy OR Local Excision Mastectomies OR Mastectomies, Local Excision OR Mastectomy, Local Excision OR Segmentectomy OR Segmentectomies OR Partial Mastectomy OR Mastectomies, Partial OR Mastectomy, Partial OR Partial Mastectomies OR Limited Resection Mastectomy OR Limited Resection Mastectomies OR Mastectomies, Limited Resection OR Mastectomy, Limited Resection OR Lumpectomy OR Lumpectomies OR Breast-Conserving Surgery OR Breast Conserving Surgery OR Breast Quadrantectomy OR Breast Quadrantectomies OR Quadrantectomies, Breast OR Quadrantectomy, Breast OR Surgery, Breast-Conserving OR Surgery, Breast Conserving OR Breast-Conserving Surgeries OR Breast Conserving Surgeries OR Surgeries, Breast-Conserving OR Surgeries, Breast Conserving OR Breast Conservation Therapy OR Breast Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breast OR Conservation Therapy, Breast OR Breast-Sparing Surgery OR Breast Sparing Surgery OR Breast-Sparing Surgeries OR Breast Sparing Surgeries OR Surgeries,	4299286

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Breast-Sparing OR Surgery, Breast-Sparing OR Surgeries, Breast Sparing OR Surgery, Breast Sparing OR Breasts-Conserving Surgery OR Breasts Conserving Surgery OR Breasts Quadrantectomy OR Breasts Quadrantectomies OR Quadrantectomy, Breasts OR Quadrantectomy, Breasts OR Surgery, Breasts-Conserving OR Surgery, Breasts Conserving OR Breasts-Conserving Surgeries OR Breasts Conserving Surgeries OR Surgeries, Breasts-Conserving OR Surgeries, Breasts Conserving OR Breasts Conservation Therapy OR Breasts Conservation Therapies OR Conservation Therapies, Breasts OR Conservation Therapy, Breasts OR Breasts-Sparing Surgery OR Breasts Sparing Surgery OR Breasts-Sparing Surgeries OR Breasts Sparing Surgeries OR Surgeries, Breasts-Sparing OR Surgery, Breasts-Sparing OR Surgeries, Breasts Sparing OR Surgery, Breasts Sparing OR Mastectomy, Modified Radical OR Mastectomies, Modified Radical OR Modified Radical Mastectomies OR Modified Radical Mastectomy OR Radical Mastectomies, Modified OR Radical Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomy OR Mastectomies, Modified OR Mastectomy, Modified OR Modified Mastectomies OR Patey Mastectomy OR Mastectomy, Patey OR Patey Mastectomies OR Mastectomies, Patey OR Radical, Modified Mastectomy OR Radical, Modified Mastectomies OR Mastectomy, Extended Radical OR Extended Radical Mastectomies OR Extended Radical Mastectomy OR Mastectomies, Extended Radical OR Radical Mastectomies, Extended OR Radical Mastectomy, Extended OR Radical Extended, Mastectomies OR Radical Extended, Mastectomy OR Mastectomy, Radical OR Mastectomies, Radical OR Radical Mastectomies OR Radical Mastectomy OR Halsted Mastectomy OR Mastectomy, Halsted OR Halsted Mastectomies OR Mastectomies, Halsted OR Meyer Mastectomy OR Mastectomy, Meyer OR Meyer Mastectomies OR Mastectomies, Meyer)	
#3	Search ("Mammoplasty"[Mesh]) OR (Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP)	145014

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp breast reconstruction/	18246
2	(breast reconstruction or breast reconstructions or breast plastic operation or cosmetic breast operation or breasts reconstruction or breasts reconstruction or breasts reconstructions or breasts plastic operation or cosmetic breasts operation or mammoplasty or mammoplasties or mammoplast or mammoplasty or mammoplasties or mammoplast or mastoplasty or mastoplasties or plastic operation, breast or plastic operation, breasts or Reconstruction, Breast or Reconstructions, Breast or Reconstruction, Breasts or Reconstructions, Breasts or Total reconstruction of breast or Total reconstruction of breasts or Latissimus dorsi myocutaneous flap or Transverse rectus abdominis myocutaneous flap or Deep inferior epigastric artery perforator flap or Superficial inferior epigastric artery flap or Gluteal artery perforator flap or TRAM or DIEP or SIEA or GAP).ab,kw,ti.	138841
3	1 or 2	146154
4	exp mastectomy/ or exp partial mastectomy/ or exp prophylactic mastectomy/ or exp radical mastectomy/ or exp simple mastectomy/ or exp subcutaneous mastectomy/	45820
5	(prophylactic mastectomy or simple mastectomy or subcutaneous mastectomy or partial mastectomy or radical mastectomy or amputation, breast or breast amputation or breast resection or resection, breast or amputation, breasts or breasts amputation or breasts resection or resection, breasts or mastectomy or mastectomies or mammectomy or mammectomies or breast conserving surgery or breast segmental resection or breast sparing surgery or mastectomy, partial or mastectomy, segmental or partial breast resection or quadrantectomy or segmental breast resection or segmental mastectomy or preventive mastectomy or halsted operation or halsted radical mastectomy or mastectomy, radical or mastectomy, radical halsted or mastectomy, simple or total mastectomy or mastectomy, subcutaneous or Mastectomies, Simple or Simple Mastectomies or Mastectomies, Total or Mastectomy, Total or Total Mastectomies or Mastectomies, Subcutaneous or Subcutaneous Mastectomies or Mastectomies, Prophylactic or Mastectomy, Prophylactic or Prophylactic Mastectomies or Mastectomies, Segmental or Segmental Mastectomies or Local Excision Mastectomy or Local Excision Mastectomies or Mastectomies, Local Excision or Mastectomy, Local Excision or Segmentectomy or Segmentectomies or Partial Mastectomy or Mastectomies, Partial or Partial Mastectomies or Limited Resection Mastectomy or Limited Resection Mastectomies or Mastectomies, Limited Resection or Mastectomy, Limited Resection or Lumpectomy or Lumpectomies or Breast-Conserving Surgery or Breast Quadrantectomy or Breast Quadrantectomies or Quadrantectomy, Breast or Quadrantectomy, Breast or Surgery, Breast-Conserving or Surgery, Breast Conserving or Breast-Conserving Surgeries or Breast Conserving Surgeries or Surgeries, Breast-Conserving or Surgeries, Breast Conserving or Breast Conservation Therapy or Breast Conservation Therapies or Conservation Therapies, Breast or Conservation Therapy, Breast or Breast-Sparing Surgery or Breast-Sparing Surgeries or Breast Sparing Surgeries or Surgeries, Breast-Sparing or Surgery, Breast-Sparing or Surgeries, Breast Sparing or Surgery, Breast Sparing or Breasts-Conserving Surgery or Breasts Conserving Surgery or Breasts Quadrantectomy or Breasts Quadrantectomies or Quadrantectomy, Breasts or Quadrantectomy, Breasts or Surgery, Breasts-Conserving or Surgery,	38513

