

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

# OCHORENIA PRSNÍKOV

Marek Smolár



2021

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE**

**Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine**

MUDr. Marek Smolár, PhD., MPH

## **OCHORENIA PRSNÍKOV**

Vysokoškolské skriptá

**2021**

**Recenzenti:**

doc. MUDr. Erik Kúdela, Ph.D.

*Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK, UNM, Martin, Slovensko*

doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

*Klinika operační onkologie LF MU, Oddělení mamokutání a onkoplastické chirurgie, Masarykův onkologický ústav, Brno, Česká republika*

Publikácia vznikla v rámci riešenia projektu **APVV-16-0021** s názvom  
**"Úloha mikroRNA v karcinóme prsníka: biologický význam, ciele molekuly a signálne dráhy"**  
podporeného Agentúrou na podporu výskumu a vývoja.

Marek Smolár

Chirurgická klinika a Transplantačné centrum JLFUK, Univerzitná nemocnica Martin

**OCHORENIA PRSNÍKOV**

Vydavateľ: Jesseniova lekárska fakulta v Martine, 2021

Autor: © MUDr. Marek Smolár, PhD., MPH

Ilustrácie: © MUDr. Alena Škutchanová

Prvé vydanie

ISBN 978-80-8187-106-1

# OBSAH

<b>ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV .....</b>	<b>8</b>
<b>PREDSLOV .....</b>	<b>13</b>
<b>1 HISTÓRIA KARCINÓMU PRSNÍKA .....</b>	<b>14</b>
<b>2 EMBRYOLÓGIA A ANOMÁLIE PRSNÍKA .....</b>	<b>18</b>
2.1 Embryológia a vývoj prsnej žľazy .....	18
2.2 Kongenitálne anomálie .....	18
2.2.1 Hypoplastické poruchy .....	19
2.2.2 Hyperplastické poruchy .....	19
<b>3 ANATÓMIA A HISTOLÓGIA .....</b>	<b>20</b>
3.1 Anatómia mliečnej žľazy .....	20
3.2 Anatómia axily a lymfatická drenáž .....	23
3.3 Klinická topografická anatómia .....	24
3.4 Histológia .....	25
<b>4 FYZIOLOGIA PRSNÍKA .....</b>	<b>26</b>
4.1 Tehotenstvo a laktácia .....	26
4.2 Menopauza .....	27
<b>5 ZÁPALLY PRSNÍKA .....</b>	<b>27</b>
5.1 Laktačná mastitída .....	27
5.2 Non-laktačná mastitída .....	28
5.2.1 Špecifické non-laktačné mastitídy .....	28
5.3 Idiopatická granulomatózna mastitída .....	29
5.4 Ostatné zápal v oblasti prsníka .....	30
<b>6 MASTODÝNIA A MASTALGIA .....</b>	<b>31</b>
<b>7 NENÁDOROVÉ CHOROBY .....</b>	<b>31</b>
7.1 Fibrocystická choroba .....	31
7.2 Adenóza .....	32
7.3 Cysty prsníka .....	33
7.4 Sekrečná choroba .....	34
7.5 Tuková nekróza .....	36
7.6 Radiálna jazva .....	37
<b>8 GYNEKOMASTIA .....</b>	<b>37</b>
<b>9 BENÍGNE NÁDORY PRSNÍKOV .....</b>	<b>39</b>

9.1 Papilóm .....	39
9.2 Fibroadenóm .....	40
9.3 Hamartóm .....	41
9.4 Mezenchymálne tumory .....	42
9.4.1 Lipóm .....	42
9.4.2 Fibróm .....	43
<b>10 FYLOIDNÉ NÁDORY .....</b>	<b>43</b>
10.1 Borderline a malígne fyloidné nádory .....	45
<b>11 PREKURZORY KARCINÓMU PRSNÍKA .....</b>	<b>46</b>
11.1 Proliferatívne lézie bez atypií .....	47
11.1.1 Typická duktálna hyperplázia .....	47
11.1.2 Lézie z kolumnárnych buniek a plochá epitelová atypia .....	47
11.1.3 Papilomatóza ductov .....	48
11.2 Proliferatívne lézie s atypiami .....	48
11.2.1 Atypická duktálna hyperplázia .....	48
11.2.2 Atypická lobulárna hyperplázia .....	48
11.2.3 Atypické papilárne lézie .....	49
<b>12 KARCINÓM IN SITU .....</b>	<b>49</b>
12.1 Duktálny karcinóm in situ .....	50
12.1.1 Van Nuyský prognostický index .....	52
12.1.2 Pagetova choroba .....	53
12.2 Lobulárny karcinóm in situ .....	54
<b>13 INVAZÍVNY KARCINÓM PRSNÍKA .....</b>	<b>55</b>
13.1 Epidemiológia .....	55
13.2 Etiológia a rizikové faktory .....	56
13.2.1 Sporadický a familiárny karcinóm prsníka .....	57
13.2.2 Hereditárny karcinóm prsníka .....	57
13.2.2.1 Genetické vyšetrenie .....	59
13.3 Morfológická klasifikácia karcinómu prsníka (Typing) .....	59
13.3.1 Bližšie neurčený invazívny karcinóm (NST) .....	60
13.3.2 Invazívny lobulárny karcinóm .....	62
13.3.3 Tubulárny karcinóm .....	62
13.3.4 Mucinózny karcinóm .....	63
13.3.5 Metaplastický karcinóm .....	63
13.3.6 Mikropapilárny karcinóm .....	64

13.4 Klasifikácia stupňa diferenciácie (Grading) .....	64
13.5 Molekulárno-biologická klasifikácia .....	66
13.5.1 Biomarkery molekulárno-biologickej klasifikácie .....	66
13.5.1.1 Estrogénové receptory (ER) .....	66
13.5.1.2 Progesterónové receptory (PR) .....	66
13.5.1.3 Humánný rastový faktor 2 (HER2) .....	66
13.5.1.4 Marker proliferácie aktivity Ki-67 .....	67
13.5.1.5 Androgénové receptory (AR) .....	67
13.5.2 Klasifikácia nádorov .....	67
13.6 Klasifikácia rozsahu ochorenia (Staging) .....	68
13.6.1 TNM klasifikácia .....	68
13.6.2 Klinická TNM klasifikácia (cTNM) .....	68
13.6.3 Patologická TNM klasifikácia (pTNM) .....	70
13.6.4 Štádium ochorenia .....	71
13.7 Topografická klasifikácia (MKCH) .....	72
<b>14 KARCINÓM PRSNÍKA U MUŽOV .....</b>	<b>73</b>
<b>15 INFLAMATÓRNY KARCINÓM .....</b>	<b>74</b>
<b>16 NEEPILELOVÉ MALÍGNE NÁDORY A METASTÁZY DO PRSNÍKA .....</b>	<b>75</b>
16.1 Lymfóm prsníka .....	75
16.2 Angiosarkóm prsníka .....	76
16.2.1 Primárny angiosarkóm .....	76
16.2.2 Sekundárny angiosarkóm .....	76
16.3 Fibrosarkóm .....	78
16.4 Liposarkóm .....	78
<b>17 DIAGNOSTIKA OCHORENÍ PRSNÍKA .....</b>	<b>78</b>
17.1 Anamnéza a klinické vyšetrenie .....	78
17.1.1 Klinické príznaky .....	80
17.2 Zobrazovacie vyšetrenia .....	84
17.2.1 Mamografia .....	84
17.2.2 Ultrasonografia .....	87
17.2.3 Magnetická rezonancia .....	89
17.2.4 Duktografia .....	91
17.2.5 Ostatné zobrazovacie metódy .....	91
17.3 Biopsia .....	92
17.3.1 Tenkohlová aspiračná biopsia (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB) .....	93

17.3.2 Tkanivová punkčná biopsia (Core-Cut Biopsy, CCB) .....	93
17.3.3 Vákuová biopsia (Vacuum Assisted Breast Biopsy, VABB) .....	94
17.3.4 Cytologické vyšetrenie.....	95
<b>18 TERAPIA KARCINÓMU PRSNÍKA .....</b>	<b>96</b>
18.1 Onkochirurgická liečba.....	96
18.1.1 Parciálna mastektómia .....	97
18.1.2 Onkoplastické operácie .....	101
18.1.3 Totálna mastektómia.....	105
18.2 Operácia axily.....	109
18.2.1 Manažment axilárnych lymfatických uzlín .....	110
18.2.2 Biopsia sentinelovej uzliny .....	111
18.2.2.1 Indikácia biopsie sentinelovej LU v špecifických situáciách .....	114
18.2.3 Exenterácia axily .....	115
18.3 Adjuvantná onkologická liečba .....	119
18.3.1 Chemoterapia (CHT) .....	119
18.3.2 Hormonálna terapia (HT) .....	121
18.3.3 Cílená biologická liečba (BL) .....	122
18.3.4 Rádioterapia (RT) .....	123
18.3.5 Imunoterapia .....	128
<b>19 LOKÁLNE POKROČILÝ KARCINÓM A NEOADJUVANTNÁ LIEČBA .....</b>	<b>128</b>
19.1 Operačná liečba po neoadjuvancii.....	129
19.2 Následná onkologická liečba.....	130
<b>20 RECIDÍVA KARCINÓMU PRSNÍKA.....</b>	<b>130</b>
<b>21 METASTATICKÝ KARCINÓM A PALIATÍVNA LIEČBA .....</b>	<b>131</b>
21.1 Chirurgická liečba metastatického karcinómu.....	131
21.2 Chirurgická liečba vzdialených metastáz .....	132
21.2.1 Chirurgická liečba kostných metastáz .....	132
21.2.2 Chirurgická liečba pľúcnych metastáz .....	132
21.2.3 Chirurgická liečba pečeneňových metastáz.....	132
21.2.4 Chirurgická liečba mozgových metastáz.....	132
21.3 Rádioterapia metastatického karcinómu.....	133
21.4 Systémová onkologická liečba .....	133
21.5 Liečba bisfosfonátmi .....	133
<b>22 REKONŠTRUKCIA PRSNÍKOV .....</b>	<b>134</b>
22.1 Autológne rekonštrukcie.....	134

22.2 Aloplastické rekonštrukcie.....	136
22.2.1 Implantáty .....	136
22.2.2 Tkanivové expandéry.....	137
22.3 Rekonštrukcia pomocou tukového tkaniva .....	137
22.4 Rekonštrukcia bradavky.....	137
<b>23 SLEDOVANIE PO LIEČBE - DISPENZARIZÁCIA.....</b>	<b>138</b>
<b>24 SAMOVYŠETROVANIE PRSNÍKOV A MAMMÁRNY SKRÍNING .....</b>	<b>139</b>
24.1 Samovyšetovanie prsníkov .....	139
24.2 Mammárny skríning .....	141
<b>25 REHABILITÁCIA A PSYCHOLOGICKÁ STAROSTLIVOSŤ .....</b>	<b>141</b>
25.1 Rehabilitačná starostlivosť.....	141
25.2 Lymfedém .....	145
25.2.1 Klasifikácia lymfedému .....	145
25.2.2 Diagnostika lymfedému.....	147
25.2.3 Liečba lymfedému .....	147
25.3 Psychologická starostlivosť .....	147
<b>ZÁVER A POĎAKOVANIE.....</b>	<b>148</b>
<b>ZOZNAM TABULIEK.....</b>	<b>149</b>
<b>ZOZNAM OBRÁZKOV .....</b>	<b>150</b>
<b>ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY .....</b>	<b>154</b>



## ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV

ADH	atypická duktálna hyperplázia
ADM	acelulárna dermálna matrix
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer)
ALH	atypická lobulárna hyperplázia
AMK	areolomamillárny komplex
AR	androgénový receptor
ATB	antibiotiká
ATM	gén pre ataxiu- telangiektáziu (Ataxia–telangiectasia gene)
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BL	biologická liečba
BMI	index telesnej hmotnosti (Body mass index)
BRCA 1, 2	tumor supresorové gény pre karcinóm prsníka 1, 2 (Breast cancer 1,2)
BRE	Nottinghamský gradingový systém (Bloom – Richardson – Elston grading system)
BRIP1	proteín Frankoniho anémie skupiny J interagujúci s BRCA génom (BRCA1-interacting protein 1)
CC	kraniokaudálna projekcia mamografie (craniocaudal)
CCB	tkanivová punkčná biopsia (Core-Cut Biopsy)
CDH1	gén pre kadherín 1
CEA	karcinoembryonálny antigén
CEAP – L	klinicko-etologicko-anatomicko-patofyziologická klasifikácia lymfatického edému
CEUS	ultrazvuk s použitím kontrastnej látky (Contrast-Enhanced Ultrasound)
CHEK2	gén pre serín/threonín kinázu (Checkpoint Kinase 2)
CHT	chemoterapia
CIS	karcinóm in situ
CNS	centrálny nervový systém
CR	úplné vymiznutie nádoru (Complete Remission)

CT	počítačová tomografia (Computerized Tomography)
cTNM	klinický staging malígnych nádorov
CTV	klinický cieľový objem (Clinical Target Volume)
DCIS	duktálny karcinóm in situ
DLQ	dolný laterálny (vonkajší) kvadrant
DMQ	dolný mediálny (vnútorný) kvadrant
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora (Epidermal Growth Factor Receptor)
EIC	extenzívna intraduktálna komponenta
EKG	elektrokardiografia
EMA	arteria mammaria externa (external mammary artery)
ER	estrogénový receptor
ERBB 2,3,4	rodina receptorov s tyrozínkinázovou aktivitou, štrukturálne blízke EGFR
FA	fibroadenóm
FDA	Správa potravín a liečiv USA (Food and Drug Administration)
FDG	fludeoxyglukóza
FEA	ploché epitelové atypie (Flat Epithelial Atypia)
FNAB	tenkoihlová biopsia (Fine Needle Aspiration Biopsy)
FNAC	tenkoihlová aspiračná cytológia (Fine Needle Aspiration Cytology)
FSH	folikulostimulačný hormón
GnRH	hormón uvoľňujúci gonadotropín (Gonadotropin-Releasing Hormone)
HBC	syndróm hereditárneho karcinómu prsníka (Hereditary Breast Cancer Syndrome)
HBOC	syndróm hereditárneho karcinómu prsníka a vaječníkov (Hereditary Breast/Ovarian Cancer Syndrome)
HE	hematoxylín-eozín
HER2	humánny epidermálny receptor 2
HH	mamotómia vykonávaná ručne (Hand Held Mammotomy)

HLQ	horný laterálny (vonkajší) kvadrant
HMQ	horný mediálny (vnútorný) kvadrant
HT	hormonálna terapia
IARC WHO	Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny WHO (International Agency for Research on Cancer WHO)
IBC	inflamatórny karcinóm prsníka (Inflammatory Breast Cancer)
IBC	invazívny karcinóm prsníka (Invasive Breast Cancer)
ICG	indocyaninová zeleň
IGM	idiopatická granulomatózna mastitída
ILC	invazívny lobulárny karcinóm
IMA	arteria mammaria interna (internal mammary artery)
ITC	izolované nádorové bunky (Isolated Tumour Cells)
Ki67	marker proliferačnej aktivity nádorov
LCIS	lobulárny karcinóm in situ
LH	luteinizačný hormón
LHRH	hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LU	lymfatická uzlina
MALT	lymfatické tkanivo asociované so sliznicou (Mucosa Associated Lymphatic Tissue)
ME	mastektómia
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MLO	mediolaterálna šikmá projekcia mamografie (mediolateral oblique)
MR (MRI)	magnetická rezonancia (Magnetic Resonance Imaging)
MTS	metastáza
NCCN	Národná sieť centier proti rakovine v USA (National Comprehensive Cancer Network)
NOS	invazívny karcinóm prsníka inak nešpecifikovaný (Not Otherwise Specified)
NST	bližšie neurčený invazívny karcinóm prsníka (No Special Type)
NSME	bradavku šetriaca mastektómia (Nipple-Sparing Mastectomy)

PALB2	gén skupiny endogénneho multiproteínového komplexu BRCA2 (Partner And Localizer Of BRCA2)
pCR	kompletná patologická odpoveď (Pathological complete response)
PCR	polymerázová reťazová reakcia (Polymerase Chain Reaction)
PD	progresia malígneho ochorenia (Progressive Disease)
PET/CT	pozitrónová emisná tomografia/počítačová tomografia (hybridné vyšetrenie)
PIF	faktor inhibujúci prolaktín (Prolactin Inhibiting Factor)
pNR	žiadna patologická odpoveď (Pathological no response)
pPR	parciálna patologická odpoveď (Pathological partial response)
PR	parciálna remisia
PR	progesterónový receptor
PTEN	homológ fosfatázy a tenzínu (Phosphatase and Tensin Homolog)
pTNM	patologický staging malígnych nádorov
PTV	plánovaný cieľový objem (Planning Target Volume)
RAAS	postradiačný angiosarkóm (Radiation-Associated Angiosarcoma)
RAME	modifikovaná radikálna mastektómia
ROLL	Radioguided Occult Lesion Localisation
RR	relatívne riziko
RT	rádioterapia
RTG	röntgen
SD	stabilizácia malígneho ochorenia (Stable Disease)
SEN	autozomálne dominantný syndróm „scalp-ear-nipple“
SERD	selektívne degradátory estrogénových receptorov
SERM	selektívne modulátory estrogénových receptorov
SIB	simultánny integrovaný boost
SLU	sentinelová lymfatická uzlina
SSME	kožu šetriaca mastektómia (Skin-Sparing Mastectomy)

ST	stereotaktická mamotómia
STK 11	serín/treonínkináza 11
TDLU	terminálna duktálno-lobulárna jednotka
TIC	krivka intenzity sýtenia v čase pri magnetickej rezonancii (Time Intensity Curve)
TNM	klasifikačný systém zhubných nádorov
TP53	tumor supresorový gén kódujúci proteín p53 (Tumor protein p53)
UDH	typická duktálna hyperplázia (Usual Ductal Hyperplasia)
USG	ultrasonografia
VABB	vákuová biopsia (Vacuum Assisted Breast Biopsy)
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VNPI	Van Nuyský prognostický index
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)
yTNM	staging malígnych nádorov po absolvovaní neoadjuvantnej onkologickej liečby

## PREDSLOV

Prsník (lat. *mamma*) je párový orgán nachádzajúci sa na hrudníku. Jeho veľkosť a tvar je podmienený žľazovým parenchýmom a tukovým tkanivom. Je to typický orgán cicavcov, zvýraznený u samíc, u ktorých plní laktačnú funkciu. U ľudí plní okrem tejto funkcie aj funkciu erotickú, či estetickú a je predmetom mnohých výtvarných a umeleckých diel od staroveku až po súčasné umenie.