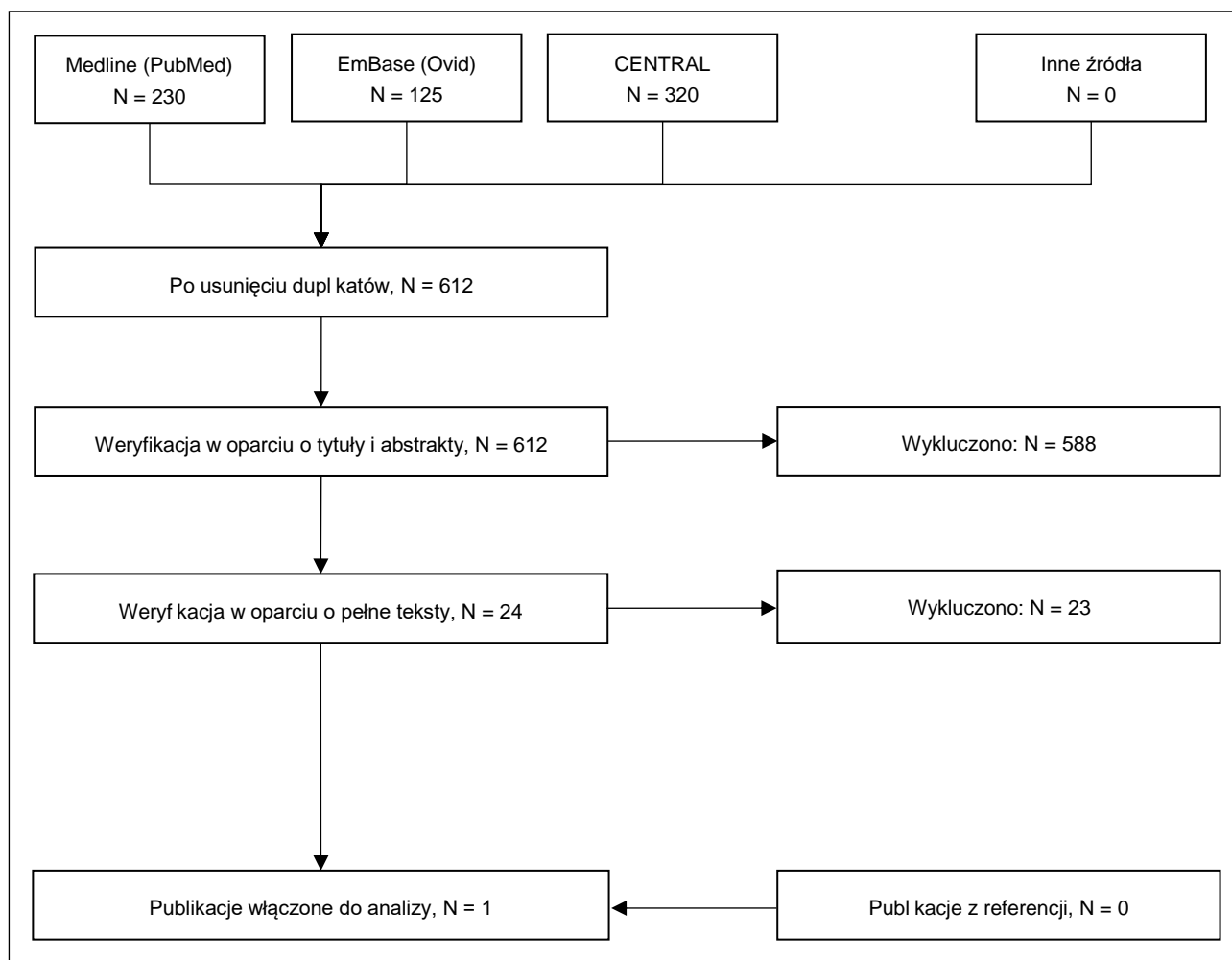
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Breasts Conserving or Breasts-Conserving Surgeries or Breasts Conserving Surgeries or Surgeries, Breasts-Conserving or Surgeries, Breasts Conserving or Breasts Conservation Therapy or Breasts Conservation Therapies or Conservation Therapies, Breasts or Conservation Therapy, Breasts or Breasts-Sparing Surgery or Breasts Sparing Surgery or Breasts-Sparing Surgeries or Breasts Sparing Surgeries or Surgeries, Breasts-Sparing or Surgery, Breasts-Sparing or Surgeries, Breasts Sparing or Surgery, Breasts Sparing or Mastectomy, Modified Radical or Mastectomies, Modified Radical or Modified Radical Mastectomies or Modified Radical Mastectomy or Radical Mastectomies, Modified or Radical Mastectomy, Modified or Modified Mastectomy or Mastectomies, Modified or Mastectomy, Modified or Modified Mastectomies or Patey Mastectomy or Mastectomy, Patey or Patey Mastectomies or Mastectomies, Patey or Radical, Modified Mastectomy or Radical, Modified Mastectomies or Mastectomy, Extended Radical or Extended Radical Mastectomies or Extended Radical Mastectomy or Mastectomies, Extended Radical or Radical Mastectomies, Extended or Radical Mastectomy, Extended or Radical Extended, Mastectomies or Radical Extended, Mastectomy or Mastectomies, Radical or Radical Mastectomies or Halsted Mastectomy or Mastectomy, Halsted or Halsted Mastectomies or Mastectomies, Halsted or Meyer Mastectomy or Mastectomy, Meyer or Meyer Mastectomies or Mastectomies, Meyer amputation, breasts or breasts amputation or breast resection or breasts resection or resection, breasts).ab,kw,ti.	
6	4 or 5	56805
7	3 and 6	8116
8	exp prophylaxis/ or exp prevention/ or exp cancer prevention/ or exp prophylactic surgical procedure/	1072451
9	exp "prevention and control"/	1594237
10	exp primary prevention/	33801
11	exp secondary prevention/	23647
12	(prophylaxis or prevention or preventive or prophylactic or protection or risk-reduction or risk reduction or risk-reducing or risk reducing or cancer prophylaxis or prevention,cancer or tumor prevention or tumour prevention or disease prevention or disease prophylaxis or health protection or prevention, disease or preventive medication or preventive therapy or preventive treatment or prophylactic institution or prophylactic management or prophylactic medication or prophylactic therapy or prophylactic treatment or prophylactic surgical procedures).ab,kw,ti.	1120769
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	2285081
14	7 and 13	1138
15	(Systematic* or comprehensive).ab,kw,ti.	705163
16	14 and 15	54
17	limit 16 to (english or polish)	52

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library CENTRAL (data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2018 r.)

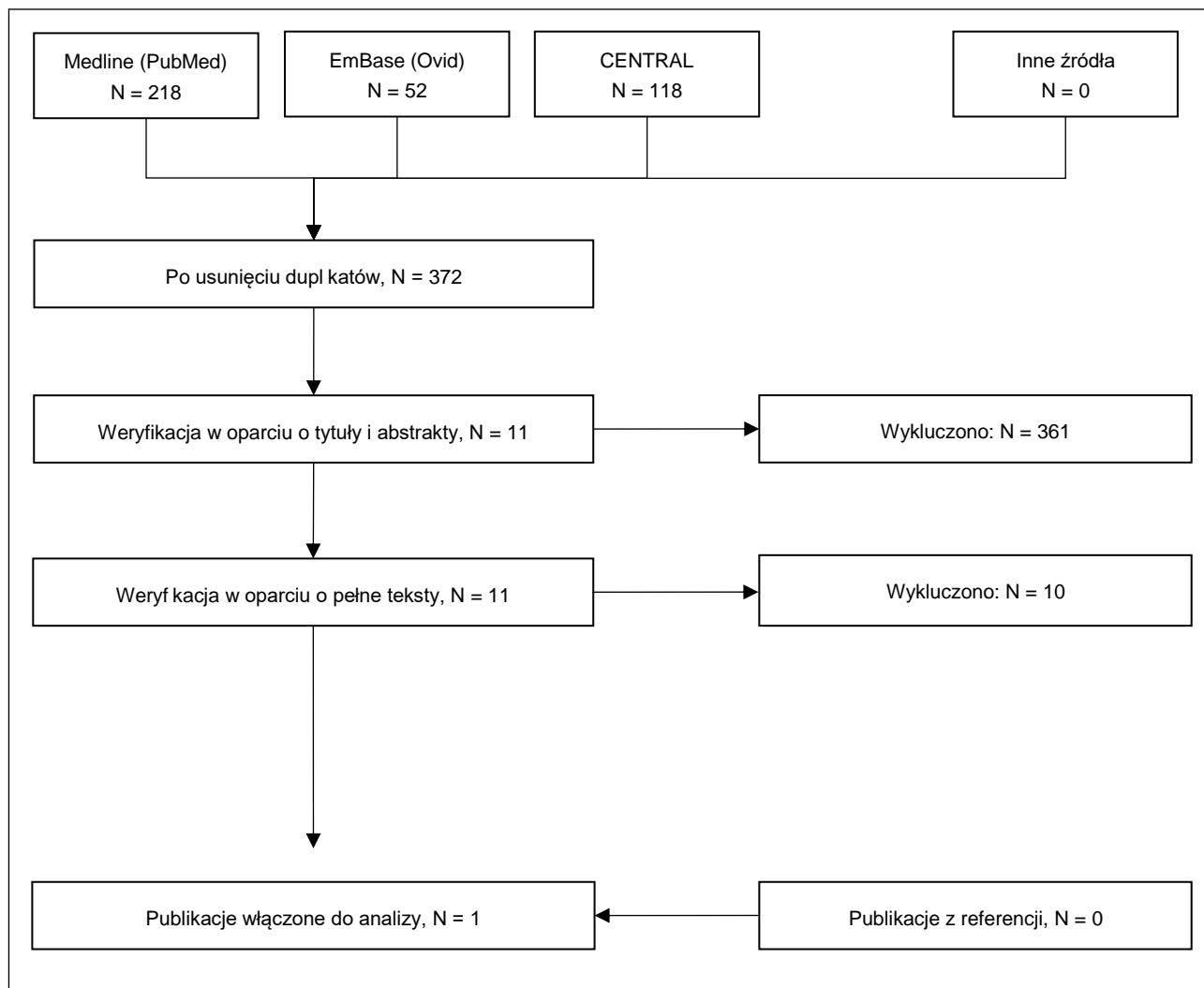
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mammoplasty] explode all trees	363
#2	Mammoplasties or Mammoplasty or Mammoplasties or Breast Reconstruction or Breast Reconstructions or Reconstruction, Breast or Reconstructions, Breast or Breasts Reconstruction or Breasts Reconstructions or Reconstruction, Breasts or Reconstructions, Breasts or Total reconstruction of breast or Total reconstruction of breasts or Latissimus dorsi myocutaneous flap or Transverse rectus abdominis myocutaneous flap or Deep inferior epigastric artery perforator flap or Superficial inferior epigastric artery flap or Gluteal artery perforator flap or TRAM or DIEP or SIEA or GAP (Word variations have been searched)	6896
#3	#1 or #2	7026
#4	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	39
#5	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	1605
#6	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	4
#7	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	0
#8	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	505
#9	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	177