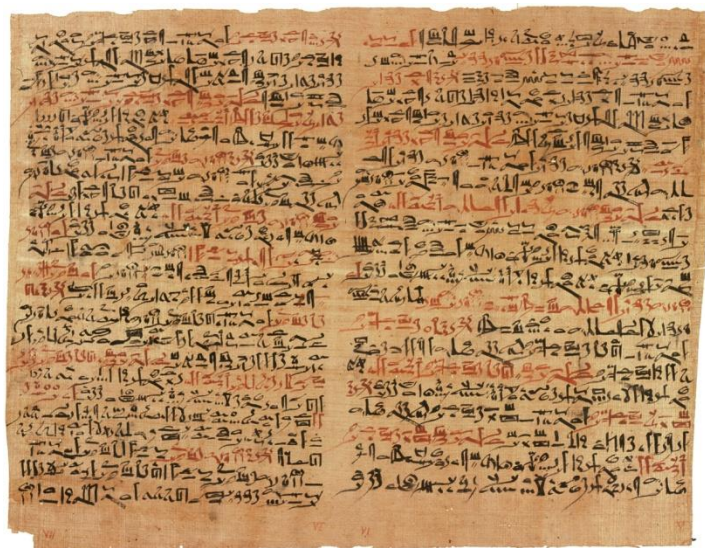
Ochorenia prsníka sú širokou skupinou benígnych a malígnych ochorení, ktorými sa zaoberá úzko špecializovaný odbor medicíny s názvom *mamológia* (synonymum *senológia*, z francúzskeho „*sein*“ - *prsník*). Ide o komplexný medicínsky problém, ktorý si vyžaduje multidisciplinárny prístup. Na modernej diagnostike a liečbe sa podieľajú chirurg, gynekológ, rádiológ, patológ, lekár nukleárnej medicíny, klinický onkológ, rádioterapeut, plastický chirurg, psychológ, rehabilitační pracovníci a ošetrovateľský personál. Najzávažnejším ochorením z tejto skupiny je rakovina prsníka. Napriek pokrokom v medicíne, osвете a skriningovým programom zomrie ročne na Slovensku viac ako 300 žien, ktoré by pri včasnom záchyte ochorenia mali šancu na vyliečenie. Úspešné zvládnutie karcinómu prsníka si vyžaduje multimodálny prístup a úzku spoluprácu zúčastnených odborníkov, ako aj pacienta. Táto publikácia obsahuje komplexne spracovanú problematiku ochorení prsníka s dôrazom na diagnostiku a liečbu karcinómu. Je vhodná pre študentov medicíny pri príprave na skúšku z chirurgie, gynekológie a onkológie, ako aj iných príbuzných odborov. Rovnako dobre poslúži študentom ošetrovateľstva, ale aj lekárom s hlbším záujmom o danú problematiku.

*Marek Smolár*

# 1 HISTÓRIA KARCINÓMU PRSNÍKA

Rakovina prsníka je ľudstvu známa už od staroveku. Spomína sa takmer v každom období zaznamenatej histórie. Keďže prsník je orgán, ktorý je na povrchu tela, boli prejavy ochorení, na rozdiel od nádorov hrudníkových alebo brušných orgánov, pozorované pomerne často. Aj preto sú informácie o tomto ochorení zaznamenané lekármi už v raných dobách. Napriek tomu ale išlo o orgán, ktorý bol pre ľudí dlho tabu, a aj preto došlo ku výraznému rozvoju poznatkov o tomto orgáne až v druhej polovici 19. storočia. V 90. rokoch 20. storočia priniesol symbol rakoviny prsníka - ružová stuha - revolúciu v osвете a v boji proti tejto chorobe.

Starí Egypťania si túto chorobu všimli ako prví. Bola popísaná pomerne presne na chirurgických papyrusoch Edwina Smitha aj Georga Ebersa (Obr. 1). Jeden z popisov sa týka vypuklých nádorov prsníka, ktoré nie sú liečiteľné. Tento lekársky text pochádza z obdobia 3 000 - 2 500 p. n. l.



Obr. 1 Ebersov a Smithov chirurgický papyrus (3000-2500 p.n.l.)

V starovekom Grécku dávali ľudia bohovi medicíny, Asklépiovi, votívne obetné dary v podobe prs. **Hippokrates**, otec západnej medicíny, popísal 460 rokov pred Kristom rakovinu prsníka ako humorálnu chorobu. Predpokladal, že telo pozostávalo zo štyroch tekutín - krvi, hlienu, žltej žlče a čiernej žlče. Podľa neho rakovinu prsníka spôsoboval prebytok čiernej žlče. Rakovinu pomenoval *karkinos*, grécke slovo pre „krab“, pretože sa zdalo, že nádory majú chápadlá, podobne ako krabie nohy.

V prvom storočí nášho letopočtu lekári experimentovali s chirurgickými rezmi na ničenie nádorov. Predpokladali, že rakovina prsníka súvisí s koncom menštruácie. Táto teória mohla viesť k asociácii rakoviny s vyšším vekom.

Neskôr, v roku 200 n. l., **Galén** taktiež popísal rakovinu. Za jej vznik rovnako pokladal nadbytok čiernej žlče, ale na rozdiel od Hippokrata predpokladal, že niektoré nádory sú nebezpečnejšie ako iné. Na liečenie rakoviny prsníka navrhol lieky ako ópium, ricínový olej, sladké drevko, síru, masti atď.

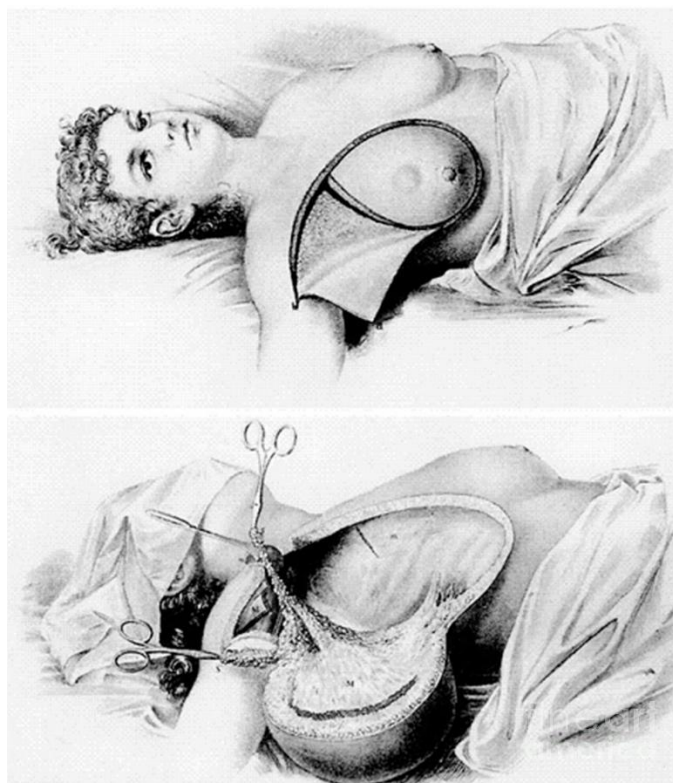
Na začiatku stredoveku sa lekársky pokrok prelínal s novými náboženskými filozofiami. Kresťania si mysleli, že chirurgický zákrok je barbarský a podstatou uzdravenia je viera. Islamskí lekári

medzitým preskúmali grécke lekárske texty, aby sa dozvedeli viac o rakovine prsníka. V období renesancie (14.-17. stor.) došlo k oživeniu chirurgického zákroku, keď lekári skúmali ľudské telo. V tom období prebiehali operácie bez anestézie, takže lekári museli byť rýchli a presní.

V roku 1713 vytvoril Bernardino Ramazzini hypotézu, že vysoká frekvencia rakoviny prsníka u mníchov je dôsledkom nedostatku sexu. Ramazzini uviedol, že bez pravidelnej sexuálnej aktivity sa reprodukčné orgány, vrátane prsníkov, môžu rozpadnúť a vytvoriť rakovinu. Ďalší výskumník, Friedrich Hoffman z Pruska, predpokladal, že ženy, ktoré mali pravidelný sex, ale napriek tomu u nich došlo k rakovine, praktizovali „energický“ sex, čo viedlo k lymfatickej blokade a následnému vzniku rakoviny. Poruchy odtoku lymfy, ako príčinu rakoviny, označil aj škótsky chirurg John Hunter (1728-1793). Teórie vzniku rakoviny na prelome 18. a 19. storočia pribúdali. Giovanni Morgagni vinil za vznik rakoviny zrazené materské mlieko, Johannes de Gorter hnisavé zápaly prsníka, Claude-Nicolas Le Cat z Rouenu depresívne psychické poruchy, Lorenz Heister bezdetnosť, iní zase sedavý životný štýl.

V roku 1757, popredný francúzsky chirurg **Henri François Le Dran**, navrhol, že chirurgické odstránenie nádoru by mohlo pomôcť pri liečbe rakoviny prsníka, pokiaľ by sa odstránili postihnuté lymfatické uzliny v podpazuší. Jeho súčasník, Claude-Nicolas Le Cat, tvrdil, že chirurgická terapia bola jedinou metódou liečby rakoviny. Táto teória dala základ k vytvoreniu konceptu radikálnej mastektómie a pretrvala až do dvadsiateho storočia.

Prvú radikálnu mastektómiu vykonal v roku 1882 americký chirurg **William Stewart Halsted (1852-1922)**, neskôr nazývaný aj otec modernej chirurgie. Pri operácii odstránil celý prsník, axilárne lymfatické uzliny ako aj oba pektorálne svaly (*m. pectoralis major et minor*) (Obr. 2). Jeho operácia sa stala na dlhých 100 rokov zlatým štandardom v liečbe rakoviny prsníka. Veľa žien však túto operáciu odmietalo pre pooperačnú deformáciu hrudnej steny, lymfedém alebo opuch v ruke v dôsledku odstránenia lymfatických uzlín a bolesti.



Obr. 2 Halstedove rytiny zobrazujúce radikálnu mastektómiu



Halsted bol priekopníkom aj v oblasti antisepsy. Do chirurgickej praxe zaviedol používanie gumených operačných rukavíc. Experimentoval aj s kokaínom a ópium, ktoré využíval v anestézii, a na ktorých sa stal silne závislým.



Obr. 3 William Halsted vykonávajúci radikálnu mastektómiu v John Hopkins Hospital, Baltimor, rok 1904

V roku 1895 škótsky chirurg **Sir George Thomas Beatson (1848-1933)** zistil, že odstránenie vaječníkov u jednej z jeho pacientok zmenšilo jej nádor na prsníku. Tento poznatok dal základ hormonálnej teórie v patogenéze karcinómu prsníka a Beatsonovi priniesol titul „otec endokrinnnej ablácie v liečbe rakoviny“. Po jeho zistení začalo mnoho chirurgov okrem radikálnej mastektómie odstraňovať aj oba vaječníky. Niektorí lekári sa pokúšali znížiť produkciu estrogénu v tele aj odstránením nadobličiek a hypofýzy.

V roku 1976 publikoval americký chirurg Bernard Fisher (1918-2019) výsledky jednoduchšej operácie so zachovaním prsníka, po ktorej nasledovalo ožarovanie alebo chemoterapia. Poznamenal, že sú rovnako účinné ako radikálna mastektómia.

V súčasnosti je liečba karcinómu prsníka multimodálna. Disponujeme vysokosenzitívnymi diagnostickými metódami, máme množstvo informácií o patofyziológii, biologických vlastnostiach tumoru, poznáme genetické mutácie zodpovedné za vznik tohto ochorenia. Aj preto je liečba viac personalizovaná. Zahŕňa v sebe širokú paletu operačných prístupov, chemoterapiu, rádioterapiu, hormonálnu liečbu a biologickú liečbu.

### ***Míľniky modernej liečby rakoviny prsníka:***

- **1882:** William Halsted vykonal prvú radikálnu mastektómiu. Táto operácia zostane štandardnou operáciou na liečbu rakoviny prsníka až do 20. storočia.
- **1895:** Nemecký fyzik Wilhelm Conrad Röntgen objavil „lúče X“ alebo röntgenové žiarenie, ktoré dali základ pre vznik röntgenových prístrojov.
- **1898:** Manželia Maria a Pierre Curie objavujú rádioaktívne prvky rádium a polónium. Krátko nato sa rádium začína používať na liečbu rakoviny.

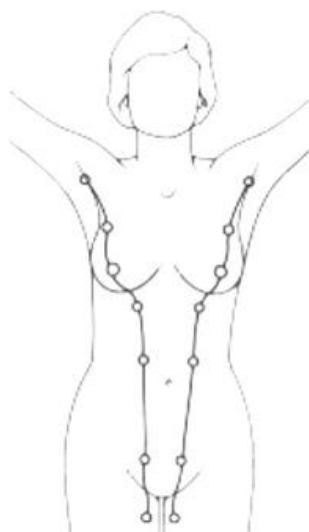
- **1913:** Nemecký chirurg Albert Salomon položil základy mamografie vizualizovaním nádorov prsníka pomocou röntgenových lúčov. Prvý mamografický skrining sa objavuje až koncom 50. rokov.
- **1918:** Fyzik Gioacchino Failla Kettering, vyvíja prvé zariadenie na rádioterapiu s externým lúčom rádia na liečbu nádorov hrudníka, hlavy a brucha.
- **1937:** Zavedenie rádioterapie prsníka do liečby. Po odstránení nádoru sa ihly s rádiom umiestnili do prsníka a do blízkosti lymfatických uzlín.
- **1946:** Tím výskumníkov z Memorial Sloan Kettering zistil, že dusíkaté yperity, vyvinuté ako chemické bojové látky, možno účinne použiť proti určitým formám rakoviny chemickou úpravou DNA nádorových buniek. V roku 1949 Úrad pre potraviny a liečivá - FDA (*Food and Drug Administration*) schválil mechloreтамín na liečbu rakoviny, čím pripravil cestu pre chemoterapiu.
- **1964:** Objavenie cytostatika *paclitaxel*. Monroe E. Wall a Mansukh Wani zistili, že výťažky z kôry tichomorského tisu sú toxické pre živé bunky, hlavne najcytotoxickjšia zlúčenina z kôry stromu, ktorú nazvali paclitaxel. V roku 1979 Susan Band Horwitz zistila, že zabíja rakovinové bunky zastavením bunkového delenia. Paclitaxel (Taxol®) sa v súčasnosti používa na liečbu rakoviny vaječníkov, pľúc, pokročilých a metastazujúcich nádorov prsníkov a Kaposiho sarkómu.
- **1978:** FDA schválila liek *Tamoxifén* na liečbu rakoviny prsníka. Tento antiestrogénový liek je prvý v novej triede liekov nazývaných selektívne modulátory estrogénových receptorov.
- **1979:** Je objavený tumor supresorový gén *p53*. Jeho proteínový produkt, p53, pomáha regulovať množenie buniek a potláčať rast nádoru.
- **1984:** Vedci objavili v bunkách potkanov nový onkogén s názvom „neu“. Ľudská verzia tohto génu, HER2, je nadmerne exprimovaná u približne 20% až 25% pacientok s rakovinou prsníka a je spojená s agresívnejším ochorením.
- **1985:** Vedci zistili, že ženy s rakovinou prsníka v počiatočnom štádiu, ktoré boli liečené lumpektómiou a ožarovaním, majú podobnú mieru prežitia ako ženy liečené iba mastektómiou.
- **1994:** Sekvenovanie prvého génu pre predispozíciu na rakovinu *BRCA1*. Špecifické zdedené mutácie v tomto gène výrazne zvyšujú riziko rakoviny prsníka, vaječníkov a ďalších orgánov. V nasledujúcom roku sa podarilo sekvenovať gén *BRCA2*. Tieto objavy potvrdzujú genetický základ niektorých druhov rakoviny.
- **1996:** FDA schvaľuje liek *anastrozol* (Arimidex) na liečbu rakoviny prsníka. Tento liek blokuje produkciu estrogénu.
- **1998:** FDA schvaľuje liek *Trastuzumab* (Herceptin) ako cielenú terapiu na liečbu HER2-pozitívneho karcinómu.
- **2013:** Definícia štyroch hlavných podtypov rakoviny prsníka: *luminal A*, *luminal B*, *HER2 typ*, „triple negative“ typ.

## 2 EMBRYOLÓGIA A ANOMÁLIE PRSNÍKA

### 2.1 Embryológia a vývoj prsnej žľazy

Základy prsnej žľazy sa vytvárajú u embrya z ektodermu už v 2. mesiaci vývoja. Po ventrolaterálnej strane embrya sa vytvárajú párové epitelové **mliečne lišty** (Obr. 4), ktoré sa vo fetálnom období rozširujú z axily do inguinálnej oblasti. U väčšiny cicavcov sa vyvíjajú viaceré páry prsných žliaz, u ľudí vzniká iba jeden pár prsníkov v hrudnej časti mliečnej línie. Tu skvamózny epitel mliečnej lišty začne proliferovať do hĺbky a vytvorí rozsiahly **epitelový čap**. Z primárneho epitelového čapu sa do 20. až 24. týždňa gestácie vytvorí dutinka (sinus lactiferi), do ktorej ústia budúce lobárne vývody žliaz (ductus lactiferi). Na terminálnych koncoch vývodov sú tubuly, budúce lobulárne vývody žľazy. Z ich koncov sa diferencujú žľazové a myoepitelové bunky.

V čase narodenia sa jednotlivé rozvetvené vývody spájajú do hlavných vývodov, ktoré potom splývajú do povrchových epitelových lakún. Tieto lakúny sa postupne elevujú a transformujú na bradavku. Okolo bradavky sa vytvára pigmentová areola. U novorodencov je základ žľazy rovnaký u oboch pohlaví. Niekedy sa v prvých dňoch po narodení môže vplyvom materských pohlavných hormónov, ktoré prechádzajú cez placentu, objaviť sekrécia zo žľazy (kolostrum). Počas detstva rastie podporné tkanivo prsníkov a vývody spolu s rastom tela. Hormonálna stimulácia v adolescencii spôsobuje proliferáciu žľazového parenchýmu (obdobie vývoja prsníkov - **telarché**). V tomto období prechádza prsník viacerými morfológickými štádiami až dosiahne veľkosť a tvar ako u dospelaj ženy. Vývoj a konfigurácia prsníkov je však celoživotný proces.



Obr. 4 Mliečne lišty

### 2.2 Kongenitálne anomálie

Vzhľad prsníkov má veľký význam pre sexuálnu identitu mladých žien a ich vnímanie ženskosti. Deformity prsníkov spôsobujú problémy s obliekaním, psychický stres, odmietanie sexuality zo strany ženy alebo partnera. Spôsobujú aj problémy pri dojčení. Vrodené anomálie sú často spojené s abnormalitami iných orgánových systémov. Najčastejšie je súčasne postihnutý urogenitálny trakt.

Deformity prsníka možno rozdeliť na hypoplastické a hyperplastické. V rámci týchto skupín rozlišujeme viaceré patologické entity.

### 2.2.1 Hypoplastické poruchy

Rôzne podmienky môžu vyústiť do hypoplázie či aplázie prsníka. Hypoplázia vo forme miernej asymetrie, deformít kontrahujúcich prsník či mierne formy Polandovho syndrómu sú častejšie ako aplázia prsníka.

**Amastia, amázia a athélia** - *amastia* znamená absenciu prsníka. Je to zriedkavá kongenitálna anomália, ktorá vzniká v dôsledku zastavenia vývoja mliečnej lišty v šiestom týždni fetálneho vývoja. Často býva spojená s vývojovými anomáliami hrudnej steny (napr. Polandov syndróm), s agenézou maternice a pošvy (syndróm Mayer-Rokitansky). *Amázia* predstavuje anomáliu, pri ktorej chýba parenchým žľazy, avšak prsný dvorec a bradavka sú zachované. Častejšie sa vyskytuje ako získaná forma po chirurgickej liečbe. *Athélia* je extrémne zriedkavá porucha. Môže sa vyskytnúť ako súčasť vrodených ektodermálnych dysplázií. Vyskytuje sa pri autozomálne recesívnom syndróme Al-Awadi/Raas-Rothschild (faciálne, skeletálne a genitálne vrodené chyby) a pri autozomálne dominantnom syndróme SEN (scalp-ear-nipple).

**Polandov syndróm** - je zriedkavá vrodená malformácia, častejšie sa vyskytujúca u chlapcov ako u dievčat. Tento syndróm zahŕňa hypopláziu až apláziu prsníka a veľkého prsného svalu (*m. pectoralis major*), menej často abnormality hrudnej kosti a rebier, anomálie hornej končatiny a syndaktíliu. Etiológia nie je presne známa. Najznámejšou teóriou je kompresia *a. subclavia*, počas šiesteho až siedmeho týždňa intrauterinného vývoja, čo má za následok redukciu krvného prietoku a následnú poruchu vývoja *m. pectoralis major*.

**Tuberózný (kontrahovaný) prsník** - ide o poruchu, ktorá sa môže vyskytovať na jednom, alebo oboch prsníkoch. Hlavnými črtami je zúženie bázy prsníka (constricted breast), hypoplázia parenchýmu žľazy a vyklenutie centrálnej časti žľazy s areolomammilárnym komplexom.

### 2.2.2 Hyperplastické poruchy

Zahŕňajú nadmerný vývoj tkaniva prsníka v normálnej anatomickej lokalizácii ako aj v ektopických miestach.

**Polythélia a polymastia** - vzniká pri poruche zániku mliečnej lišty. Pri polythélii je prítomná nadpočetná prsná bradavka (izolovaná alebo viacpočetná) (Obr. 5 A), najčastejšie na hrudnej stene pod prsníkmi. Polymastia je charakterizovaná prítomnosťou akcesórnych prsných žliaz (Obr. 5 B). Najčastejšie sa vyskytuje v axile. Polythélia sa manifestuje už počas detstva, zatiaľ čo polymastia až pri hypertrofii tkaniva prsníka v puberte, počas tehotenstva alebo laktácie.



Obr. 5 Polythélia a polymastia: A) polythélia u muža vľavo; B) polymastia u ženy vpravo pod prsníkom

### 3 ANATÓMIA A HISTOLÓGIA

#### 3.1 Anatómia mliečnej žľazy

Prsník a mliečna žľaza prechádzajú počas života mnohými morfológickými aj funkčnými zmenami v závislosti od veku, gravidity, menštruačného cyklu, hormonálnych zmien. Veľkosť prsníka závisí od genetických vplyvov, etnickej príslušnosti, veku a výživy. Asymetria prsníkov je veľmi častá, ľavý prsník býva mierne väčší ako pravý. Veľkosť prsníka nezodpovedá veľkosti samotnej mliečnej žľazy.

**Mliečna žľaza** (synonymá: prsná žľaza, mamma, glandula mammaria, glandula mammae) je najväčšia kožná žľaza. Lokalizovaná je na prednej hrudnej stene medzi 2. a 6. rebrom, medzi sternom a strednou až zadnou axilárnou čiarou. Laterokraniálne vybieha zo žľazy smerom do axily **Spenceov axilárny výbežok**. Horný laterálny kvadrant prsníka je preto najväčší a je to zároveň miesto najčastejšieho výskytu karcinómu prsníka. Priehlbina v strednej čiare medzi pravým a ľavým prsníkom sa nazýva *sinus mammarum*. Kožná ryha medzi spodným okrajom prsníka a stenou hrudníka sa označuje ako *sulcus inframammalis* (**inframammárna ryha**).

Prsník má zvyčajne kónický tvar s bázou merajúcou približne 10 až 12 cm a hrúbkou 5 až 7 cm. Počas života sa objem aj tvar prsníkov mení, v závislosti od zmien veľkosti žľazy a vetvenia mliekovodov, ako aj od zmien objemu tukového tkaniva. Prsníky dospelaj ženy sa vyskytujú v niekoľkých tvarových typoch, ktoré sa počas života postupne striedajú:

- mamma disciformis - plochý, nízky, miskovitý typ
- mamma spherioidea - polguľovitý prsník, tzv. klasický typ
- mamma piriformis - hruškovitý typ; pod ním sa začína vytvárať inframammárna ryha
- mamma pendula - ochabnutý prsník.

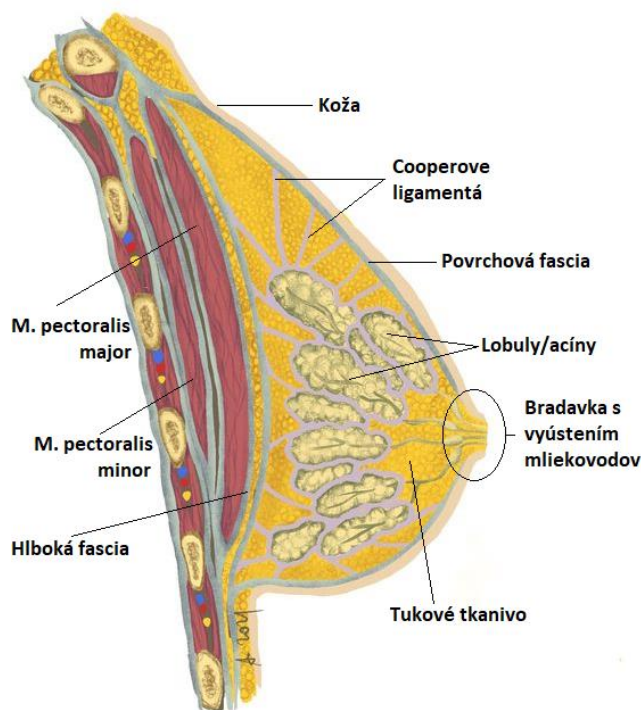
### Koža a areolomamilárny komplex

Koža na prsníku je tenká, preto cez ňu často presvitajú podkožné žily. V centre prsníka je prítomný **prsný dvorec** (*areola mammae*), ktorý má cirkulárny tvar priemeru 3-5 cm s rôznym stupňom pigmentácie (ružový u svetlovlasých žien až tmavohnedý u tmavovlasých žien). Areola obsahuje mazové a potné žľazy a po obvode viditeľne elevované akcesórne **Montgomeryho žľazy** - (*glandulae areolares Montgomeryi*). Ich fyziologickou funkciou je lubrikácia počas laktácie.

V strede prsného dvorca sa nachádza vyvýšená **prsná bradavka** (*papilla mammae; mamilla*), na ktorej ústi približne 20 hlavných **mliekovodov** (*ducti lactiferi*). Prsný dvorec spolu s bradavkou vytvára **areolomamilárny komplex (AMK)**. Pod kožou AMK sa nachádzajú vlákna hladkej svaloviny (*musculus subareolaris*), ktoré sú usporiadané radiálne po obvode dvorca ako aj pozdĺž mliekovodov smerom k bradavke. Tieto svaly reagujú na taktilnú aj sympatickú stimuláciu a sú zodpovedné za zmeny veľkosti a tvaru dvorca a erekciu bradavky. Uplatňujú sa pri dojčení a v erotickej oblasti.

### Tukové a spojivé tkanivo

Mliečnu žľazu obaľuje tukové tkanivo, ktoré vytvára premammárnu a retromammárnu vrstvu. V oblasti AMK sa tuk nevyskytuje. Prsná žľaza je obalená **povrchovou fasciou** (*fascia pectoralis superficialis*). Je rozdelená na povrchový list, ktorý oddeľuje žľazu od podkožného tuku a hlboký list, ktorý sa nachádza na dorzálnnej strane žľazy. Z hlbokého listu povrchovej fascie vychádzajú väzivové pruhy *ligamenta suspensoria mammaria*, tzv. **Cooperové ligamentá** (pomenované podľa britského chirurga a anatóma Astley Pastona Coopera, ktorý ich popísal v roku 1840), ktoré sa upínajú do podkožného väziva a vytvárajú tak závesný aparát prsníka, čím podmieňujú jeho tvar. Najpočetnejšie sú hlavne v horných kvadrantoch. Za hlbokým listom povrchovej fascie sa nachádza **hlboká fascia** (*fascia pectoralis profunda*), ktorá pokrýva svaly hrudnej steny.

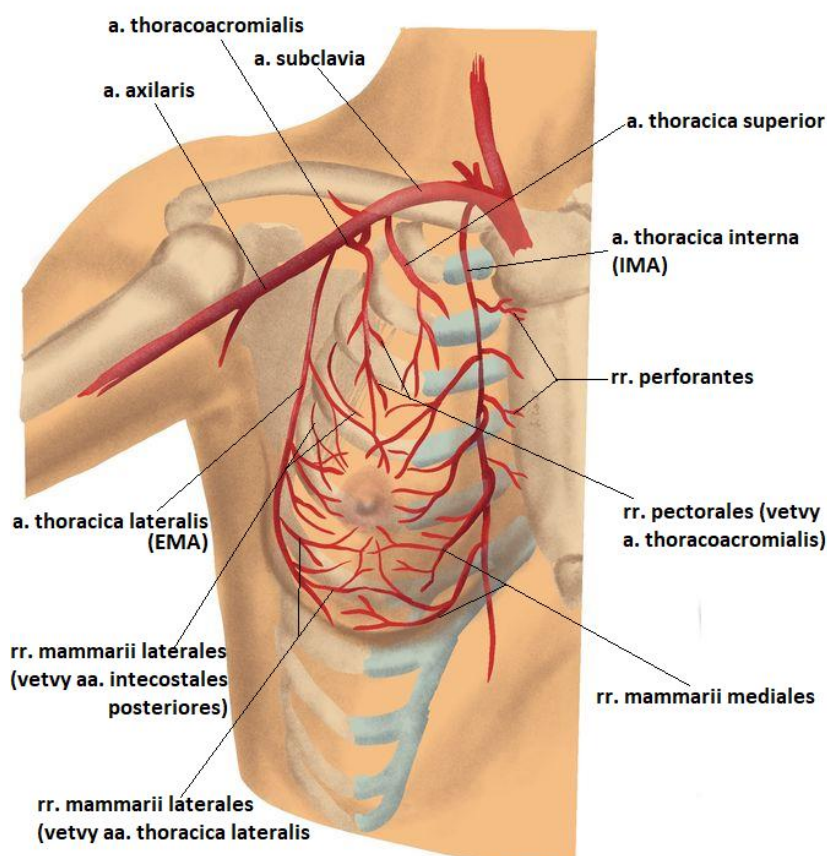


Obr. 6 Anatómia prsnej žľazy

### Cievne zásobenie

Arteriálne zásobenie prsníka je veľmi bohaté a obsahuje množstvo kolaterál z viacerých zdrojov. Najhustejšie zásobenie je vytvorené v oblasti prsného dvorca a bradavky, kde kapiláry vytvárajú *plexus subdermalis*. Hlavnou tepnou prsnej žľazy je **arteria thoracica interna** (synonymá: *arteria mammaria interna*, *internal mammary artery* - IMA), ktorá v prvých piatich medzirebrových priestoroch vytvára vetvy pre prsnú žľazu - **rami mammarii mediales** a zásobuje mediálne kvadranty prsníka. Druhou dôležitou cievou je vetva z *a. axillaris* - **arteria thoracica lateralis** (synonymá: *arteria mammaria externa*, *external mammary artery* - EMA), ktorá vytvára **rami mammarii laterales** pre zásobovanie horného laterálneho kvadrantu. Retromammárny tuk a dolný laterálny kvadrant zásobujú **aa. intercostales posteriores** prostredníctvom svojich **rami mammarii laterales**. Zo štvrtej *a. intercostalis posterior* sa môže vytvoriť nekonštantná tepna, ktorá preniká cez žľazu až do papila mammaria (tzv. *Pietova papilárna tepnička*). Horné kvadranty sú zásobované vetvami (*rr. pectorales*) **a. thoracoacromialis** a **a. thoracica superior**.

Žily prsníka vytvárajú subareolárnu kruhovitú sieť - **circulus venosus areolaris Halleri**, ktorá odvádza podkožnými žilami krv do **v. thoracica interna** a do **v. thoracica lateralis**. Krv z hlbokých vrstiev prsníka je drénovaná do **vv. intercostales**.



Obr. 7 Arteriálne zásobenie prsníka

### Inervácia

**Senzitívna** inervácia kože prsníka je zabezpečená laterálnymi a prednými vetvami (*rami cutanei laterales et anteriores*) z **nn. intercostales II.-VI.** Časť kože pri hornom okraji prsníka inervujú

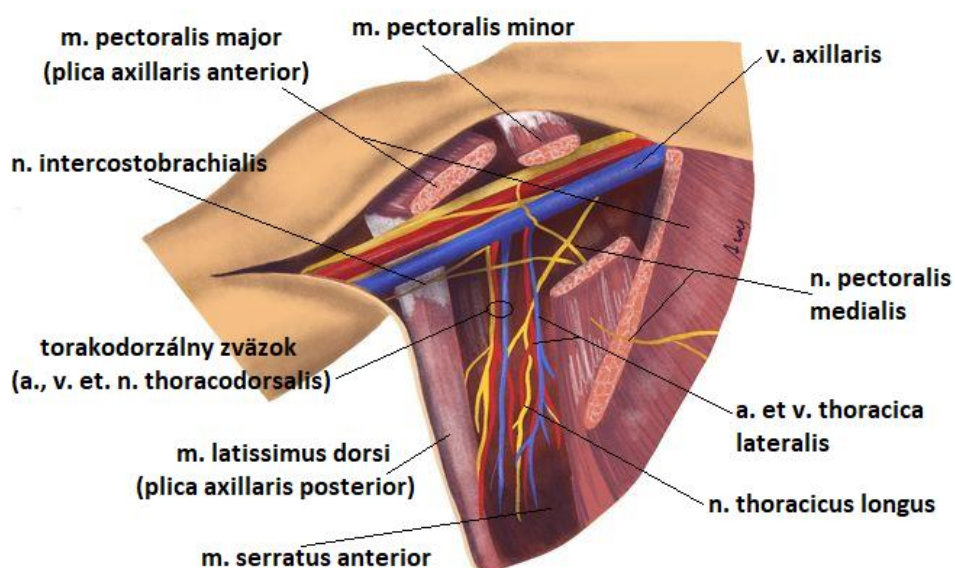


**nn. supraclaviculares** z plexus cervicalis. **Autonómne** nervové vlákna sprevádzajú cievy a pokračujú až ku žľazovým bunkám.

### 3.2 Anatómia axily a lymfatická drenáž

Anatómia axily a lymfatického systému prsnej žľazy je dôležitá z hľadiska šírenia nádorového ochorenia prsníka do lymfatických uzlín v axile. Pri operácii v tejto oblasti je dôležité presné rozpoznanie dôležitých nervovo-cievnych štruktúr, ktorých poškodenie môže viesť ku rôzne závažným komplikáciám.

Samotnú axilu (*fossa axillaris*) si môžeme predstaviť ako ihlan, ktorého jednotlivé steny sú tvorené svalmi. Mediálna stena je tvorená *m. serratus anterior*, prednú stenu tvorí *m. pectoralis major*, ktorý vytvára **prednú axilárnu riasu** (*plica axillaris anterior*). Zadnú stenu axily tvoria *m. latissimus dorsi* a *m. teres major*, ktoré zároveň vytvárajú **zadnú axilárnu riasu** (*plica axillaris posterior*). Laterálna stena je tvorená vnútornou stranou ramena s príslušnými svalmi. Obsahom axily je tukové tkanivo s lymfatickými uzlinami, cievy a nervy. Vrcholom axily prebieha **v. axillaris**, ktorá býva často zdvojená. Do nej ústi **v. thoracica lateralis**, ktorá odvádza krv z laterálnej strany hrudníka a prsníka. Na hrudnej stene prechádza laterálne po zuboch *m. serratus anterior* ďalšia vetva plexus brachialis - **n. thoracicus longus**, ktorého poranenie spôsobuje odstavanie lopatky (tzv. *scapula alata*, winging scapula). Dorzálne pozdĺž laterálneho okraja *m. latissimus dorsi* sa nachádza **torakodorzálny nervovo-cievny zväzok** (*a., v. et n. thoracodorsalis*). Pri poranení nervu v tejto oblasti dochádza ku zníženiu svalovej sily hornej končatiny, čo sa prejaví hlavne u osôb na invalidnom vozíku a pri niektorých fyzických aktivitách (napr. šplhanie, kopanie motykou a pod.). Naprieč axilou prechádzajú senzitivné vetvy interkostálnych nervov. Najvýraznejšia vetva vystupuje z druhého medzirebria a nazýva sa **n. intercostobrachialis**. Prerušenie týchto nervov spôsobuje zníženie citlivosti až anestéziu na vnútornej strane ramena.