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
#11	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radica] explode all trees	275
#12	Mastectomy, Simple or Mastectomies, Simple or Simple Mastectomies or Simple Mastectomy or Total Mastectomy or Mastectomies, Total or Mastectomy, Total or Total Mastectomies or Mastectomy or Mastectomies or Mammectomy or Mammectomies or Mastectomy, Subcutaneous or Mastectomies, Subcutaneous or Subcutaneous Mastectomies or Subcutaneous Mastectomy or Prophylactic Mastectomy or Mastectomies, Prophylactic or Mastectomy, Prophylactic or Prophylactic Mastectomies or Mastectomy, Segmental or Mastectomies, Segmental or Segmental Mastectomies or Segmental Mastectomy or Local Excision Mastectomy or Local Excision Mastectomies or Mastectomies, Local Excision or Mastectomy, Local Excision or Segmentectomy or Segmentectomies or Partial Mastectomy or Mastectomies, Partial or Mastectomy, Partial or Partial Mastectomies or Limited Resection Mastectomy or Limited Resection Mastectomies or Mastectomies, Limited Resection or Mastectomy, Limited Resection or Lumpectomy or Lumpectomies or Breast-Conserving Surgery or Breast Conserving Surgery or Breast Quadrantectomy or Breast Quadrantectomies or Quadrantectomies, Breast or Quadrantectomy, Breast or Surgery, Breast-Conserving or Surgery, Breast-Conserving or Breast-Conserving Surgeries or Breast Conserving Surgeries or Surgeries, Breast-Conserving or Surgeries, Breast Conserving or Breast Conservation Therapy or Breast Conservation Therapies or Conservation Therapies, Breast or Conservation Therapy, Breast or Breast-Sparing Surgery or Breast Sparing Surgery or Breast-Sparing Surgeries or Breast Sparing Surgeries or Surgeries, Breast-Sparing or Surgery, Breast-Sparing or Surgeries, Breast Sparing or Surgery, Breast Sparing or Breasts-Conserving Surgery or Breasts Conserving Surgery or Breasts Quadrantectomy or Breasts Quadrantectomies or Quadrantectomies, Breasts or Quadrantectomy, Breasts or Surgery, Breasts-Conserving or Surgery, Breasts Conserving or Breasts-Conserving Surgeries or Breasts Conserving Surgeries or Surgeries, Breasts-Conserving or Surgeries, Breasts Conserving or Breasts Conservation Therapy or Breasts Conservation Therapies or Conservation Therapies, Breasts or Conservation Therapy, Breasts or Breasts-Sparing Surgery or Breasts Sparing Surgery or Breasts-Sparing Surgeries or Surgeries, Breasts-Sparing or Surgery, Breasts-Sparing or Surgeries, Breasts Sparing or Surgery, Breasts Sparing or Mastectomy, Modified Radical or Mastectomies, Modified Radical or Modified Radical Mastectomies or Modified Radical Mastectomy or Radical Mastectomies, Modified or Radical Mastectomy, Modified or Modified Mastectomy or Mastectomies, Modified or Mastectomy, Modified or Modified Mastectomies or Patey Mastectomy or Mastectomy, Patey or Patey Mastectomies or Mastectomies, Patey or Radical, Modified Mastectomy or Radical, Modified Mastectomies or Mastectomy, Extended Radical or Extended Radical Mastectomies or Extended Radical Mastectomy or Mastectomies, Extended Radical or Radical Mastectomies, Extended or Radical Mastectomy, Extended or Radical Extended, Mastectomies or Radical Extended, Mastectomy or Mastectomy, Radical or Mastectomies, Radical or Radical Mastectomies or Radical Mastectomy or Halsted Mastectomy or Mastectomy, Halsted or Halsted Mastectomies or Mastectomies, Halsted or Meyer Mastectomy or Mastectomy, Meyer or Meyer Mastectomies or Mastectomies, Meyer amputation, breast or amputation, breasts or breast amputation or breasts amputation or breast resection or breasts resection or resection, breast or resection, breasts (Word variations have been searched)	5190
#13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	5190
#14	#3 and #13	509
#15	Prophylactic or Prophylaxis or Prevention or Preventive or risk reduction or risk-reduction or risk reducing or risk-reducing (Word variations have been searched)	228806
#16	#14 and #15	221
	cochrane reviews	114
	other reviews	4
	trials	90
	methods studies	0
	technology assessment	2
	economic evaluations	9
	cochrane groups	2

10.3. Diagram selekcji badań wtórnych dot. profilaktycznej mastektomii



10.4. Diagram selekcji badań wtórnych dotyczących rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii



11. Załączniki – badania pierwotne

11.1. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych dot. profilaktycznej mastektomii

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Case-Control Studies/	250728
2	Control Groups/	1591
3	Matched-Pair Analysis/	4629
4	Retrospective Studies/	694178
5	((case* adj5 control*) or (case adj3 comparison*) or control group*).ab,ti.	541040
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1342424
7	Cohort Studies/	226312
8	Longitudinal Studies/	117233
9	Follow-Up Studies/	594144
10	Prospective Studies/	476979
11	Retrospective Studies/	694178
12	cohort.ab,ti.	423912
13	longitudinal.ab,ti.	207109
14	prospective.ab,ti.	492672
15	retrospective.ab,ti.	430902
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	2238706
17	exp breast neoplasms/	264831
18	(breast adj6 cancer\$.tw.	258771
19	(breast adj6 neoplasm\$.tw.	2435
20	(breast adj6 carcinoma\$.tw.	44616
21	(breast adj6 tumo?r\$.tw.	47185
22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	353836
23	exp PROPHYLACTIC MASTECTOMY/ or exp MASTECTOMY, SEGMENTAL/ or exp MASTECTOMY, RADICAL/ or exp MASTECTOMY/ or exp MASTECTOMY, MODIFIED RADICAL/ or exp MASTECTOMY, EXTENDED RADICAL/ or exp MASTECTOMY, SUBCUTANEOUS/ or exp MASTECTOMY, SIMPLE/	28336
24	mastectom\$.tw.	19948
25	exp mammaplasty/	11514
26	mamm?plast\$.tw.	3376
27	23 or 24 or 25 or 26	44742
28	prophylac\$.tw.	74380
29	prophylaxis.tw.	86300
30	prevent\$.tw.	1244126
31	risk-reducing.tw.	1287