Obr. 8 Anatomické štruktúry axily



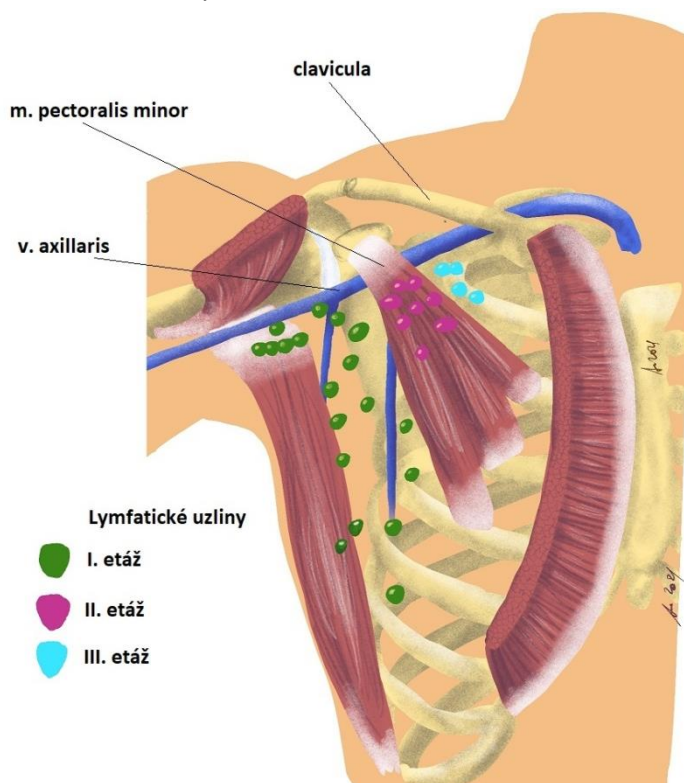
### **Lymfatická drenáž prsníka**

Lymfatické cievy vytvárajú pod areolomamilárnym komplexom bohatú lymfatickú spleť - **plexus subareolaris (Sappeyov plexus)**. Odtiaľ lymfatické kolektory odvádzajú lymfu do niekoľkých spádových oblastí. Hlavný odtok lymfy smeruje do horného laterálneho kvadrantu prsníka a odtiaľ do **axilárnych** lymfatických uzlín. Do axily smeruje približne 80% lymfy z prsníka. Zvyšok je odvádzaný do **parasternálnych** a **supraklavikulárnych** lymfatických uzlín.

Z chirurgického hľadiska rozlišujeme tri etáže axilárnych lymfatických uzlín. Hranicu jednotlivých etáží tvoria okraje *m. pectoralis minor*. Toto rozdelenie má praktické uplatnenie pri disekcii axily (odstraňovaní lymfatických uzlín), kedy sa zvyčajne odstraňujú uzliny z I. a II. etáže. Laterálne od *m. pectoralis minor* sa nachádza **I. etáž**, za daným svalom **II. etáž** a **III. etáž** mediálne od malého prsného svalu.

Počet axilárnych lymfatických uzlín je variabilný, od 8 do 50 (priemerne 20). Sú rozdelené do viacerých skupín. Najpočetnejšou skupinou sú centrálné axilárne uzliny I. etáže a vrcholové uzliny II. etáže. Okrem axilárnych lymfatických uzlín sem patria aj infraklavikulárne lymfatické uzliny, interpektorálne (Rotterove uzliny) a intramárne uzliny.

Parasternálne lymfatické uzliny sú druhou najvýznamnejšou skupinou. Sú uložené na vnútornej strane sternu v interkostálnych priestoroch pozdĺž *a. thoracica interna*. Supraklavikulárne lymfatické uzliny sú už súčasťou krčných uzlín.

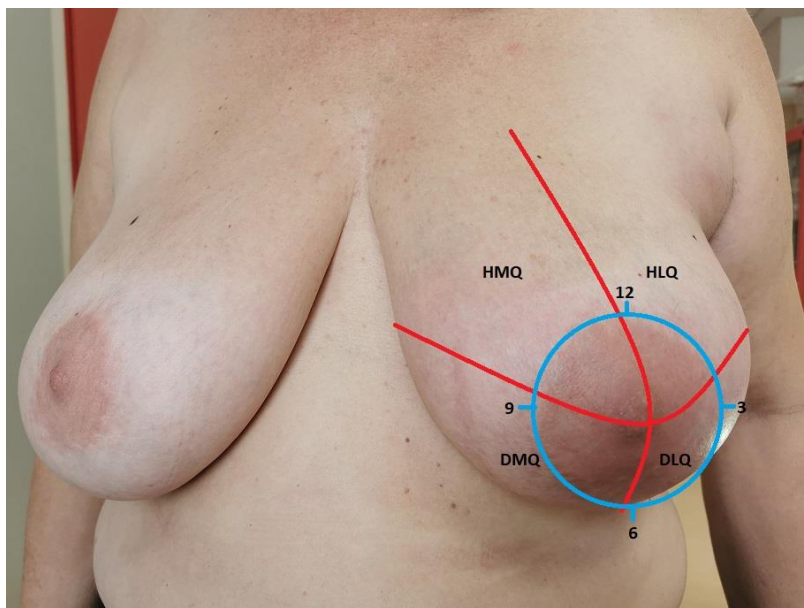


Obr. 9 Axilárne lymfatické uzliny

### **3.3 Klinická topografická anatómia**

Za účelom topografickej orientácie na prsníku, ako aj na presný opis lokalizácie patologických nálezov, rozdeľujeme prsník na niekoľko častí. Ak cez bradavku preložíme pomyselnú vertikálnu aj

horizontálnu čiaru, dostaneme **4 kvadranty prsníka** - horný laterálny kvadrant (**HLQ**), dolný laterálny kvadrant (**DLQ**), horný mediálny kvadrant (**HMQ**) a dolný mediálny kvadrant (**DMQ**). Okrem uvedených častí sa samostatne popisuje aj **centrálny segment**, ktorý leží za areolomammilárnym komplexom a **axilárny výbežok**. Na ešte detailnejšiu lokalizáciu patologických lézií môžeme použiť tzv. ciferníkový model, kde pomyselný hodinový ciferník vytvára areola a lokalizácia lézie zodpovedá číslu na ciferníku. Pri použití tohto spôsobu treba vždy uviesť aj stranovú lokalizáciu (napr. tumor v HLQ pravého prsníka bude na č. 11, ale v ľavom prsníku na rovnakom mieste v HLQ bude na č. 2). Pre presnejší údaj môžeme odmerať aj vzdialenosť od bradavky (príklad: tumor pravého prsníka, v HLQ, na č. 11, vzdialený 5 cm od bradavky).



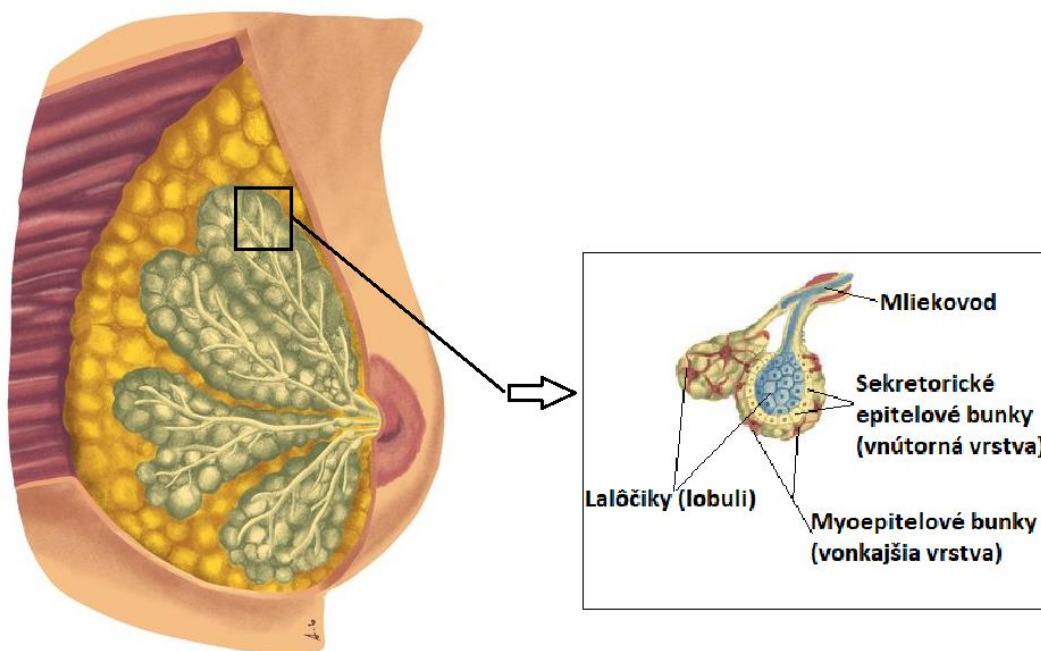
Obr. 10 Klinická topografia prsníka (červené čiary rozdeľujú prsník na kvadranty, modrý kruh vymedzuje centrálny segment a slúži ako „ciferníkový model“)

### 3.4 Histológia

Prsná žľaza je tubuloalveolárna kožná žľaza apokrinného typu. **Corpus mammae** tvorí vlastná žľaza uložená vnútri prsníka. Jej hmotnosť je 130 až 200 g, počas gravidity jej hmotnosť stúpa na 300 až 500 g, v období laktácie môže dosahovať až 900 g. Pred pubertou sa mliečna žľaza skladá zo stromovitého komplexu duktálnych štruktúr a malého množstva väziva. Toto zloženie pretrváva u mužov po celý život, zatiaľ čo u žien sa v období puberty začína dramaticky meniť. V dôsledku hormonálnych vplyvov sa zmnoží väzivovo-tukové tkanivo, predlžujú a vetvia sa dukty a formujú lalôčky (lobuli). Terminálna diferenciácia mliečnej žľazy prebieha v období gravidity a počas laktácie.

Mliečna žľaza sa skladá z lalokov - **lobi glandulae mammae**, ktorých je 15-20. Laloky sa ďalej členia na menšie lalôčky - **lobuli glandulae mammae**, ktoré sú navzájom oddelené spojivovým **mezenchýmom (strómou)**. Lalôčky sú tvorené žľazovými **acínmi**. Terminálny lobulus s terminálnym vývodom vytvára základnú jednotku mliečnej žľazy - **terminálnu duktálno-lobulárnu jednotku (TDLU)**. Tá je hormonálne senzitívna a je hlavným zdrojom produkovaného mlieka. Je tvorená dvoma vrstvami buniek - **vnútornou luminálnou**, resp. alveolárnou epitelovou vrstvou

(cylindrické a bazálne bunky) a **vonkajšou myoepiteliálnou vrstvou**, ktorá je ohraničená bazálnou membránou. Myoepitelové bunky sú citlivé na oxytocín a prolaktín. Na **intralobulárny duktul** nadväzuje extralobulárny duktulus, ktorý sa vetví a spája ostatné TDLU s hlavným **mliekovodom (ductus lactiferus)** jednotlivých lalokov. Ductus lactiferus má priemer približne 0,5-0,7 mm. Tesne pod bradavkou sa ampulárne rozširuje a vytvára **sinus lactiferus**.



Obr. 11 Terminálna duktálno-lobulárna jednotka

## 4 FYZIOLOGIA PRSNÍKA

Vývoj prsníkov (**telarché**) stimuluje celá škála hormónov, ktoré sa začínajú v zvýšenej miere tvoriť počas puberty. Estrogén a progesterón sú hlavnými hormónmi zodpovednými za rast a vývoj prs počas toho obdobia. Estrogén stimuluje vývoj duktov a progesterón lobulárny vývoj a diferenciáciu epitelu.

Na začiatku puberty sa os hypotalamus-hypofýza stáva menej citlivou na negatívnu spätnú väzbu na estrogén. To vedie k zvýšenému uvoľňovaniu **gonadotropného uvoľňovacieho hormónu (GnRH)** z hypotalamu. Toto zvýšenie GnRH stimuluje uvoľňovanie **luteinizačného hormónu (LH)** a **folikuloestimulačného hormónu (FSH)** z predného laloka hypofýzy, čo následne vedie k zvýšeniu estrogénu a progesterónu, čím sa, okrem iných vývojových zmien, stimuluje aj vývoj prsníkov.

### 4.1. Tehotenstvo a laktácia

Počas tehotenstva dochádza k zníženiu množstva strómy spolu s nárastom nových lobulov. V prvom trimestri sa pod vplyvom estrogénu zväčšuje žľaza a vetvia sa mliekovody. Prsia sa výrazne zväčšujú a dilatujú sa podkožné žily. Prsný dvorec sa zväčšuje a je viac tmavší (pigmentovanejší).

V druhom trimestri sa zvyšujú hladiny progesterónu, čo má za následok formovanie žľazových lobulov. Alveoly začínajú vytvárať kolostrum, ktoré sa skladá z deskvamovaných eozinofilných buniek, plazmatických buniek, leukocytov a epitelálnych buniek.

V treťom trimestri alveoly pokračujú vo vytváraní kolostra. Epiteliálna diferenciácia je ukončená a vyvíjajú sa sekréčne bunky, ktoré produkujú a vylučujú mliečne bielkoviny. Zvyšujú sa hladiny oxytocínu, čo vedie ku proliferácii myoepiteliálnych buniek okolo mliekovodov, ktoré sa podieľajú na transporte mlieka zo žľazy smerom k bradavke.

Po narodení dochádza k náhlemu poklesu hladín estrogénu, progesterónu a placentárneho laktogénu a zároveň k nárastu hladiny prolaktínu. Hormonálne hladiny dosahujú svoje najnižšie hodnoty asi na piaty deň po pôrode. Rovnako klesá faktor inhibujúci prolaktín (PIF), čo vedie k vylučovaniu prolaktínu. Výsledkom sekrécie prolaktínu je akumulácia mledziva (kolostra) a následne mlieka v alveoloch. Stimulácia bradaviek vedie k uvoľňovaniu oxytocínu a následnej kontrakcii myoepiteliálnych buniek obklopujúcich duktálny systém. Po ukončení dojčenia (odstavenia) hladiny prolaktínu a oxytocínu klesajú. Zvyšok mlieka v žľaze je odstránený fagocytózou. Dochádza ku atrofii žľazovej, duktálnej aj stromálnej časti prsníka. Sekréčne bunky zodpovedné za produkciu mlieka podľahnú apoptóze.

## 4.2 Menopauza

Po menopauze prsníkový parenchým regreduje a je nahradený tukovým tkanivom. Nastáva involúcia duktálnych, alveolárnych ako aj stromálnych súčastí prsníka. V duktálnom systéme sa vytvára atrézia, alveoly sú skolabované. Žľaza má vlastnosti ako u nerodičiek (nullipara). Počet lymfatických ciev v parenchýme žľazy tiež klesá.

## 5 ZÁPALLY PRSNÍKA

Zápaly prsníka (**mastitídy**) patria medzi časté ochorenia. Možno ich rozdeliť z viacerých hľadísk. Podľa časového priebehu sa rozlišuje akútny, subakútny a chronický zápal prsníka. Z morfológického hľadiska rozlišujeme nešpecifické a špecifické zápaly. Z praktického a klinického hľadiska má však význam rozdelenie na základe vzťahu k laktácii na **laktačnú** a **non-laktačnú mastitídu**. Vzácnou formou je **idiopatická granulomatózna mastitída**. Pri každom zápale prsníka, najmä non-laktačnom, musíme myslieť aj na možnosť **inflamatorného karcinómu**. Ak príznaky zápalu napriek antibiotickej liečbe pretrvávajú, je nutné doplniť zobrazovacie vyšetrenia za účelom vylúčenia malígneho ochorenia.

### 5.1 Laktačná mastitída

Ide o zápal prsníka, ktorý vzniká najčastejšie v období šestonedelia (odtiaľ starší názov **puerperálna mastitída, mastitis puerperalis**). Ide o ascendetnú infekciu baktériami z nosohltanu dieťaťa, ktoré počas dojčenia prechádzajú do žľazy matky. Rozvoj infekcie uľahčuje aj nedostatočné vyprázdňovanie prsníka a exkoriácie a ragády bradaviek. Etiologickým agensom je v 90% prípadov *Staphylococcus aureus*. Menej často sa vyskytujú *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Streptococcus*.

**Klinický obraz:** Dominuje palpačná bolestivosť prsníka, začervenanie, teplá koža v mieste zápalu, edém a „oťaženie“ prsníka. Často bývajú aj reaktívne zväčšené a bolestivé lymfatické uzliny v axile. Postupne sa pridávajú systémové zápalové príznaky - febrílie 38-39°C, zimnica, triaška. Neskôr sa

môže vytvoriť aj absces. Po odznení akútneho štádia môže niekoľko dní až týždňov pretrvávajúť zdurenie - reziduálny infiltrát.

**Diagnostika:** Diagnóza sa stanoví klinickým vyšetrením. Absces sa potvrdí sonograficky. Obsah z abscesovej dutiny by mal byť štandardne mikrobiologicky vyšetrený.

**Liečba:** Základom je podpora vyprázdňovania prsníka - dojčenie, resp. odsávanie mlieka. Pri celkových zápalových príznakoch je nutná antibiotická liečba (napr. amoxicilín/kyselina klavulánová). Pri vytvorení abscesu je nutná incízia a drenáž hnisu (napr. zavedenie rukavicového drénu).

## 5.2 Non-laktačná mastitída

Ide o zriedkavý zápal, ktorý sa vyskytuje najčastejšie u žien medzi 20.-40. rokom života. Zápal vzniká na podklade duktektázií a periduktálnej mastitídy (syndróm periduktálnej mastitídy, starší názov **nepuerperálna mastitída, mastitis non-puerperalis**). Medzi rizikové faktory patrí fajčenie a invertovaná bradavka, v ktorej dochádza ku retencii epitelií, mazu a baktérií. Vzhľadom na problematickú eradikáciu baktérií z rozšírených duktov má tendenciu k opakovaným exacerbáciám. Topograficky rozlišujeme **periareolárnu** a **periférnu** formu. Pri mikrobiologickom vyšetrení je často prítomná zmiešaná bakteriálna flóra. Najčastejšie sa vyskytuje *Staphylococcus epidermidis*, často sú prítomné anaeróbne kmene *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*. Na rozdiel od laktačnej mastitídy je prítomnosť *Staphylococcus aureus* menej častá.

**Klinický obraz:** Ochorenie začína začervenaním vo forme flegmóny, ktorá môže zabscedovať. Ďalšími príznakmi sú zdurenie, zvýšenie kožnej teploty, bolesť. Menej často sú prítomné celkové príznaky zápalu ako zvýšená teplota, leukocytóza. Pri periareolárnej forme sa môžu tvoriť fistuly s otvormi na okraji areoly.

**Diagnostika:** Diagnóza sa stanoví klinickým vyšetrením, zobrazovacím vyšetrením (sonografia), bakteriologickým a cytologickým (ak je prítomná sekrécia) vyšetrením. Použitie mamografie na diferencovanie od inflamatórneho karcinómu je v akútnom štádiu limitované pre výraznú bolestivosť pri vyšetrení.

**Liečba:** Hlavnou liečebnou modalitou je antibiotická liečba (amoxicilín/kyselina klavulánová, cefalosporíny II. a III. generácie). Abscesové ložiská sa pungujú, resp. evakuujú z drobnej incízie. Pri fistulujúcej forme sa robí chirurgické odstránenie fistuly - **fistulotómia**. Pri opakovaných exacerbáciách a pri perzistencii infekčného fokusu v mliekovodoch možno chirurgicky odstrániť všetky dukty (**dohektómia**).

### 5.2.1. Špecifické non-laktačné mastitídy

Ide o veľmi zriedkavé ochorenia. V našich zemepisných šírkach môžeme prísť do kontaktu s tuberkulóznou mastitídou a aktinomykózovou mastitídou.

#### **Tuberkulóza prsníkov (tuberkulózná mastitída)**

Tuberkulóza prsníka je zriedkavým ochorením aj v krajinách, kde je vysoký výskyt pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy. Predstavuje menej ako 1% všetkých ochorení prsníka. Najbežnejším klinickým prejavom tuberkulóznej mastitídy je solitárna, jednostranná tvrdá hrčka v centrálnom segmente alebo hornom laterálnom kvadrante, ktorá môže prerásť do tuberkulózneho vredu na koži a tuberkulózneho abscesu. Lymfatické uzliny bývajú zväčšené. Lézia môže imitovať karcinóm prsníka, dokonca aj v mamografickom obraze. V diagnostike sa uplatňuje najmä tenkoihlová biopsia (FNAB) s dôkazom *Mycobacterium tuberculosis* a PCR testovanie. Liečba je najmä konzervatívna, používajú sa

antituberkulotiká. Chirurgický zákrok je nutný len u pacientok s veľkými bolestivými léziami postihujúcimi celý prsník.

### **Aktinomykóza prsníkov (aktinomykózová mastitída)**

Primárna aktinomykóza prsníka je zriedkavé ochorenie, ktoré vytvára nádorovitú induráciu, ktorá môže imitovať malignitu. Na diagnostiku je potrebná mamografia, ultrasonografia a histopatologické vyšetrenie. Liečba by mala pozostávať z vysokých dávok penicilínu po dobu niekoľkých týždňov (4-12 týždňov) a prípadne z chirurgickej drenáže. Primárna aktinomykóza prsníkov môže byť spôsobená kmeňmi *Actinomyces izraelii*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces turicensis*, *Actinomyces radingae*, *Actinomyces neuii*.

## **5.3 Idiopatická granulomatózna mastitída**

Ide o zriedkavé benígne ochorenie prsníka nejasnej etiológie. Zvyčajne sa vyskytuje u žien vo fertilnom veku, najčastejšie niekoľko mesiacov až rokov po pôrode alebo dojčení, vzácne postihuje postmenopauzálné ženy. Hoci presná príčina nie je známa, v súčasnosti je favorizovaný autoimunitný mechanizmus. Túto teóriu podporuje dobrá odpoveď na liečbu imunosupresívami. Úloha baktérií v patogenéze nie je jasne definovaná. Najčastejšie sa idiopatická granulomatózna mastitída (IGM) dáva do súvislosti s korynobaktériami, najmä lipofilným druhom *Corynebacterium kroppenstedtii*. Svojim morfológickým nálezom môže imitovať karcinóm prsníka.

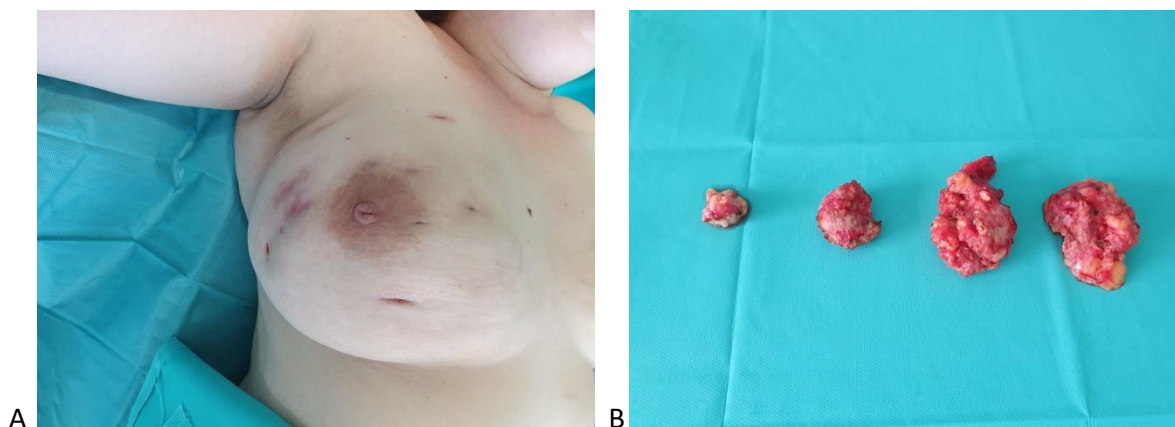
**Klinický obraz:** Najčastejšími klinickými prejavmi IGM sú rapídne rastúce bolestivé masy v prsníku sprevádzané začervenaním kože. Z ďalších prejavov sú typické kožné ulcerácie, retrakcia mami, galaktorea a axilárna lymfadenopatia. Častou komplikáciou IGM sú abscesy s kožnými fistulami a sínusmi.

**Diagnostika:** Diagnóza IGM sa určuje „per exclusionem“ po vylúčení infekčných foriem mastitíd (vrátane tuberkulóznej a mykotickej mastitídy), systémových autoimunitných ochorení a malígnych nádorov. Prínos zobrazovacích vyšetrení je malý, poskytujú len nešpecifický nález. Diagnózu potvrdí až histologické vyšetrenie. Histopatologický nález charakterizujú nekazeifikujúce granulómy v lobuloch mliečnej žľazy. Z buniek sú zastúpené Langhansove viacjadrové obrovské bunky, ako aj zápalové bunky – polymorfonukleárne leukocyty, eozinofily, neutrofily, plazmocyt. Časté sú neutrofilné mikroabscesy.

Pre IGM je typický aseptický zápal, bez dôkazu mikroorganizmov či iných patogénov. Zriedkavý záchyt korynobaktérií môže súvisieť s ich ťažšou kultiváciou. Pri pozitívnej kultivácii korynobaktérií sa odporúča liečba lipofilnými antibiotikami.

**Liečba:** empirická antibiotická liečba sa ukazuje ako neefektívna. U pacientok s nezávažným priebehom je možná aj observácia bez akejkoľvek liečby. U veľkej časti z nich dôjde ku spontánnej regresii. V závažnejších prípadoch pri histologicky dokázanej IGM prichádza do úvahy liečba kortikoidmi, metotrexátom alebo chirurgická liečba (Obr. 12). Chirurgická liečba zahŕňa drenáž abscesov, širokú excíziu s negatívnym resekcijným okrajom, v krajných prípadoch mastektómiu. Nežiaduce následky chirurgickej excízie bývajú nepredvídateľné a môžu byť horšie ako primárna lézia.





Obr. 12 Idiopatická granulomatózna mastitída: A) klinický nález, B) excidované ložiská

## 5.4 Ostatné zápaly v oblasti prsníka

### ***Zápal Montgomeryho žliaz***

Ide o zápal drobných lubrikačných kožných žliazok okolo areoly. Je ľahko diagnostikovateľný. Prejavuje sa bolestivým začervenaním a opuchom žliazok. Zvyčajne nie je potrebná žiadna liečba, pretože spontánne odznie v priebehu niekoľkých dní. Pri dlhšom priebehu postačuje lokálna antiseptická a antiflogistická liečba. Chirurgická liečba nie je indikovaná.

### ***Ateróm prsníka***

Ateróm sa môže vyskytnúť kdekoľvek na koži. Najčastejšie sa vyskytuje v oblastiach s väčším počtom mazových žliaz, teda aj v oblasti prsníka (hlavne periareolárne). Ide o retenčnú cystu mazovej žľazy, ktorá je naplnená hustými tzv. aterómovými belavo-žltými hmotami s nepríjemným zápachom. Príznaky ochorenia závisia od štádia ochorenia. V pokojovom štádiu je ateróm mäkký, guľovitý. V štádiu zápalu je ateróm bolestivý, začervenaný, neskôr môže aj zabscedovať. V niektorých prípadoch môže absces aj spontánne perforovať. V terapii sa uplatňuje chirurgická liečba. V pokojovom štádiu extirpácia celého ložiska, v štádiu zápalu, resp. abscesu, incízia a drenáž spolu s antibiotickou liečbou.

### ***Mondorova choroba***

Mondorova choroba predstavuje zvláštnu formu migrujúcej tromboflebitídy. Prejavuje sa bolestivou induráciou v mieste postihnutej žily. Najčastejšie bývajú postihnuté povrchové žily na prsníku a prednej hrudnej stene. Menej často sa vyskytuje na žilách horných končatín, u mužov na penise. Vznik sa popisuje v súvislosti s traumou, infekciou, chirurgickým výkonom a tiež ako paraneoplastický príznak malígnych nádorov. Väčšinou odznie spontánne, pri bolestiach možno aplikovať lokálne antiflogistiká. Pri pretrvavaní flebitídy je vhodné pátrať po prípadnom nádore.

## 6 MASTODÝNIA A MASTALGIA

Boleť prsníkov patrí medzi najčastejšie problémy súvisiace s prsníkmi. Počas života sa s ňou stretne takmer každá žena. Rozdeľujeme ju na bolesť **cyklickú**, súvisiacu s menštruačným cyklom a **necyklickú** (non-cyklickú) bez vzťahu k menštruácii. Pri cyklickej bolesti sa zvyčajne vyskytuje aj pocit napätia v prsníkoch (**mastodýnia**). Bolesť sa objavuje pred začiatkom menštruácie, kedy pod vplyvom gestagénov v druhej fáze cyklu dochádza k napíňaniu terminálnych duktálno-lobulárnych jednotiek sekrétom a ich presiaknutiu a zväčšeniu, čo vytvára pocit napätia. Počas menštruácie a po jej skončení mastodýnia spontánne ustupuje. Cyklická bolesť sa vyskytuje aj pri nasadení alebo zmene hormonálnej antikoncepcie alebo v klimakteriu. Častejšie sa vyskytuje u žien s fibrocystickou mastopatiou a duktektáziami.

Necyklická bolesť (**mastalgia**) môže byť spôsobená patológiou v prsníku (napr. nádorom), alebo jeho tupým poranením (kontúzia). Bolesti môže spôsobovať aj nevhodná podprsenka, či nadmerná pohyblivosť väčších prs pri pravidelnej fyzickej aktivite. Oveľa častejšie ju však spôsobujú príčiny mimo prsnej žľazy. Najčastejšie ide o muskuloskeletálne problémy krčnej a hrudnej chrbtice, pleuritídu, ezofagitídu, pásový opar (herpes zoster), stenokardie a pod.

V diagnostike treba v prvom rade rozlíšiť cyklickú bolesť od necyklickej. Následne treba doplniť klinické a zobrazovacie vyšetrenia prsníka, podľa potreby aj extramamárných oblastí (RTG chrbtice, RTG pľúc, gastrofibroskopia, EKG a pod.). V liečbe sa uplatňuje zmena životného štýlu (obmedzenie fajčenia, kofeínu, pohybová aktivita), prípadne nesteroidné antiflogistiká. Kauzálne liečime nádory prsníka a extramamárne príčiny.

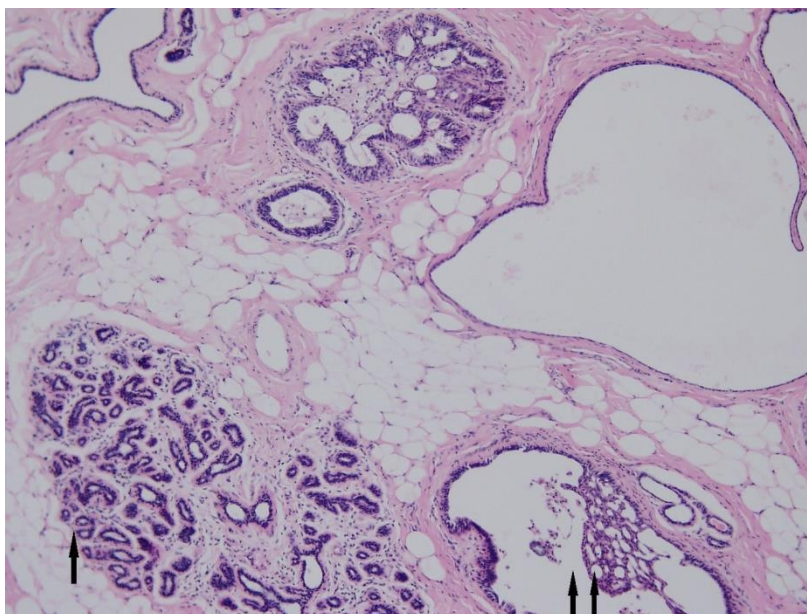
## 7 NENÁDOROVÉ CHOROBY

### 7.1 Fibrocystická choroba

Synonymom fibrocystickej choroby je aj **mammárna dysplázia** (benígna dysplázia, fibroadenosis cystica). Ide o benígne ochorenie prsníka, často bilaterálne, pri ktorom vzniká zmena štruktúry mliečnej žľazy v dôsledku pôsobenia pohlavných hormónov, hlavne nadmernou aktivitou estrogénu. Dochádza k nadmernému nárastu väzivovej zložky strómy s jazvením a sklerotizáciou. Zaniká žľazový parenchým a vytvárajú sa cysty rôznych veľkostí. Klinicky vytvára pomerne výrazný palpačný nález na prsníku. Vyskytuje sa asi u tretiny dospelých žien najčastejšie v 20.- 45. roku života. Po menopauze dochádza ku spontánnemu zlepšeniu. Samotná fibrocystická choroba nie je prekancerózou a nezvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka. Často sú však súčasťou fibrocytickej choroby aj proliferatívne zmeny, ktoré mierne zvyšujú riziko vzniku zhubných nádorov.

V diagnostike dominuje ultrazvukové vyšetrenie prsníkov, pri ženách po 40. roku mamografia. Pri pochybnostiach možno doplniť magnetickú rezonanciu, alebo biopsiu. V prípade vylúčenia malígnych nádorov sa postupuje konzervatívne, stav sa pravidelne kontroluje ultrazvukom (raz ročne). Chirurgická liečba je indikovaná len pri výraznom morfológickom náleze, ktorý spôsobuje bolesti, prípadne kozmetické zmeny.





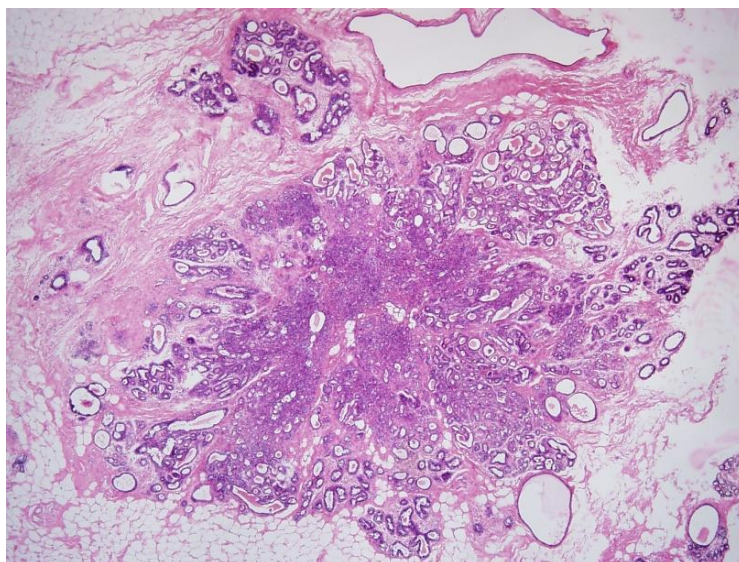
Obr. 13 Fibrocystická choroba (farbenie HE, zväčšenie 100x): Hyperplastická duktálno-lobulárna jednotka (vľavo dole, ↑) a cysticky dilatované dukty s atrofovanou vnútornou vrstvou epitelií. Miestami aj typická duktálna hyperplázia epitelií (duktus vpravo dole, ↑↑), v okolí duktov ľahké zmnoženie väziva

## 7.2 Adenóza

Adenóza je lobulocentrická proliferácia žľazy (najčastejšie duktov) pôvodnej duktolobulárnej jednotky pri zachovaní pôvodnej vrstvy myoepitelií. Pri proliferácii zostávajú zachované obe vrstvy buniek a bazálna membrána. Ide o častú léziu zistenú náhodne pri mikroskopickom vyšetrení vzoriek prsníka odobratých z inej indikácie. Väčšina adenózných lézií je malá, a preto klinicky nemá. Iba zriedkavo vytvára hmatné tuhé uzly s distorziou architektúry žľazy - tzv. nodózna adenóza (**adenosis tumor**), v ktorých bývajú prítomné mikrokalcifikáty, čo môže pri mamografickom vyšetrení imitovať karcinóm prsníka. Pri histologickom vyšetrení je na odlíšenie od karcinómu často nutný dôkaz myoepitelií pomocou imunohistochemie.

Existuje viacero histologických podtypov adenózy („blunt duct“ adenóza, tubulárna, apokrinná, adenomyoepiteliálna, mikroglandulárna, sklerotizujúca adenóza), pričom posledná z menovaných klinicky aj histologicky najviac imituje karcinóm prsníka.

**Sklerotizujúca adenóza** je charakterizovaná tubulárnou proliferáciou terminálnych vývodov s relatívnym nárastom acinárnych jednotiek v terminálnych duktálno-lobulárnych jednotkách s objemnou fibróznou strómou. Môže sa vyskytnúť v každom veku, avšak najčastejšie v tretej a štvrtjej dekáde. Doteraz neboli identifikované žiadne faktory, ktoré by etiologicky súviseli so vznikom sklerotizujúcej adenózy. Keďže ide o proliferatívnu léziu, riziko vzniku karcinómu prsníka je 1,5-2 krát vyššie ako v bežnej populácii. Diagnóza samotnej sklerotizujúcej adenózy nie je indikáciou na chirurgickú excíziu. Tá je na zváženie pri súčasnej prítomnosti atypickej epiteliálnej proliferácie, alebo iných morfológických podtypov adenózy (tubulárna, mikroglandulárna, adenomyoepiteliálna).