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
32	28 or 29 or 30 or 31	1350401
33	27 and 32	3327
34	(prophylactic\$ adj (surger\$ or resect\$ or mastectom\$ or mamm?plast\$)).tw.	1883
35	(prevent\$ adj (surger\$ or resect\$ or mastectom\$ or mamm?plast\$)).tw.	457
36	(risk-reducing adj (surger\$ or resect\$ or mastectom\$ or mamm?plast\$)).tw.	310
37	34 or 35 or 36	2565
38	Genes, BRCA1/	5577
39	Genes, BRCA2/	3538
40	(BRCA1 or BRCA2).tw.	14182
41	exp Genetic predisposition to disease/	121664
42	genetic risk.tw.	14149
43	38 or 39 or 40 or 41 or 42	142619
44	27 and 43	954
45	33 or 37 or 44	4939
46	22 and 45	3133
47	6 or 16	2773547
48	46 and 47	1126
49	limit 48 to (yr="2016 -Current" and (english or polish))	213

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp case control study/	144125
2	case control study.ab,ti.	95222
3	((case control or case base or case matched or retrospective) adj1 (analys* or design* or evaluation* or research or stud* or survey* or trial*)).ab,ti.	453378
4	1 or 2 or 3	515578
5	exp retrospective study/	647013
6	exp prospective study/	447314
7	((cohort or concurrent or incidence or longitudinal or followup or "follow up" or prospective or retrospective) adj1 (analys* or design* or evaluation* or research or stud* or survey* or trial*)).ab,ti.	995721
8	5 or 6 or 7	1583234
9	exp breast/	75402
10	exp breast disease/	453448
11	(9 or 10) and exp neoplasm/	448712
12	exp breast tumor/	429301
13	exp breast cancer/	378777
14	exp breast carcinoma/	72135
15	(breast\$ adj5 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or metasta\$ or malig\$)).ti,ab.	385460
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	501395
17	exp partial mastectomy/ or exp subcutaneous mastectomy/ or exp mastectomy/ or exp segmental mastectomy/	45820

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	mastectom\$.tw.	25537
19	exp breast reconstruction/	18246
20	mamm?plast\$.tw.	3393
21	17 or 18 or 19 or 20	60834
22	prophylac\$.tw.	88678
23	prophylaxis.tw.	110262
24	prevent\$.tw.	1461050
25	risk-reducing.tw.	2049
26	22 or 23 or 24 or 25	1589697
27	21 and 26	5245
28	(prophylactic\$ adj (surger\$ or resect\$ or mastectom\$ or mamm?plast\$)).tw.	2726
29	(prevent\$ adj (surger\$ or resect\$ or mastectom\$ or mamm?plast\$)).tw.	599
30	(risk-reducing adj (surger\$ or resect\$ or mastectom\$ or mamm?plast\$)).tw.	608
31	28 or 29 or 30	3776
32	(BRCA1 or BRCA2).tw.	21017
33	exp genetic risk/	52913
34	exp disease predisposition/	242645
35	genetic risk.tw.	20470
36	32 or 33 or 34 or 35	300509
37	21 and 36	2168
38	27 or 31 or 37	8020
39	16 and 38	5639
40	4 or 8	1730227
41	39 and 40	1083
42	limit 41 to ((english or polish) and yr="2016 -Current")	316

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library CENTRAL (data ostatniego wyszukiwania: 14.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12763
#2	breast near cancer*	29238
#3	breast near neoplasm*	13713
#4	breast near carcinoma*	2529
#5	breast near tumour*	590
#6	breast near tumor*	2448
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #5	30979
#8	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	1605
#9	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	4
#10	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	505
#12	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radical] explode all trees	275
#13	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	177
#14	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	39
#15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	1605
#16	mastectomy*	3845
#17	MeSH descriptor: [Mammoplasty] explode all trees	363
#18	mammoplasty* or mammaplasty*	448
#19	#15 or #16 or #17 or #18	4177
#20	prophylac* or prophylaxis or prevent* or risk-reducing	209454
#21	#19 and #20	929
#22	prophylactic* next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)	94
#23	prevent* next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)	108
#24	risk-reducing* next (surger* or resect* or mastectom* or mammaplast* or mammoplast*)	30
#25	#22 or #23 or #24	224
#26	#21 or #25	1075
#27	#7 and #26	723
#28	#27 Publication Year from 2016 to 2018	6

11.2. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search (((("Mammoplasty"[Mesh]) OR (Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP))) AND (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (mastectomy, simple OR mastectomy OR mastectomies OR mastectomy, subcutaneous OR prophylactic mastectomy OR mastectomies, simple OR simple mastectomies OR simple mastectomy OR total mastectomy OR mastectomies, total OR mastectomy, total OR total mastectomies OR mamnectomy OR mamnectomies OR mastectomies, subcutaneous OR subcutaneous mastectomies OR subcutaneous mastectomy OR mastectomies, prophylactic OR mastectomy, prophylactic OR prophylactic mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR mastectomy, segmental OR mastectomies, segmental OR segmental mastectomies OR segmental mastectomy OR local excision mastectomy OR local excision mastectomies OR mastectomies, local excision OR mastectomy, local excision OR segmentectomy OR segmentectomies OR partial mastectomy OR mastectomies, partial OR mastectomy, partial OR partial mastectomies OR limited resection mastectomy OR limited resection mastectomies OR mastectomies, limited resection OR mastectomy, limited resection OR lumpectomy OR lumpectomies OR breast-conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast quadrantectomy OR breast quadrantectomies OR quadrantectomies, breast OR quadrantectomy, breast OR surgery, breast-conserving OR surgery, breast conserving OR breast-conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breast-conserving OR surgeries, breast conserving OR	728