Obr. 14 Sklerotizujúca adenóza (farbenie HE, zväčšenie 40x): Lokalizovaná proliferácia drobných, deformovaných dutkov s minimálne vyznačeným lumen a zachovanou vrstvou myoepitelií. Radiálne šírenie dutkov na perifériu, sprevádzané interduktálnym zmnožením väziva, pripomína vzhľad jazvy

### 7.3 Cysty prsníka

Ide o veľmi časté ochorenie ženských prsníkov, postihujúce približne jednu tretinu žien vo veku 30-50 rokov, po menopauze často regredujú. Obsahom cysty býva najčastejšie tekutina, menej často býva intracysticky prítomná aj solídna zložka ako papilóm, resp. papilokarcinóm.

Tvorba cýst je výsledkom nepravideľnej involúcie v dôsledku predčasného vymiznutia funkčnej lobulárnej strómy, čím vznikajú **mikrocysty** (veľkosť 1-2 mm), resp. obturáciou terminálnych dutkov pri pokračujúcej sekrécii epitelu so vznikom **makrocýst** (veľkosť 1-6 cm). Často sa vyskytuje viacero cýst v jednom, prípadne v oboch prsníkoch. Klinicky sa okrem hmatných elastických útvarov môže objaviť aj výtok z bradavky, ktorý môže byť číry, žltý, slamovo sfarbený alebo tmavohnedý.

Mikrocysty aj makrocysty sú lobulárneho pôvodu. Mikrocysty sú vystlané aktívnym sekréčnym apokrinným epitelom. Makrocysty vznikajú z mikrocýst obturáciou duktulov drénujúcich lobulus epitelovou hyperpláziou s následnou väzivovou obliteráciou lúmenu a involučnou fibrózou okolo duktulu. Mikrocysty bývajú asymptomatické, len zriedkavo spôsobujú bolesti. Makrocysty sú dvojakého druhu: s apokrinnou epitelovou výstelkou, tzv. **sekrečné cysty** a so sploštenou, metabolicky neaktívnou, či dokonca chýbajúcou epitelovou výstelkou - tzv. **transudatívne cysty**. Sekrečné cysty produkujú viaceré bioaktívne látky, ktoré sa v nich akumulujú (proteíny, cholesterol). Rovnako obsahujú vysoký obsah kálie. Tekutina je svojim zložením podobná intracelulárnej tekutine a býva jemne zeleno sfarbená. Steny transudatívnych cýst fungujú ako pasívna membrána. Tekutina obsahuje nízke hodnoty kálie a je podobná plazme so slamovožltou farbou.

Pri intracystickej proliferácii je najčastejším nálezom **papilóm** (tzv. papilárna cysta). Punktát býva sangvinolentný a mal by byť vždy zaslaný na cytologické vyšetrenie. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť aj papilokarcinóm.

Malé asymptomatické mikrocysty nevyžadujú žiadnu liečbu. Veľké makrocysty sa najčastejšie riešia punkciou a aspiráciou pod sonografickou kontrolou, často opakovane. Aspirovaný

obsah by mal byť cytologicky vyšetrený, hlavne ak ide o prvú punkciu, resp. ak je obsah hemoragický. Pri abnormálnom cytologickom náleze v aspiráte, resp. pri cystách s intracystickou proliferáciou je nutné danú cystu chirurgicky extirpovať s bezpečnostným lemom a histologicky vyšetriť.



Obr. 15 Cysta prsníka: A) USG nález; B) histologický nález (farbenie HE, zväčšenie 40x): Stena solitárnej cysty prsníka tvorenej fibróznou strómou s chronickým zápalom a reziduami dilatovaných prsníkových duktov so stagnáciou sekréty (↑). V strede steny reziduá prevažne denudovaných epitélií pôvodne vystielajúcich lumen cysty (↑↑)

## 7.4 Sekrečná choroba

Okrem obdobia laktácie, kedy je sekrécia mlieka z prsníkov prirodzená, sa môže vyskytovať aj výtok rôzneho iného obsahu bez súvisu s dojčením. Môže vznikáť spontánne, alebo po zatlačení na oblasť prsníka alebo areolomamillárny komplex. Výtok môže byť bilaterálny alebo jednostranný, biely, smotanovitý, zahustený, alebo vodnatý, žltý, šedý, zelený, niekedy aj krvavý. Zvyčajne ide o benígne lézie, avšak hemoragický obsah môže signalizovať aj premalígne, resp. malígne ochorenie.

Medzi najčastejšie príčiny sekrečnej choroby patria rozšírené dukty - **duktektázie** a patologické **intraduktálne lézie**, menej často môže ísť o anomálnu produkciu mlieka (**galaktoreu**) pri nadprodukcii prolaktínu (napr. nádory hypofýzy), resp. ako nežiaduci účinok niektorých liekov (metyldopa, opioidy, antipsychotiká, inhibítory spätného vychytávania serotonínu). Dilatácia duktov môže vzniknúť viacerými mechanizmami:

- hormonálne podmieneným ochabnutím steny duktov pod vplyvom progesterónu,
- obštrukciou vývodov skvamóznou metapláziou epitelu,
- autoimunitným procesom, ktorý zapríčiňuje periduktálnu inflamáciu a oslabenie steny mliekovodov,
- periduktálnou involúciou a spomalením absorpcie duktálneho sekrétu.

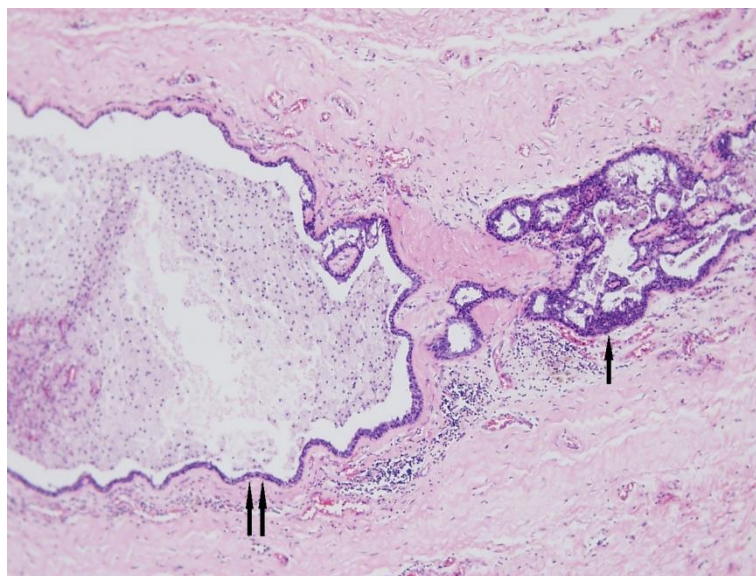
Medzi najčastejšie patologické intraduktálne lézie patrí **intraduktálny papilóm** (viď samostatná kapitola o papilóme). Menej často sa vyskytujú epitelové hyperplázie, DCIS či invazívny karcinóm. Papilóm je charakteristický fragilnou stenou, ktorá aj pri minimálnom kontakte spôsobuje krvácanie. Aj preto krvavý výtok sprevádza najčastejšie práve toto ochorenie.

**Diagnostika:** V diagnostike sa uplatňuje klinické a zobrazovacie vyšetrenie (USG, mamografia, prípadne MRI). Pri sprievodnom zápale je vhodné doplniť aj bakteriologické vyšetrenie sekrétu. Pri ložiskovom náleze je vhodné doplniť biopsiu a následne ložisko extirpovať. Rozsah duktektázií, či prípadnú intraduktálnu léziu (výpadok kontrastnej náplne) môže posúdiť **duktografia**, ktorej realizácia je však technicky pomerne náročná a nie všetky pracoviská toto vyšetrenie realizujú.

**Liečba:** Pri nekrvavej sekrécii z jedného mliekovodu predpokladáme intraduktálnu léziu, a preto indikujeme operačný výkon - odstránenie, resp. prerušenie patologicky secernujúceho ductu z periareolárneho rezu - **mikrodochektómiu**. Pri sekrécii z viacerých duktov, resp. pri obojstrannej sekrečnej chorobe ide najčastejšie o benígny stav, pri ktorom postupujeme konzervatívne. Ak je však výtok častý a svojou intenzitou ženu obťažuje, možno pristúpiť aj k operačnej liečbe. Princípom je odstránenie, resp. podviazanie (ligácia) všetkých duktov pod bradavkou - **dochektómia**. Po tomto výkone už nie je možná laktácia, s čím musí byť žena pred operáciou oboznámená. Pri krvavej sekrécii je vždy indikovaná chirurgická liečba podľa rozsahu postihnutia (odstránenie jedného, resp. všetkých duktov).

Galaktorea si vyžaduje úpravu, resp. vynechanie liečby zodpovednej za tento nežiaduci účinok. Pri nadmerných hodnotách prolaktínu liečbu riadi endokrinológ, pri potvrdení nádoru hypofýzy je pacientka indikovaná na neurochirurgický zákrok.



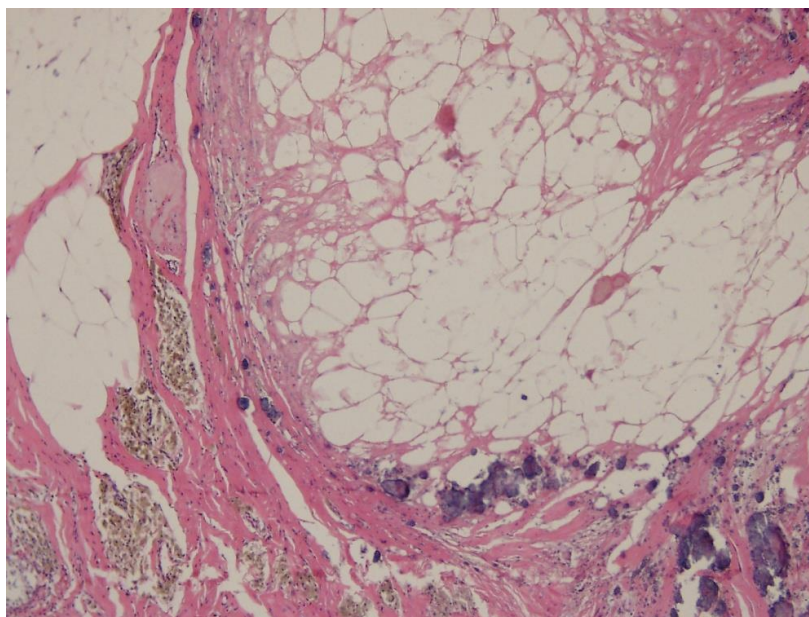


Obr. 16 Duktektázia (farbenie HE, zväčšenie 40x): Rozšírený duktus (vpravo, ↑) prechádza do duktektázie (vľavo, ↑↑) s miernou atrofiou výstelky. Lumen lézie je vyplnený zmesou sekrétu a penovitých makrofágov, v okolí duktektázie je chronický zápal sprevádzaný zmnožením väziva

## 7.5 Tuková nekróza

Značná časť objemu prs je tvorená tukovým tkanivom. Pri poškodení tohto tkaniva traumou (napr. bezpečnostné pásy v aute), chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou môže dôjsť k tukovej nekróze, pri ktorej sa uvoľní tuk z buniek. V okolí dochádza ku tvorbe jazvy, kalcifikátov a granulačného tkaniva, čo klinicky a dokonca mamograficky môže imitovať karcinóm. V prsníku je hmatná rôzne veľká rezistencia, nezriedka sú prítomné aj zmeny na koži v podobe vtiahnutia kože alebo miernej inflamácie. Ak sa uvoľnený tuk neabsorbuje, vzniká tzv. **olejová cysta** (z pohľadu histopatológie je to však pseudocysta, keďže ide o dutinu bez vlastnej výstelky).

V diagnostike pátrame po anamnéze predchádzajúcich poranení a operácií v oblasti prsníka. Zo zobrazovacích vyšetrení sa využívajú mamografia a USG. Pri podozrení na malígne ochorenie je nutné doplniť biopsiu, resp. chirurgickú extirpáciu ložiska.



Obr. 17 Tuková nekróza (farbenie HE, zväčšenie 200x): Nekrotické tukové spojivo (adipocyty so stratou farbiteľnosti jadier) na okraji s bazofilnými depozitmi kalciových solí. V okolí lézie zhľuky makrofágov a siderofágov (žltohnedé bunky)

## 7.6 Radiálna jazva

Radiálna jazva je benígna prsníková lézia s jasne definovaným rádiologickým a patologickým obrazom (jazve podobné tkanivo). Priemerný vek výskytu je 40 – 60 rokov a priemerná veľkosť lézie 4,0 – 26 mm ( $\approx$  11 mm). Všeobecne platí, že termín **radiálna jazva** sa používa pre lézie **menšie ako 1 cm** a termín **komplexná sklerotizujúca lézia** pre lézie **väčšie ako 1 cm**. Presná patogenéza vzniku nie je známa. Predpokladá sa, že vzniká ako výsledok nepoznaného poranenia, ktoré vedie k fibróze a retrakcii okolitého parenchýmu – hviezdicovitej konfigurácii, alebo súvisí s chronickým zápalovým procesom, pri ktorom vznikajú duktektázie a obliterácie duktov. Lézie môžu byť multifokálne aj bilaterálne. Radiálna jazva býva často asociovaná s atypickou hyperpláziou (duktálnou alebo lobulárnou) a in situ alebo invazívnym karcinómom.

Zobrazovacie vyšetrenia, vrátane MRI, často neprinesú spoľahlivý diagnostický obraz. Svojim spikuloidným tvarom radiálna jazva imituje karcinóm, dokonca aj v niektorých bioptických vyšetreniach. Vzhľadom na skutočnosť, že až 95% všetkých spikuloidných lézií je tvorených malígnym tumorom, každá takáto lézia by mala byť chirurgicky excidovaná. Viaceré štúdie potvrdili, že radiálna jazva je skôr samostatný rizikový faktor pre vznik karcinómu (hlavne pre súčasný častý výskyt atypickej hyperplázie) ako jeho priamy prekursor.

## 8. GYNEKOMASTIA

Gynekomastia je benígna difúzna alebo fokálna proliferácia strómy a duktálneho systému mužského prsníka (Obr. 18 A). Môže byť obojstranná alebo jednostranná. Klinicky sa prejavuje ako palpačná rezistencia retroareolárne, často bolestivá na dotyk. Fyziologicky sa vyskytuje

u novorodencov a počas puberty, kedy dochádza ku dysbalancii androgénov a estrogénov. Ide o dočasné stavy, ktoré sa upravujú spontánne. U dospelých mužov, hlavne po 26. roku života, ide zvyčajne o patológiu. Rozlišujeme **florídnu** (aktívnu) a **fibróznu** gynekomastiu. Od gynekomastie je nutné odlíšiť **pseudogynekomastiu** (Obr. 18 B), ktorá predstavuje hypertrofiu tukového tkaniva prsníka bez zmien strómy a duktov. Ide o typický nález u obéznych pacientov. Niekedy sa u týchto pacientov nachádzajú na koži prsníkov aj strie.

Väčšina prípadov gynekomastie vzniká na podklade abnormálneho **pomeru androgén-estrogén**. Taktiež môže byť spôsobená nadmerným príjmom exogénnych estrogénov (napr. fytoestrogény v potrave), liekmi (anabolické steroidy, antiandrogény pri liečbe karcinómu prostaty, spironolaktón), zvýšenou endogénnou produkciou estrogénu (tumory semeníkov, nadobličiek, zvýšená aromatizácia androgénov), cirhózou pečene, renálnym zlyhávaním, hypertyroidizmom a vysokým vekom. Často sa vyskytuje aj pri Klinefelterovom syndróme (47, XXY).

**Diagnostika:** klinické vyšetrenie by malo zahŕňať okrem prsníkov a axíl aj vyšetrenie semeníkov a brucha (zväčšenie pečene, caput medusae, ascites). Zo zobrazovacích metód sa najčastejšie používa ultrasonografia. Pri podozrení na karcinóm prsníka a pri výraznejšie zväčšených prsiach možno doplniť aj mamografiu. Diagnózu potvrdí core-cut biopsia. Okrem zmienených vyšetrení je nutné doplniť aj urologické a endokrinologické vyšetrenie.

**Liečba:** Gynekomastia nezvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka. Väčšina prípadov spontánne regreduje do 2 rokov, preto zvyčajne nevyžaduje chirurgickú liečbu. Tá je indikovaná pri bolestivých formách, výraznom zväčšení prsníkov a z kozmetických dôvodov. Chirurgická liečba spočíva v odstránení proliferovaného tkaniva subareolárne. Rez volíme periareolárne. Pri výrazných prsníkoch je niekedy nutná aj kozmetická korekcia prebytočnej kože. V konzervatívnej liečbe sa uplatňujú inhibítory aromatáz, antiestrogény, terapia androgénmi. Hormonálna liečba je efektívna hlavne pri florídnej forme. Liečba pseudogynekomastie nie je nutná. Môže ju ovplyvniť celková redukcia hmotnosti, resp. liposukcia.



Obr. 18 Gynekomastia ľavého prsníka (A); bilaterálna pseudogynekomastia (B)

## 9 BENÍGNE NÁDORY PRSNÍKOV

### 9.1 Papilóm

Benígne papilárne lézie (**intraduktálne papilómy**) sú tvorené jemnými vaskularizovanými stromálnymi papilami s tenkou, fibrovaskulárnou strómou, ktoré sú obklopené dvoma radmi buniek - luminálnymi epitelovými bunkami a myoepiteliálnymi bunkami. Neoplázia s takýmto usporiadaním sú čisto benígne, avšak môže sa v nich vyskytnúť aj atypická duktálna hyperplázia (tzv. **papilóm s atypiami**), prípadne fokálne aj strata myoepitelií, kedy hovoríme o vzniku **duktálneho karcinómu in situ (DCIS) v teréne benígneho papilómu**. Obe tieto lézie patria medzi prekursorov invazívneho karcinómu prsníka.

Väčšina papilárnych lézií sa nachádza vo veľkých vývodoch a sú zvyčajne makroskopicky zreteľné (tzv. **centrálne papilómy**). Majú tendenciu byť rozťahnuté a cystické, s hrubou fibróznou stenou. Papilóm sa môže vyskytovať aj v cyste (**intracystický papilóm**), prípadne na periférii ako mnohopočetný, drobný **periférny papilóm**, ktorý je diagnostikovaný len histologicky. Všetky benígne intraduktálne papilárne neoplázie majú neporušenú vrstvu myoepitelií, ktorá je histopatologickým kritériom benignity. Pokiaľ je prítomná papilárna lézia bez myoepitelií, môže ísť o opúzdrený papilárny karcinóm, solídne-papilárny karcinóm („in-situ“ resp. invazívny) a invazívny papilárny karcinóm.

Intraduktálny papilóm sa vyskytuje ako solitárny tumor lokalizovaný v subareolárnej oblasti, v sinus lactiferus, v ductus lactiferus ako aj v malých duktuloch. Ide spravidla o nádor veľkosti niekoľko mm až niekoľko cm (niekedy aj viac ako 5 cm). Nachádza sa v rozšírenom dukte, ktorý rastom vyplní na úseku 1 a viac cm. V zriedkavých prípadoch môže prolabovať cez duktus v bradavke von z prsníka. Býva stopkatý, na povrchu s útvarmi podobnými strapcu hrozna. Pri väčších léziách sa môže vyskytovať torkvácia s následnou nekrózou, prípadne hemorágia.

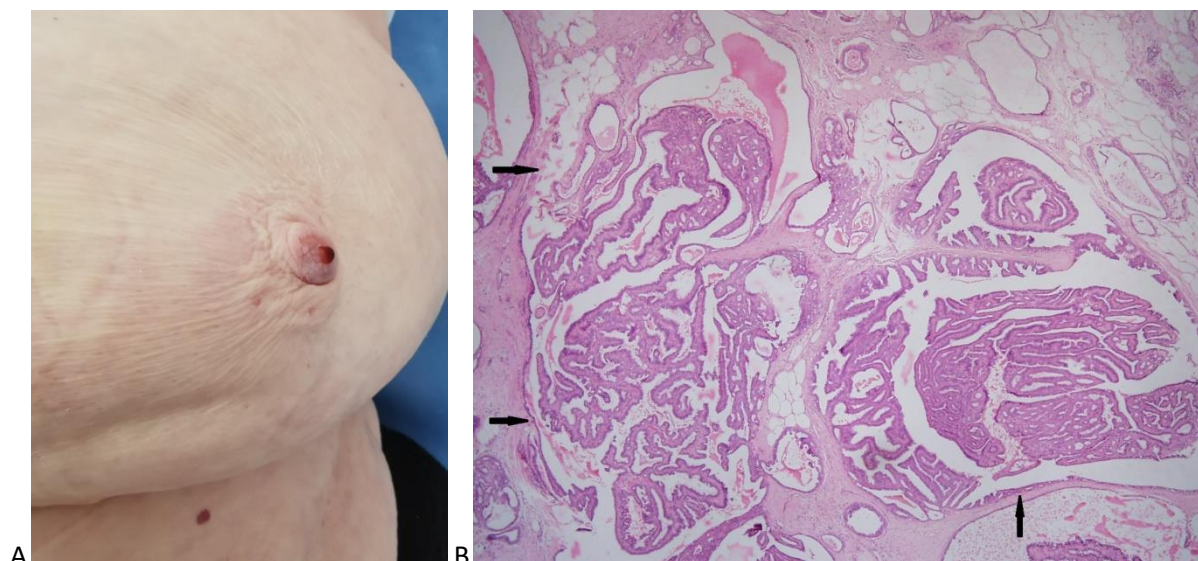
**Klinický obraz:** Papilómy sú často asymptomatické. Centrálne intraduktálne papilómy sa najčastejšie manifestuje unilaterálnou serosangvinolentnou sekréciou z bradavky (Obr. 19A), menej často ako hmatný tumor.

**Diagnostika:** Pri sekrécii z bradavky je metódou voľby cytologické vyšetrenie, pri ktorom je možné zachytiť zhluky papilárnych buniek obsahujúcich myoepiteliu a epiteliálne bunky. Odlíšenie od papilárneho karcinómu však môže byť problematické. Pri intracystickom papilóme býva pri aspirácii obsahu cysty prítomný hemoragický obsah. Pri mamografii nachádzame ohraničenú retroareolárnu masu benígneho charakteru, prípadne solitárny dilatovaný duktus. Malé papilómy na mamografii zvyčajne nevidno. Ultrasonografia odhalí hypoechogénny nodulus alebo cystickú léziu s intracystickou proliferáciou. V diagnostike možno využiť aj MR. Pomerne výťažným, avšak technicky náročným, vyšetrením je **duktografia** (galaktografia), kde nachádzame ostro kontúrovanú náplň v dilatovanom dukte alebo chýbanie periférneho vetvenia. Na špecializovaných pracoviskách je možné zrealizovať aj **duktoskopiu**, ktorá umožní priamy odber vzorky z mliekovodu.

**Liečba:** Benígny centrálne papilóm bez atypických zmien zvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka 2-násobne oproti bežnej populácii. Pri periférnom papilóme je toto riziko až 3-násobné. Pri atypických papilómoch riziko vzniku karcinómu vzrástá 5 až 7,5-násobne (pozri aj kapitolu 11 Prekursorov karcinómu prsníka). Pri jednej intraduktálnej lézii je indikovaná chirurgická liečba s odstránením postihnutého duktu (**mikrodochektómia**). Pri postihnutí viacerých duktov sa odstránia všetky dukty



s resekciou príľahlej subareolárnej časti žľazy (**dochektómia**). Pri intracystickom papilóme sa robí excízia celej cysty s bezpečnostným lemom.



Obr. 19 Intraduktálny papilóm: A) sangvinolentná sekrécia z bradavky, B) histologický obraz (farbenie HE, zväčšenie 40x): Cysticky dilatované dukty (↑), vyplnené proliferáciou bohato vetvených, tenkých, miestami splývajúcich papíl s minimálnym množstvom fibrovaskulárnej strómy. Vrstva myoepiteliálnych buniek je zachovaná v papilách aj na periférii cysticky zmenených duktov (pri tomto zväčšení ich však nemožno pozorovať)

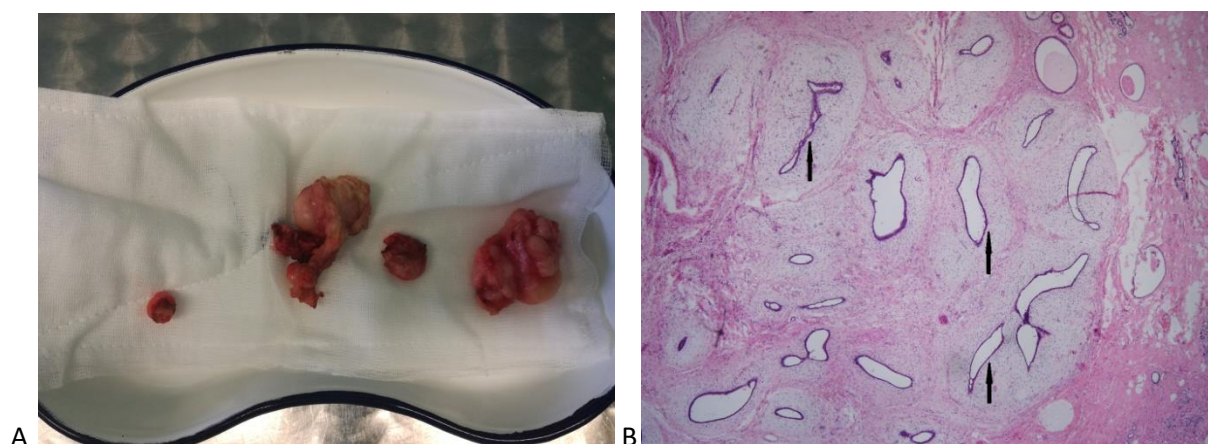
## 9.2 Fibroadenóm

Ide o ohraničený, benígny fibroepitelový tumor terminálnej duktálno-lobulárnej jednotky s proliferáciou epiteliálnej aj stromálnej komponenty. Môže sa vyskytovať v celom prsníku, môže byť multifokálny a bilaterálny. Fibroadenómy (FA) sú hormón-senzitívne, a preto sa len výnimočne môžu vyskytnúť pred menarché. Najčastejšie sa vyskytujú u mladých žien do 35 rokov, juvenilný fibroadenóm sa vyskytuje u adolescentiek. Pomerne rýchlo sa môžu FA zväčšovať počas gravidity. Počas menopauzy dochádza často ku spontánnej involúcii. Makroskopicky ide o solídny, ovoidný a dobre ohraničený tumor, zvyčajne do 3 cm, elastický, na reze sivobiely. Histologicky rozlišujeme dva rôzne rastové vzory: **perikanalikulárny** so stromálnymi bunkami rastúcimi okolo otvorených vývodov po obvode a **intrakanalikulárny fibroadenóm**, kde zmnožená subepitelová stróma deformuje lúmen duktulov na štrbinovité útvary. V oboch prípadoch dukty obkolesuje svetlejšia lobulárna stróma. Okrem uvedených hlavných rastových vzorov poznáme aj podtypy fibroadenómov: juvenilný FA, myxoidný FA, komplexný FA, FA so sklerotizujúcou adenózou resp. „phyloides“ črtami.

**Klinický obraz:** Fibroadenómy sa zvyčajne manifestujú ako nebolestivé, solitárne, pevné, pomaly rastúce, dobre ohraničené noduly do 3 cm. Zriedkavo sa symptomatické FA vyskytujú u starších postmenopauzálnych žien. Veľké, tzv. **giant**, fibroadenómy (viac ako 5 cm) sú zriedkavé. Vyskytujú sa hlavne u adolescentných dievčat a môžu viesť ku kozmetickým nerovnostiam. Fibroadenómy sa môžu vyskytnúť aj u mužov s gynekomastiou. **Juvenilný fibroadenóm** sa vyskytuje u adolescentov a je charakteristický svojou veľkosťou a rýchlym rastom.

**Diagnostika:** Klinický obraz a ultrazvukové vyšetrenie predstavujú zvyčajne spoľahlivú metódu na stanovenie diagnózy. V ultrazvukovom obraze sa zobrazuje hypoechogénne ložisko, ostro ohraničené, s homogénnou vnútornou echogenitou, bez dorzálneho tieňa. Jeho transverzálny priemer je väčší ako longitudinálny (pri karcinóme je to zvyčajne naopak). Pri novozistenej lézii je však vhodné doplniť aj biopsiu na potvrdenie diagnózy (zvlášť pri konzervatívnom postupe). Pri viacpočetných léziách rovnakého typu bioptujeme zvyčajne najväčšiu z nich.

**Liečba:** Malé a viacpočetné fibroadenómy sa môžu len sledovať. Vhodné je vysadenie hormonálnej antikoncepcie a pravidelné ultrazvukové vyšetrenie (á 6 mesiacov, resp. 1x ročne). Pri stacionárnom náleze pokračujeme konzervatívne. Pri väčších FA, giant FA, resp. pri progresívnom raste je indikovaná chirurgická extirpácia. Aj po odstránení veľkých FA nie je zvyčajne nutná korekcia prsníka ani kože. Žľaza sa po odstránení nádoru rýchlo rozvinie a dutina po extirpovanom tumore zanikne. Po úplnom odstránení fibroadenómu nedochádza ku rekurencii, avšak nový FA sa môže vytvoriť v blízkosti pôvodného tumoru.



Obr. 20 Fibroadenóm: A) extirpované FA, B) histologický obraz (farbenie HE, zväčšenie 40x): Dobre ohraničený, neopúzdrený nádor tvorený mierne dilatovanými duktami (↑), obkolesenými sprievodnou proliferáciou svetlej, bohato celulárnej strómy (tzv. perikanalikulárny rastový vzor), ktorá miestami deformuje a stláča lumen duktov

### 9.3 Hamartóm

Hamartóm je dobre ohraničená, opuzdrená masa, ktorá nie je zapojená do štruktúry žľazovej strómy prsníka. Býva oválny a dosahuje veľkosť až do 20 cm. Na reze môžu byť v centre štruktúry normálneho tkaniva prsnej žľazy, ktoré sú zatláčané najčastejšie tukovým tkanivom. Môže sa vyskytovať v ktorejkoľvek časti prsníka. Predstavuje menej ako 5% všetkých benígnych tumorov prsníka. Vyskytuje sa u žien hlavne v piatej dekáde života (33,5-66,5 roka). Hamartóm sa vyskytuje zvyčajne sporadicky. Etiológia je neznáma, aj keď sa predpokladá vplyv hormónov.

**Klinický obraz:** Hamartómy sa klinicky prejavujú ako mäkké, hmatné masy v prsníku, prípadne býva asymptomatický.

**Diagnostika:** Na mamografickom vyšetrení býva ohraničená masa s vnútornou heterogénnou denzitou. Pri histologickom vyšetrení tumoru nachádzame intralobulárnu fibrózu, lobuly majú atrofický vzhľad. V prípade prítomnosti objemného tukového tkaniva okolo normálnych duktov

a lobulov sa hamartóm nazýva **adenolipóm** (Obr. 21), pri výraznej zložke hladkého svalstva **myoidný hamartóm**.

**Liečba:** Chirurgická extirpácia je základnou liečbou. Pri veľkých hamartómoch je niekedy nutná kozmetická korekcia kože po extirpácii. Len zriedkavo dochádza ku recidíve, pravdepodobne pri nekompletnom odstránení pôvodnej lézie.



Obr. 21 Hamartóm prsníka s prevahou tukového tkaniva - adenolipóm (veľkosť preparátu 17 cm)

## 9.4 Mezenchymálne tumory

Ide o širokú skupinu nádorov. Ich výskyt varíruje od častých (lipómy) až po raritné (napr. vretenobunkový hemangióm). Okrem uvedených nádorov sem patrí aj angiomatóza, nodulárna fascitída, myofibroblastóm, schwannóm, neurofibróm, granulózobunkový nádor (granular cell tumor), leiomyóm, angiolipóm, pseudoangiomatózna stromálna hyperplázia. Väčšina benígnych mezenchymálnych nádorov rastie spontánne, bez bližších poznatkov o patogenéze. Klinicky sa prejavujú zvyčajne ako nebolestivá rezistencia. Veľkosť varíruje podľa typu nádoru, najčastejšie však majú tumory priemer do 5 cm. V diagnostike sa uplatňujú zobrazovacie vyšetrenia a biopsia. Terapiou je zvyčajne chirurgické odstránenie.

### 9.4.1 Lipóm

Lipóm je benígny, dobre ohraničený tumor zo zrelého tukového tkaniva bez bunkových atypií. Zvyčajne má veľkosť 2-3 cm, raritne môže dosahovať veľkosť aj viac ako 10 cm. Môže sa vyskytovať kdekoľvek v prsníku v mieste kde je tukové tkanivo. Malé lipómy bývajú nehmatné a sú diagnostikované väčšinou náhodne pri zobrazovacích vyšetreniach prsníka. Väčšie lipómy sú hmatné ako guľovité alebo oválne útvary, ktoré sú pohyblivé oproti fascii. V diagnostike sa uplatňuje hlavne ultrasonografia, prípadne MRI. Mamografia má menšiu výpovednú hodnotu, hlavne pri involučnom prsníku s prevahou tukového tkaniva. Malé lipómy sa môžu sledovať, väčšie sa chirurgicky odstraňujú.



#### 9.4.2 Fibróm

Fibrómy sú kožné nádory, ktoré sa vyskytujú hlavne na krku, v axilách, inguinách, na plochách pod prsníkmi a na trupe. Z histologického hľadiska nejde o pravý nádor, ale len o pseudotumoróznú léziu tvorenú polypoidnou deformáciou povrchovej epidermis a dermis. Môžu sa vyskytnúť aj na prsníku, vrátane areolomamilárneho komplexu. Špecifickou formou je **mäkký fibróm** bradavky (Obr. 22). Býva stopkatý, pigmentovaný podobne ako areola a bradavka, povrch býva hladký alebo nariasený. Veľkosť lézie môže kolísať od niekoľkých milimetrov až k centimetrovým rozmerom. Býva solitárny alebo mnohopočetný. Liečba je jednoduchá a spočíva v jednoduchej excízii fibrómu, často bez nutnosti sutúry kože.



Obr. 22 Mäkký fibróm ľavej bradavky

## 10 FYLOIDNÉ NÁDORY

Napriek tomu, že ide o fibroepitelový tumor, ktorý je podobný fibroadenómu, uvádzame ho pre jeho jedinečnosť samostatne. Fyloidné nádory (*phylloides tumor*) majú proliferovanú strómu s atypiami, čo spôsobuje ich rýchlejšiu rast. Najčastejšie sa vyskytujú ako **benígne** (Obr. 23), menej často ako **borderline** (s neistým biologickým správaním) a **malígne** (starší názov *cystosarcoma phyllodes* sa už neodporúča používať). Môžu sa nachádzať v ktorejkoľvek časti prsníka, vrátane bradavky a ektopického prsníkového tkaniva. Predstavujú približne 1% všetkých primárnych nádorov prsníka. Vznikajú pravdepodobne de novo a nie z preexistujúceho fibroadenómu. Fyloidné nádory pomerne často recidivujú. Hoci makroskopicky sa javia ako dobre ohraničené, histologicky sa ložiskovito zisťuje invázia do pseudokapsuly, čo je komprimované okolité tkanivo žľazy. Recidívy do 2-3 rokov od diagnózy sa zisťujú u 21% pacientov.