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breast OR conservation therapy, breast OR breast-sparing surgery OR breast sparing surgery OR breast-sparing surgeries OR breast sparing surgeries OR surgeries, breast-sparing OR surgery, breast-sparing OR surgeries, breast sparing OR surgery, breast sparing OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breasts quadrantectomy OR breasts quadrantectomies OR quadrantectomies, breasts OR quadrantectomy, breasts OR surgery, breasts-conserving OR surgery, breasts conserving OR breast conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breasts-conserving OR surgeries, breasts conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breasts OR conservation therapy, breasts OR breast sparing surgery OR breast sparing surgery OR breasts-sparing surgeries OR breasts sparing surgeries OR surgeries, breasts-sparing OR surgery, breasts-sparing OR surgeries, breasts sparing OR surgery, breasts sparing OR mastectomy, modified radical OR mastectomies, modified radical OR modified radical mastectomies OR modified radical mastectomy OR radical mastectomies, modified OR radical mastectomy, modified OR modified mastectomy OR mastectomies, modified OR mastectomy, modified OR modified mastectomies OR patey mastectomy OR mastectomy, patey OR patey mastectomies OR mastectomies, patey OR radical, modified mastectomy OR radical, modified mastectomies OR mastectomy, extended radical OR extended radical mastectomies OR extended radical mastectomy OR mastectomies, extended radical OR radical mastectomies, extended OR radical mastectomy, extended OR radical extended, mastectomies OR radical extended, mastectomy OR mastectomy, radical OR mastectomies, radical OR radical mastectomies OR radical mastectomy OR halsted mastectomy OR mastectomy, halsted OR halsted mastectomies OR mastectomies, halsted OR meyer mastectomy OR mastectomy, meyer OR meyer mastectomies OR mastectomies, meyer))) AND (Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing)) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2018/06/15; Polish; English</p>	
#10	<p>Search (((("Mammoplasty"[Mesh]) OR (Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP))) AND (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (mastectomy, simple OR mastectomy OR mastectomies OR mastectomy, subcutaneous OR prophylactic mastectomy OR mastectomies, simple OR simple mastectomies OR simple mastectomy OR total mastectomy OR mastectomies, total OR mastectomy, total OR total mastectomies OR mammectomy OR mammectomies OR mastectomies, subcutaneous OR subcutaneous mastectomies OR subcutaneous mastectomy OR mastectomies, prophylactic OR mastectomy, prophylactic OR prophylactic mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR mastectomy, segmental OR mastectomies, segmental OR segmental mastectomies OR segmental mastectomy OR local excision mastectomy OR local excision mastectomies OR mastectomies, local excision OR mastectomy, local excision OR segmentectomy OR segmentectomies OR partial mastectomy OR mastectomies, partial OR mastectomy, partial OR partial mastectomies OR limited resection mastectomy OR limited resection mastectomies OR mastectomies, limited resection OR mastectomy, limited resection OR lumpectomy OR lumpectomies OR breast-conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast quadrantectomy OR breast quadrantectomies OR quadrantectomies, breast OR quadrantectomy, breast OR surgery, breast-sparing OR surgery, breast-sparing OR breast-sparing surgeries OR breast sparing OR surgery, breast sparing OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breasts quadrantectomy OR breasts quadrantectomies OR quadrantectomies, breasts OR quadrantectomy, breasts OR surgery, breasts-conserving OR surgery, breasts conserving OR breast conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breasts-conserving OR surgeries, breast conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breast OR conservation therapy, breast OR breast-sparing surgery OR breast sparing surgery OR breast-sparing surgeries OR breasts-sparing surgeries OR breasts sparing surgeries OR surgeries, breasts-sparing OR surgery, breasts-sparing OR surgeries, breasts sparing OR surgery, breasts sparing OR mastectomy, modified radical OR mastectomies, modified radical OR modified radical mastectomies OR modified radical mastectomy OR radical mastectomies, modified OR radical mastectomy, modified OR modified mastectomy OR mastectomies, modified OR mastectomy, modified OR modified mastectomies OR patey mastectomy OR mastectomy, patey OR patey mastectomies OR mastectomies, patey OR radical, modified mastectomy OR radical, modified mastectomies OR mastectomy, extended radical OR extended radical mastectomies OR extended radical mastectomy OR mastectomies, extended radical OR radical mastectomies, extended OR radical mastectomy, extended OR radical extended, mastectomies OR radical extended, mastectomy OR mastectomy, radical OR mastectomies, radical OR radical mastectomies OR radical mastectomy OR halsted mastectomy OR mastectomy, halsted OR halsted mastectomies OR mastectomies, halsted OR meyer mastectomy OR mastectomy, meyer OR meyer mastectomies OR mastectomies, meyer))) AND</p>	3373

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	<p>(Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing)) Filters: Polish; English</p> <p>Search (((("Mammoplasty"[Mesh]) OR (Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP))) AND (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (mastectomy, simple OR mastectomy OR mastectomies OR mastectomy, subcutaneous OR prophylactic mastectomy OR mastectomies, simple OR simple mastectomies OR simple mastectomy OR total mastectomy OR mastectomies, total OR mastectomy, total OR total mastectomies OR mammectomy OR mammectomies OR mastectomies, subcutaneous OR subcutaneous mastectomies OR subcutaneous mastectomy OR mastectomies, prophylactic OR mastectomy, prophylactic OR prophylactic mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR mastectomy, segmental OR mastectomies, segmental OR segmental mastectomies OR segmental mastectomy OR local excision mastectomy OR local excision mastectomies OR mastectomies, local excision OR mastectomy, local excision OR segmentectomy OR segmentectomies OR partial mastectomy OR mastectomies, partial OR mastectomy, partial OR partial mastectomies OR limited resection mastectomy OR limited resection mastectomies OR mastectomies, limited resection OR mastectomy, limited resection OR lumpectomy OR lumpectomies OR breast-conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast quadrantectomy OR breast quadrantectomies OR quadrantectomies, breast OR quadrantectomy, breast OR surgery, breast-conserving OR surgery, breast conserving OR breast-conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breast-conserving OR surgeries, breast conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breast OR conservation therapy, breast OR breast-sparing surgery OR breast sparing surgery OR breast-sparing surgeries OR breast sparing surgeries OR surgeries, breast-sparing OR surgery, breast-sparing OR surgeries, breast sparing OR surgery, breast sparing OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breasts quadrantectomies OR breasts quadrantectomies OR quadrantectomies, breasts OR quadrantectomy, breasts OR surgery, breasts-conserving OR surgery, breasts conserving OR breast conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breasts-conserving OR surgeries, breasts conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breasts OR breast sparing surgery OR breast sparing surgery OR breasts-sparing surgeries OR breasts sparing surgeries OR surgeries, breasts-sparing OR surgery, breasts-sparing OR surgeries, breasts sparing OR surgery, breasts sparing OR mastectomy, modified radical OR mastectomies, modified radical OR modified radical mastectomies OR modified radical mastectomy OR radical mastectomies, modified OR radical mastectomy, modified OR modified mastectomy OR mastectomies, modified OR mastectomy, modified OR modified mastectomies OR patey mastectomy OR mastectomy, patey OR patey mastectomies OR mastectomies, patey OR radical, modified mastectomy OR radical, modified mastectomies OR mastectomy, extended radical OR extended radical mastectomies OR extended radical mastectomy OR mastectomies, extended radical OR radical mastectomies, extended OR radical mastectomy, extended OR radical extended, mastectomies OR radical extended, mastectomy OR mastectomy, radical OR mastectomies, radical OR radical mastectomies OR radical mastectomy OR halsted mastectomy OR mastectomy, halsted OR halsted mastectomies OR mastectomies, halsted OR meyer mastectomy OR mastectomy, meyer OR meyer mastectomies OR mastectomies, meyer))) AND (Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing))</p>	3633
#8	<p>Search (((("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (mastectomy, simple OR mastectomy OR mastectomies OR mastectomy, subcutaneous OR prophylactic mastectomy OR mastectomies, simple OR simple mastectomies OR simple mastectomy OR total mastectomy OR mastectomies, total OR mastectomy, total OR total mastectomies OR mammectomy OR mammectomies OR mastectomies, subcutaneous OR subcutaneous mastectomies OR subcutaneous mastectomy OR mastectomies, prophylactic OR mastectomy, prophylactic OR prophylactic mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR mastectomy, segmental OR mastectomies, segmental OR segmental mastectomies OR segmental mastectomy OR local excision mastectomy OR local excision mastectomies OR mastectomies, local excision OR mastectomy, local excision OR segmentectomy OR segmentectomies OR partial mastectomy OR mastectomies, partial OR mastectomy, partial OR partial mastectomies OR limited resection mastectomy OR limited resection mastectomies OR mastectomies, limited resection OR mastectomy, limited resection OR lumpectomy OR lumpectomies OR breast-conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast quadrantectomy OR breast quadrantectomies OR quadrantectomies, breast OR quadrantectomy, breast OR surgery, breast-conserving OR surgery, breast conserving OR breast-conserving surgeries OR surgeries, breast-conserving OR surgeries, breast conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breast OR conservation therapy,</p>	374175

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	breast OR breast-sparing surgery OR breast sparing surgery OR breast-sparing surgeries OR breast sparing surgeries OR surgeries, breast-sparing OR surgery, breast-sparing OR surgeries, breast sparing OR surgery, breast sparing OR surgeries OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breasts quadrantectomy OR breasts quadrantectomies OR quadrantectomies, breasts OR quadrantectomy, breasts OR surgery, breasts-conserving OR surgery, breasts conserving OR breast conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breasts-conserving OR surgeries, breasts conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breasts OR conservation therapy, breasts OR breast sparing surgery OR breast sparing surgery OR breasts-sparing surgeries OR breasts sparing surgeries OR surgeries, breasts-sparing OR surgery, breasts-sparing OR surgeries, breasts sparing OR surgery, breasts sparing OR mastectomy, modified radical OR mastectomies, modified radical OR modified radical mastectomies OR modified radical mastectomy OR radical mastectomies, modified OR radical mastectomy, modified OR modified mastectomy OR mastectomies, modified OR mastectomy, modified OR modified mastectomies OR patey mastectomy OR mastectomy, patey OR patey mastectomies OR mastectomies, patey OR radical, modified mastectomy OR radical, modified mastectomies OR mastectomy, extended radical OR extended radical mastectomies OR extended radical mastectomy OR mastectomies, extended radical OR radical mastectomies, extended OR radical mastectomy, extended OR radical extended, mastectomies OR radical extended, mastectomy OR mastectomy, radical OR mastectomies, radical OR radical mastectomies OR radical mastectomy OR halsted mastectomy OR mastectomy, halsted OR halsted mastectomies OR mastectomies, halsted OR meyer mastectomy OR mastectomy, meyer OR meyer mastectomies OR mastectomies, meyer))) AND (Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing)	
#7	Search Prophylactic OR Prophylaxis OR Prevention OR Preventive OR risk reduction OR risk-reduction OR risk reducing OR risk-reducing	2008419
#6	Search (("Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh])) OR (mastectomy, simple OR mastectomy OR mastectomies OR mastectomy, subcutaneous OR prophylactic mastectomy OR mastectomies, simple OR simple mastectomies OR simple mastectomy OR total mastectomy OR mastectomies, total OR mastectomy, total OR total mastectomies OR mammectomy OR mammectomies OR mastectomies, subcutaneous OR subcutaneous mastectomies OR subcutaneous mastectomy OR mastectomies, prophylactic OR mastectomy, prophylactic OR prophylactic mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR mastectomy, segmental OR mastectomies, segmental OR segmental mastectomies OR segmental mastectomy OR local excision mastectomy OR local excision mastectomies OR mastectomies, local excision OR mastectomy, local excision OR segmentectomy OR segmentectomies OR partial mastectomy OR mastectomies, partial OR mastectomy, partial OR partial mastectomies OR limited resection mastectomy OR limited resection mastectomies OR mastectomies, limited resection OR mastectomy, limited resection OR lumpectomy OR lumpectomies OR breast-conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast quadrantectomy OR quadrantectomies, breast OR quadrantectomy, breast OR surgery, breast-conserving OR surgery, breast conserving OR breast-conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breast-conserving OR surgeries, breast conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breast OR breast sparing surgery OR breast sparing surgery OR breast-sparing surgeries OR breast sparing surgeries OR surgeries, breast-sparing OR surgery, breast-sparing OR surgeries, breast sparing OR surgery, breast sparing OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breasts quadrantectomy OR breasts quadrantectomies OR quadrantectomies, breasts OR quadrantectomy, breasts OR surgery, breasts-conserving OR surgery, breasts conserving OR breast conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breasts-conserving OR surgeries, breasts conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breasts OR breast sparing surgery OR breast sparing surgery OR breasts-sparing surgeries OR breasts sparing surgeries OR surgeries, breasts-sparing OR surgery, breasts-sparing OR surgeries, breasts sparing OR surgery, breasts sparing OR mastectomy, modified radical OR mastectomies, modified radical OR modified radical mastectomies OR modified radical mastectomy OR radical mastectomies, modified OR radical mastectomy, modified OR modified mastectomy OR mastectomies, modified OR mastectomy, modified OR modified mastectomies OR patey mastectomy OR mastectomy, patey OR patey mastectomies OR mastectomies, patey OR radical, modified mastectomy OR radical, modified mastectomies OR mastectomy, extended radical OR extended radical mastectomies OR extended radical mastectomy OR mastectomies, extended radical OR radical mastectomies, extended OR radical mastectomy, extended OR radical extended, mastectomies OR radical extended, mastectomy OR mastectomy, radical OR mastectomies, radical OR radical mastectomies OR radical mastectomy OR halsted mastectomy OR mastectomy, halsted OR halsted mastectomies OR mastectomies, halsted OR meyer mastectomy OR mastectomy, meyer OR meyer mastectomies OR mastectomies, meyer)	4300425
#5	Search mastectomy, simple OR mastectomy OR mastectomies OR mastectomy, subcutaneous OR prophylactic mastectomy OR mastectomies, simple OR simple mastectomies OR simple mastectomy OR total mastectomy OR mastectomies, total OR mastectomy, total OR total mastectomies OR mammectomy OR mammectomies OR mastectomies, subcutaneous OR subcutaneous mastectomies OR subcutaneous mastectomy OR mastectomies, prophylactic OR mastectomy, prophylactic OR prophylactic mastectomies OR amputation, breast OR amputation, breasts OR breast amputation OR	4300425

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	breasts amputation OR breast resection OR breasts resection OR resection, breast OR resection, breasts OR mastectomy, segmental OR mastectomies, segmental OR segmental mastectomies OR segmental mastectomy OR local excision mastectomy OR local excision mastectomies OR mastectomies, local excision OR mastectomy, local excision OR segmentectomy OR segmentectomies OR partial mastectomy OR mastectomies, partial OR mastectomy, partial OR partial mastectomies OR limited resection mastectomy OR limited resection mastectomies OR mastectomies, limited resection OR mastectomy, limited resection OR lumpectomy OR lumpectomies OR breast-conserving surgery OR breast conserving surgery OR breast quadrantectomy OR breast quadrantectomies OR quadrantectomies, breast OR quadrantectomy, breast OR surgery, breast-conserving OR surgery, breast conserving OR breast-conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breast-conserving OR surgeries, breast conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breast OR conservation therapy, breast OR breast-sparing surgery OR breast sparing surgery OR breast-sparing surgeries OR breast sparing surgeries OR surgeries, breast-sparing OR surgery, breast-sparing OR surgeries, breast sparing OR surgery, breast sparing OR breast conserving surgery OR breast conserving surgery OR breasts quadrantectomy OR breasts quadrantectomies OR quadrantectomies, breasts OR quadrantectomy, breasts OR surgery, breasts-conserving OR surgery, breasts conserving OR breast conserving surgeries OR breast conserving surgeries OR surgeries, breasts-conserving OR surgeries, breasts conserving OR breast conservation therapy OR breast conservation therapies OR conservation therapies, breasts OR breast sparing surgery OR breast sparing surgery OR breasts-sparing surgeries OR breasts sparing surgeries OR surgeries, breasts-sparing OR surgery, breasts-sparing OR surgeries, breasts sparing OR mastectomy, modified radical OR mastectomies, modified radical OR modified radical mastectomies OR modified radical mastectomy OR radical mastectomies, modified OR radical mastectomy, modified OR modified mastectomies OR mastectomies, modified OR mastectomy, modified OR modified mastectomies OR patey mastectomy OR mastectomy, patey OR patey mastectomies OR mastectomies, patey OR radical, modified mastectomy OR radical, modified mastectomies OR mastectomy, extended radical OR extended radical mastectomies OR extended radical mastectomy OR mastectomies, extended radical OR radical mastectomies, extended OR radical mastectomy, extended OR radical extended, mastectomies OR radical extended, mastectomy OR mastectomy, radical OR mastectomies, radical OR radical mastectomies OR radical mastectomy OR halsted mastectomy OR mastectomy, halsted OR halsted mastectomies OR mastectomies, halsted OR meyer mastectomy OR mastectomy, meyer OR meyer mastectomies OR mastectomies, meyer	
#4	Search "Mastectomy, Simple"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh] OR "Mastectomy, Subcutaneous"[Mesh] OR "Mastectomy, Segmental"[Mesh] OR "Mastectomy, Modified Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Extended Radical"[Mesh] OR "Mastectomy, Radical"[Mesh] OR "Prophylactic Mastectomy"[Mesh]	28294
#3	Search ("Mammoplasty"[Mesh]) OR (Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Reconstructions, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP)	145092
#2	Search Mammoplasties OR Mammoplasty OR Mammoplasties OR Breast Reconstruction OR Breast Reconstructions OR Reconstruction, Breast OR Reconstructions, Breast OR Breasts Reconstruction OR Breasts Reconstructions OR Reconstruction, Breasts OR Total reconstruction of breast OR Total reconstruction of breasts OR Latissimus dorsi myocutaneous flap OR Transverse rectus abdominis myocutaneous flap OR Deep inferior epigastric artery perforator flap OR Superficial inferior epigastric artery flap OR Gluteal artery perforator flap OR TRAM OR DIEP OR SIEA OR GAP	145092
#1	Search "Mammoplasty"[Mesh]	11490

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp breast reconstruction/	19615
2	(breast reconstruction or breast reconstructions or breast plastic operation or cosmetic breast operation or breasts reconstruction or breasts reconstruction or breasts reconstructions or breasts plastic operation or cosmetic breasts operation or mammoplasty or mammoplasties or mammoplast or mammoplasty or mammoplasties or mammoplast or mastoplasties or plastic operation, breast or plastic operation, breasts or Reconstruction, Breast or Reconstructions, Breast or Reconstruction, Breasts or Reconstructions, Breasts or Total reconstruction of breast or Total reconstruction of breasts or Latissimus dorsi myocutaneous flap or Transverse rectus abdominis myocutaneous flap or Deep inferior epigastric artery perforator flap or Superficial inferior epigastric artery flap or Gluteal artery perforator flap or TRAM or DIEP or SIEA or GAP).ab,kw,ti.	146979
3	1 or 2	154889

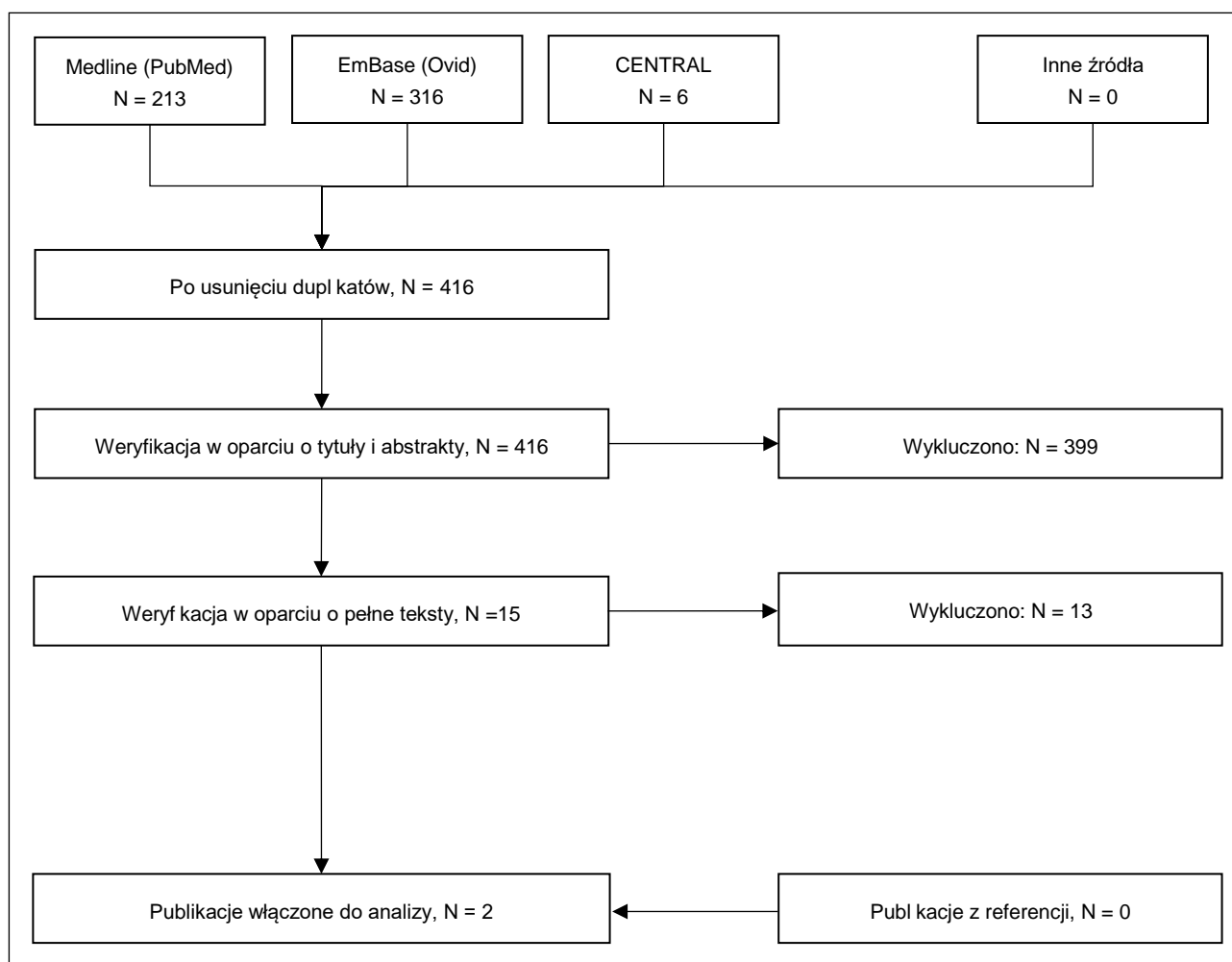
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
4	exp mastectomy/ or exp partial mastectomy/ or exp prophylactic mastectomy/ or exp radical mastectomy/ or exp simple mastectomy/ or exp subcutaneous mastectomy/	51324
5	(prophylactic mastectomy or simple mastectomy or subcutaneous mastectomy or partial mastectomy or radical mastectomy or amputation, breast or breast amputation or breast resection or resection, breast or amputation, breasts or breasts amputation or breasts resection or resection, breasts or mastectomy or mastectomies or mammectomy or mammectomies or breast conserving surgery or breast segmental resection or breast sparing surgery or mastectomy, partial or mastectomy, segmental or partial breast resection or quadrantectomy or segmental breast resection or segmental mastectomy or preventive mastectomy or halsted operation or halsted radical mastectomy or mastectomy, radical or mastectomy,radical halsted or mastectomy, simple or total mastectomy or mastectomy, subcutaneous or Mastectomies, Simple or Simple Mastectomies or Mastectomies, Total or Mastectomy, Total or Total Mastectomies or Mastectomies, Subcutaneous or Subcutaneous Mastectomies or Mastectomies, Prophylactic or Mastectomy, Prophylactic or Prophylactic Mastectomies or Mastectomies, Segmental or Segmental Mastectomies or Local Excision Mastectomy or Local Excision Mastectomies or Mastectomies, Local Excision or Mastectomy, Local Excision or Segmentectomy or Segmentectomies or Partial Mastectomy or Mastectomies, Partial or Partial Mastectomies or Limited Resection Mastectomy or Limited Resection Mastectomies or Mastectomies, Limited Resection or Mastectomy, Limited Resection or Lumpectomy or Lumpectomies or Breast-Conserving Surgery or Breast Quadrantectomy or Breast Quadrantectomies or Quadrantectomies, Breast or Quadrantectomy, Breast or Surgery, Breast-Conserving or Surgery, Breast Conserving or Breast-Conserving Surgeries or Breast Conserving Surgeries or Surgeries, Breast-Conserving or Surgeries, Breast Conserving or Breast Conservation Therapy or Breast Conservation Therapies or Conservation Therapies, Breast or Conservation Therapy, Breast or Breast-Sparing Surgery or Breast-Sparing Surgeries or Breast Sparing Surgeries or Surgeries, Breast-Sparing or Surgery, Breast-Sparing or Surgeries, Breast Sparing or Surgeries, Breast Sparing or Surgery, Breast Sparing or Breasts-Conserving Surgery or Breasts Conserving Surgery or Breasts Quadrantectomy or Breasts Quadrantectomies or Quadrantectomies, Breasts or Quadrantectomy, Breasts or Surgery, Breasts-Conserving or Surgery, Breasts Conserving or Breasts-Conserving Surgeries or Breasts Conserving Surgeries or Surgeries, Breasts-Conserving or Surgeries, Breasts Conserving or Breasts Conservation Therapy or Breasts Conservation Therapies or Conservation Therapies, Breasts or Conservation Therapy, Breasts or Breasts-Sparing Surgery or Breasts Sparing Surgery or Breasts-Sparing Surgeries or Breasts Sparing Surgeries or Surgeries, Breasts-Sparing or Surgery, Breasts-Sparing or Surgeries, Breasts Sparing or Surgery, Breasts Sparing or Mastectomy, Modified Radical or Mastectomies, Modified Radical or Modified Radical Mastectomies or Modified Radical Mastectomy or Radical Mastectomies, Modified or Radical Mastectomy, Modified or Modified Mastectomy or Mastectomies, Modified or Mastectomy, Modified or Modified Mastectomies or Patey Mastectomy or Mastectomy, Patey or Patey Mastectomies or Mastectomies, Patey or Radical, Modified Mastectomy or Radical, Modified Mastectomies or Mastectomy, Extended Radical or Extended Radical Mastectomies or Extended Radical Mastectomy or Mastectomies, Extended Radical or Radical Mastectomies, Extended or Radical Mastectomy, Extended or Radical Extended, Mastectomies or Radical Extended, Mastectomy or Mastectomies, Radical or Radical Mastectomies or Halsted Mastectomy or Mastectomy, Halsted or Halsted Mastectomies or Mastectomies, Halsted or Meyer Mastectomy or Mastectomy, Meyer or Meyer Mastectomies or Mastectomies, Meyer amputation, breasts or breasts amputation or breast resection or breasts resection or resection, breasts).ab,kw,ti.	42575
6	4 or 5	63803
7	exp prophylaxis/ or exp prevention/ or exp cancer prevention/ or exp prophylactic surgical procedure/	1287920
8	exp "prevention and control"/	1837924
9	exp primary prevention/	36310
10	exp secondary prevention/	24559
11	(prophylaxis or prevention or preventive or prophylactic or protection or risk-reduction or risk reduction or risk-reducing or risk reducing or cancer prophylaxis or prevention,cancer or tumor prevention or tumour prevention or disease prevention or disease prophylaxis or health protection or prevention, disease or preventive medication or preventive therapy or preventive treatment or prophylactic institution or prophylactic management or prophylactic medication or prophylactic therapy or prophylactic treatment or prophylactic surgical procedures).ab,kw,ti.	1245499
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	2611876
13	6 and 12	7724
14	3 and 13	1202
15	limit 14 to ((english or polish) and yr="2016 -Current")	295

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library CENTRAL (data ostatniego wyszukiwania: 15.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mammoplasty] explode all trees	363
#2	Mammoplasties or Mammoplasty or Mammoplasties or Breast Reconstruction or Breast Reconstructions or Reconstruction, Breast or Reconstructions, Breast or Breasts Reconstruction or Breasts Reconstructions or Reconstruction, Breasts or Reconstructions, Breasts or Total reconstruction of breast or Total reconstruction of breasts or Latissimus dorsi myocutaneous flap or Transverse rectus abdominis myocutaneous flap or Deep inferior epigastric artery perforator flap or Superficial inferior epigastric artery flap or Gluteal artery perforator flap or TRAM or DIEP or SIEA or GAP Publication Year from 2016 to 2018 (Word variations have been searched)	2288
#3	#1 OR #2	2616
#4	MeSH descriptor: [Mastectomy] explode all trees	1605
#5	MeSH descriptor: [Mastectomy, Simple] explode all trees	39
#6	MeSH descriptor: [Mastectomy, Subcutaneous] explode all trees	4
#7	MeSH descriptor: [Mastectomy, Segmental] explode all trees	505
#8	MeSH descriptor: [Mastectomy, Modified Radical] explode all trees	177
#9	MeSH descriptor: [Mastectomy, Extended Radical] explode all trees	6
#10	MeSH descriptor: [Mastectomy, Radica] explode all trees	275
#11	MeSH descriptor: [Prophylactic Mastectomy] explode all trees	0
#12	mastectomy, simple or mastectomy or mastectomies or mastectomy, subcutaneous or prophylactic mastectomy or mastectomies, simple or simple mastectomies or simple mastectomy or total mastectomy or mastectomies, total or mastectomy, total or total mastectomies or mamnectomy or mamnectomies or mastectomies, subcutaneous or subcutaneous mastectomies or subcutaneous mastectomy or mastectomies, prophylactic or mastectomy, prophylactic or prophylactic mastectomies or amputation, breast or amputation, breasts or breast amputation or breasts amputation or breast resection or breasts resection or resection, breast or resection, breasts or mastectomy, segmental or mastectomies, segmental or segmental mastectomies or segmental mastectomy or local excision mastectomy or local excision mastectomies or mastectomies, local excision or mastectomy, local excision or segmentectomy or segmentectomies or partial mastectomy or mastectomies, partial or mastectomy, partial or partial mastectomies or limited resection mastectomy or limited resection mastectomies or mastectomies, limited resection or mastectomy, limited resection or lumpectomy or lumpectomies or breast-conserving surgery or breast conserving surgery or breast quadrantectomy or breast quadrantectomies or quadrantectomies, breast or quadrantectomy, breast or surgery, breast-conserving or surgery, breast conserving or breast-conserving surgeries or breast conserving surgeries or surgeries, breast-conserving or surgeries, breast conserving or breast conservation therapy or breast conservation therapies or conservation therapies, breast or conservation therapy, breast or breast-sparing surgery or breast sparing surgery or breast-sparing surgeries or breast sparing surgeries or surgeries, breast-sparing or surgery, breast-sparing or surgeries, breast-sparing or surgeries, breast sparing or surgery, breast sparing or breast conserving surgery or breast conserving surgery or breasts quadrantectomy or breasts quadrantectomies or quadrantectomies, breasts or quadrantectomy, breasts or surgery, breasts-conserving or surgery, breasts conserving or breast conserving surgeries or breast conserving surgeries or surgeries, breasts-conserving or surgeries, breasts-conserving or surgeries, breasts conserving or breast conservation therapy or breast conservation therapies or conservation therapies, breasts or conservation therapy, breasts or breast sparing surgery or breast sparing surgery or breasts-sparing surgeries or breasts sparing surgeries or surgeries, breasts-sparing or surgery, breasts-sparing or surgeries, breasts sparing or surgery, breasts sparing or surgery, modified radical or mastectomies, modified radical or modified radical mastectomies or modified radical mastectomy or radical mastectomies, modified or radical mastectomy, modified or modified mastectomy or mastectomies, modified or mastectomy, modified or modified mastectomies or patey mastectomy or mastectomy, patey or patey mastectomies or mastectomies, patey or radical, modified mastectomy or radical, modified mastectomies or mastectomy, extended radical or extended radical mastectomies or extended radical mastectomy or mastectomies, extended radical or radical mastectomies, extended or radical mastectomy, extended or radical extended, mastectomies or radical extended, mastectomy or mastectomy, radical or mastectomies, radical or radical mastectomies or radical mastectomy or halsted mastectomy or mastectomy, halsted or halsted mastectomies or mastectomies, halsted or meyer mastectomy or mastectomy, meyer or meyer mastectomies or mastectomies, meyer Publication Year from 2016 to 2018 (Word variations have been searched)	1205
#13	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	2673

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Prophylactic or Prophylaxis or Prevention or Preventive or risk reduction or risk-reduction or risk reducing or risk-reducing Publication Year from 2016 to 2018 (Word variations have been searched)	39106
#15	#3 and #13	347
#16	#14 and #15	92
	Cochrane Reviews	56
	Other Reviews	0
	Trials	35
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	0
	Economic Evaluations	0
	Cochrane Groups	1

11.3. Diagram selekcji badań pierwotnych dot. profilaktycznej mastektomii



11.4. Diagram selekcji badań pierwotnych dot. rekonstrukcji piersi wykonanej po profilaktycznej mastektomii