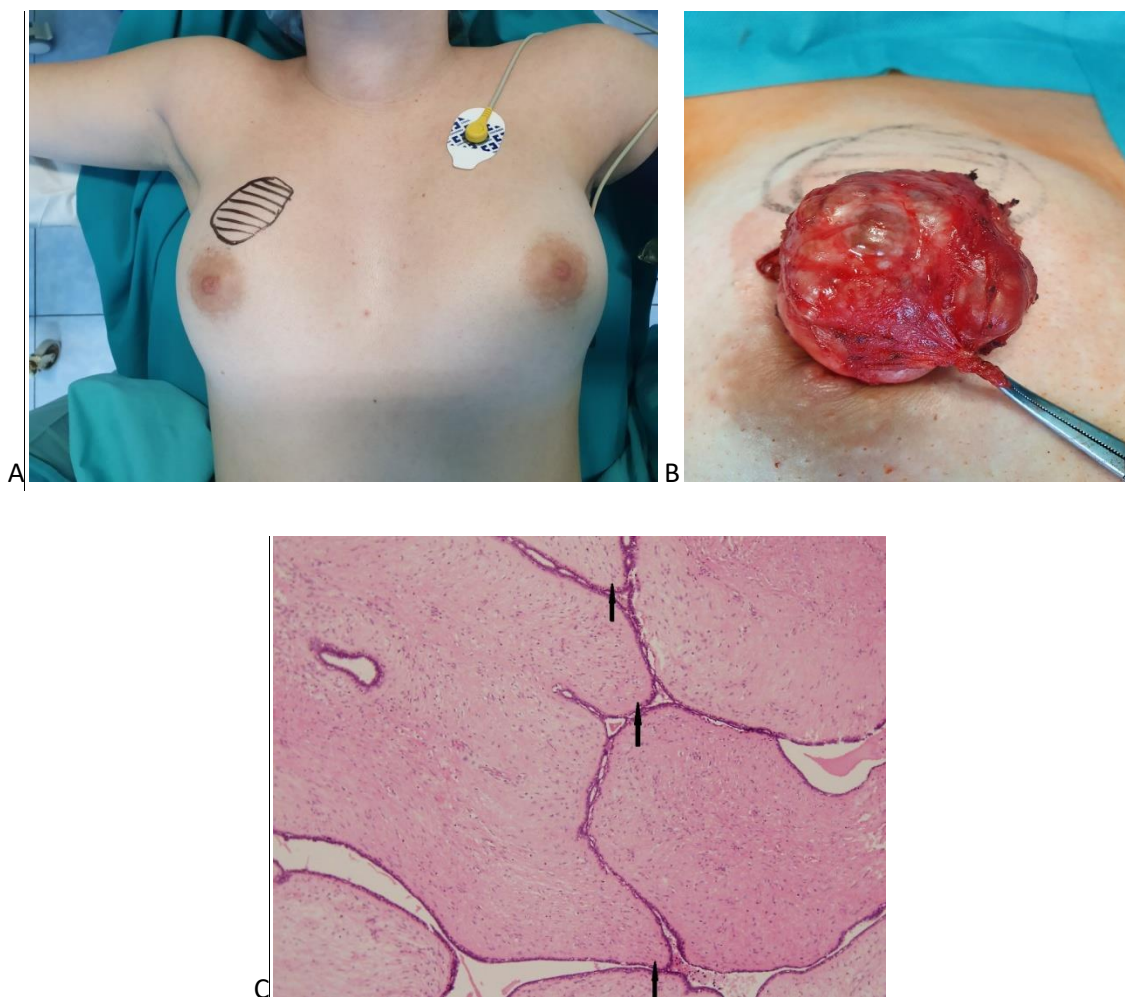
Vyskytujú sa predominantne u starších žien (40-50 ročné), zvyčajne o 15-20 rokov neskôr ako je priemerný vek výskytu fibroadenómov. Malígny fyloidný tumor sa vyvíja priemerne 2-5 rokov neskôr ako benígny typ. Najčastejšie sa vyskytujú v hispánskej populácii v Latinskej Amerike.

**Klinický obraz:** Zvyčajne sa vytvára unilaterálna, tuhá, pohyblivá tumorózna masa, často s priemerom viac ako 10 cm, ktorá je typická svojim rýchlym rastom. Vytvára deformity prsníka a často aj kožné

ulcerácie, ktoré vznikajú na podklade ischémie pri kompresii kože objemným tumorom. Kožné ulcerácie sa vyskytujú tak pri benígnom ako aj malígnom type. Zriedkavo môže byť prítomná krvavá sekrécia z bradavky, čo býva spôsobené infarktom tumoru, alebo intraduktálnym rastom. Tumory sú na reze hnedasté, s uzlovitou štruktúrou podobnou kapuste a s cystickou degeneráciou, niekedy sú prítomné aj nekrózy. Reaktívna axilárna lymfadenopatia je prítomná pomerne často pre nekrózu tumoru, resp. infekciu kože. Metastázy v lymfatických uzlinách sú však zriedkavé.

**Diagnostika:** Malé lézie je nutné odlíšiť od fibroadenómu, v porovnaní s ktorým má fyloidný tumor viac celulárnu strómu. V diagnostike sa uplatňujú zobrazovacie vyšetrenia a biopsia (core-cut). Mamografia, sonografia a MRI odhalia oválnu, ohraničenú masu obsahujúcu trhliny, cysty a niekedy aj kalcifikáty. Zobrazovacie metódy však nedokážu úplne spoľahlivo odlíšiť fyloidný tumor od fibroadenómu. Rovnako nemožno na základe rádiologického nálezu určiť biologické správanie tumoru. Pri biopsii tumoru dokážeme identifikovať fyloidný nádor, avšak limitovaný materiál niekedy nepostačuje na určenie malígneho potenciálu.

**Liečba:** Základom liečby benígnych fyloidných tumorov je chirurgická excízia s bezpečnostným lemom min. 1 cm. Pri veľkých tumoroch je niekedy kozmeticky priaznivejšia mastektómia s okamžitou rekonštrukciou.



Obr. 23 Benígny fyloidný nádor: A) zakreslený tumor na prsníku predoperačne; B) peroperačný nález; C) histologický obraz (farbenie HE, zväčšenie 100x): Fibroepitelový nádor pripomínajúci fibroadenóm s intrakanalikulárnym rastovým vzorom, avšak s dominujúcou proliferáciou viac celulárnej strómy

a tvorbou objemných „listovitých“ výbežkov (↑), ktoré sú kryté vrstvou epitelových a myoepitelových buniek

## 10.1 Borderline a malígne fyloidné nádory

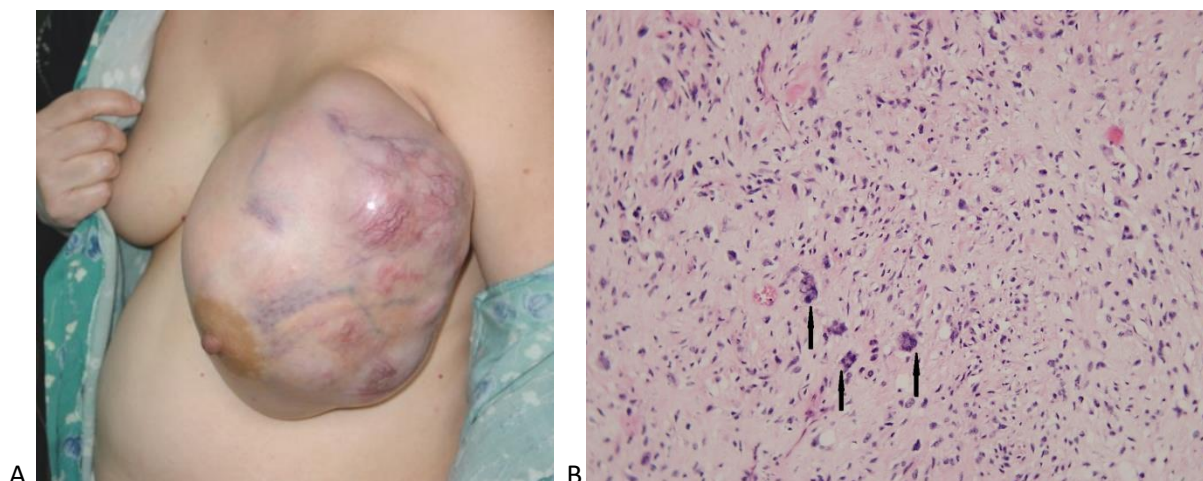
Tumory s neistým biologickým správaním a malígne tumory (Obr. 24) sa vyskytujú zriedkavo. Vyznačujú sa rýchlym agresívnym lokálnym rastom s metastatickým potenciálom. Metastázy v axilárnych lymfatických uzlinách sú zriedkavé. Častejšie je hematogénne šírenie do vzdialených orgánov, najmä pľúc a kostí. Metastázy sa objavujú 5-8 rokov od primárnej diagnózy malígneho fyloidného nádoru. Väčšina metastáz obsahuje len stromálne bunky. Najčastejšie metastázujú veľké tumory a tumory s prítomnosťou **heterológnych malígnych elementov**. Malígne heterológne elementy sú malígne mezenchymálne zložky, ako je liposarkóm, rabdomyosarkóm, osteosarkóm a chondrosarkóm.

Recidívy borderline tumorov sa vyskytujú 2-3 roky od diagnózy v 14-25%, malígne fyloidné nádory recidivujú v 23-30%. Recidivujúci tumor môže mať rovnaký, alebo vyšší grading ako pôvodný tumor. Resekčné okraje sú najdôležitejším prediktívnym faktorom recidívy borderline a malígnych fyloidných tumorov. Ďalšími faktormi sú pomer strómy a epitelu, stromálna atypia a mitotická aktivita.

**Klinický obraz:** Veľká guľovitá rezistencia, ktorá má zvyčajne rýchlejší rast ako benígna forma. V priebehu niekoľkých týždňov dosahuje rozmery, ktoré značne deformujú prsník. V podkoží vidno dilatované žily, často sa vytvárajú kožné ulcerácie.

**Diagnostika:** Diagnostické postupy sú rovnaké ako pri benígnej forme. V histopatologickej diagnostike je pri diferenciácii od nezhubného typu nutné posúdiť počet mitóz, pomer strómy a epitelu, celularitu strómy, proliferáciu aktivitu, prítomnosť nekróz a malígnych heterológnych elementov a resekčné okraje tumoru. Borderline tumory neobsahujú malígne heterológne elementy.

**Liečba:** Chirurgická liečba zahŕňa širokú chirurgickú excíziu s dostatočným resekčným okrajom (1-2 cm). Keďže malígne fyloidné tumory sú zvyčajne veľké preferuje sa mastektómia s rekonštrukciou prsníka. Vzhľadom na minimálne riziko šírenia nádoru do lymfatických uzlín sa výkon v axile nerealizuje. Po chirurgickej liečbe nasleduje rádioterapia, ktorá znižuje riziko lokálnej recidívy. Pri vzdialenom metastatickom postihnutí sa pridáva do liečby aj chemoterapia, avšak prognóza týchto pacientok je, napriek liečbe, nepriaznivá.



Obr. 24 Malígny fyloidný tumor: A) klinický nález; B) histologický nález (farbenie HE, zväčšenie 200x): High-grade malígny nádor sarkomatoidného vzhľadu tvorený proliferáciou pleomorfných (malých až veľkých, epiteloidných až vretenovitých) buniek s nepravidelnými, svetlými aj denznými jadrami a množstvom mitóz. Prítomné sú aj obrovské, bizarné jadrá, resp. viacjadrové nádorové bunky (↑), v okolí buniek malé množstvo fibróznej strómy. Epitelová komponenta nádoru je zväčša deštruovaná prevládajúcou mezenchymálnou malígnou proliferáciou, a preto nie je znázornená

## 11 PREKURZORY KARCINÓMU PRSNÍKA

Okrem benígnych novotvarov prsníka, ktoré sú stabilné, resp. pomaly rastúce a nepredstavujú pre pacientov zvýšené riziko vzniku karcinómu prsníka, sa môžu v prsnej žľaze vyskytovať aj hyperplázie, tzv. **proliferatívne lézie**, ktoré majú poruchu proliferácie, diferenciácie a stability genómu. To má za následok vytlačanie fyziologického epitelu prsnej žľazy novým, transformovaným epitelom. Tento proces dysregulácie prebieha rôzne dlho a na jeho konci je vývoj karcinómu prsníka.

Proliferatívne lézie (hyperplázie) môžeme podľa stupňa diferenciácie buniek rozdeliť na **proliferatívne lézie bez atypií** (synonymá: typická hyperplázia, jednoduchá hyperplázia), **proliferatívne lézie s atypiami** (synonymum: atypická hyperplázia) a **karcinóm in situ (CIS)**. Podľa lokalizácie vzniku a morfológie ich rozdeľujeme na **intradukálne proliferatívne lézie**, **lobulárne proliferatívne lézie**, **lézie z kolumnárnych buniek**, **ploché epitelové atypie (FEA, flat epithelial atypia)** a **papilárne lézie**. Proliferatívne lézie sa najčastejšie zachytávajú v komplexe s ďalšími mamárnymi léziami, napr. fibrocystickou chorobou, adenózou, fibroadenómom a pod. Typickou komplexnou léziou je tzv. **radiálna jazva** (pozri kapitolu 7.6).

Intradukálne proliferatívne lézie sú skupinou cytologicky a architektonicky rôznorodých proliferácií, najčastejšie lokalizovaných v terminálnej duktálno-lobulárnej jednotke, menej často vo väčších mliekovodoch. Tradične sa rozdeľujú do troch kategórií: **typická dukálna hyperplázia (UDH - usual ductal hyperplasia)**, **atypická dukálna hyperplázia (ADH)** a **dukálny karcinóm in situ (DCIS)**. Pod pojmom lobulárna neoplázia sa rozumie celé spektrum atypických epitelových lézií pochádzajúcich z lobulárnej jednotky terminálneho vývodu a charakterizované proliferáciou všeobecne malých, nekohezívnych monomorfných buniek s alebo bez pagetoidného postihnutia koncových vývodov. Označenia **atypická lobulárna hyperplázia (ALH)** a **lobulárny karcinóm in situ**

(LCIS) sa široko používajú na opis rôzneho rozsahu postihnutia jednotlivých lobulárnych jednotiek. Problematika *in situ* karcinómov (DCIS a LCIS) je rozobraná v samostatnej kapitole 12.

## 11.1 Proliferatívne lézie bez atypií

Proliferatívne lézie bez atypie zvyšujú relatívne riziko (RR) vzniku karcinómu prsníka oproti bežnej populácii približne dvojnásobne.

### 11.1.1 Typická duktálna hyperplázia

Typická duktálna hyperplázia (UDH) sa neprejavuje ako hmatná lézia a pri mamografickom vyšetrení sa nezobrazuje, s výnimkou občasných prípadov, keď sa môže vyskytnúť s pridruženými mikrokalcifikáciami. Výskyt nie je možné ľahko určiť, pretože UDH je zriedka indikáciou na biopsiu prsníka. U žien, ktoré podstúpili biopsiu lézií, ktoré sa ukázali ako benígne proliferatívne lézie bez atypie (ktoré zahŕňajú UDH, sklerotizujúcu adenózu a papilárne lézie), sa UDH vyskytuje približne v 30%. Dlhodobé sledovanie žien s UDH naznačuje mierne zvýšenie následného rizika rakoviny prsníka, rádovo 1,5 až 2-násobne. Toto riziko je o niečo vyššie u pacientok so silnou rodinnou anamnézou rakoviny prsníka. V súčasnosti neexistujú žiadne prognostické faktory, ktoré by mohli spoľahlivo predpovedať, u ktorých pacientok sa môže po diagnostikovaní UDH vyvinúť invazívny karcinóm prsníka. Rozsah rizika rakoviny prsníka spojený s UDH je podobný riziku spojenému s určitými reprodukčnými faktormi (napr. skoré menarché a neskorá menopauza) a nemal by meniť frekvenciu mamografického skríningu.

### 11.1.2 Lézia z kolumnárnych buniek a plochá epitelová atypia

Napriek tomu, že plochá epitelová atypia (FEA - flat epithelial atypia) svojou morfológiou patrí skôr ku atypickým proliferatívnym léziám, uvádza sa spolu s léziou z kolumnárnych buniek, s ktorou úzko súvisí. Lézie z kolumnárnych buniek sú klonálne zmeny terminálnej duktálno-lobulárnej jednotky charakterizované zväčšenými, variabilne dilatovanými acínmi lemovanými stĺpcovými epitelialnými bunkami. Plochá epitelialná atypia je charakterizovaná *low-grade* bunkovou atypiou. Tieto lézie sa najčastejšie diagnostikujú na mamografii ako nahromadené amorfné calcifikáty. Menej často ide o náhodný mikroskopický nález.

Lézie z kolumnárnych buniek sú najvčasnejším štádiom vývoja low-grade neoplázie prsníka a predstavujú **non-obligatórne prekursor** atypickej duktálnej hyperplázie (ADH), duktálneho karcinómu *in situ* (DCIS) a low-grade invazívneho karcinómu prsníka (vrátane tubulárneho karcinómu). Aj keď sa typická duktálna hyperplázia (UDH) tradične považuje za prekursor ADH, súčasné dôkazy naznačujú, že v skutočnosti sú pravdepodobnejšími prekursorami lézia z kolumnárnych buniek a plochá epitelová atypia. Lézia z kolumnárnych buniek je spojená s mierne zvýšeným rizikom následného vývoja rakoviny prsníka (relatívne riziko 1,5). V niektorých prípadoch FEA môže prechádzať do invazívneho karcinómu prsníka, aj keď sa riziko progresie javí ako veľmi nízke a nedosahuje takú významnosť ako pri atypickej lobulárnej hyperplázii a ADH. V liečbe FEA sa uplatňuje chirurgická excízia.



### 11.1.3 Papilomatóza duktov

Papilárne lézie prsníkov predstavujú skupinu viacerých ochorení, ktoré patria medzi benígne, proliferatívne a malígne lézie. Problematika benígneho solitárneho papilómu je podrobne opísaná v 9 kapitole. **Mnohopočetná papilomatóza duktov** predstavuje výskyt viacerých od seba oddelených papilómov (najmenej 5) lokalizovaných v jednom segmente prsníka. Môže sa vyskytovať obojstranne a nezriedka je v jej teréne prítomný aj DCIS. **Juvenilná papilomatóza** sa vyskytuje u mladých žien do 30 rokov. Vytvára bolestivé, pohyblivé, zväčša dobre ohraničené tumorózne rezistencie v retroareolárnej oblasti prsníkov. Mnohopočetná papilomatóza zvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka 2-násobne, a preto sa odporúča skrátenie intervalu medzi skrúingovými mamografickými vyšetreniami, resp. pravidelné sonografické vyšetovanie. Pokiaľ sa prejavuje ako bolestivá tumorózna rezistencia, je indikovaná chirurgická liečba.

## 11.2 Proliferatívne lézie s atypiami

Atypické proliferatívne lézie sú charakterizované ťažkou poruchou génovej stability, diferenciácie a regulácie proliferácie. Atypické bunkové populácie majú jadrové atypie a čiastočne vyplňajú duktálny systém alebo kolonizujú acíny lobulov. Pri výrazne atypických léziách je odlíšenie od karcinómu *in situ* definované iba veľkosťou, resp. rozsahom zmien. Pri DCIS býva väčší počet postihnutých vývodov, pri LCIS výraznejšia distenzia lobulov. Proliferatívne lézie s atypiami zvyšujú relatívne riziko vzniku karcinómu prsníka asi 3 až 5-násobne.

### 11.2.1 Atypická duktálna hyperplázia

Atypická duktálna hyperplázia (ADH) je epiteliálna proliferatívna lézia s cytologickými a architektonickými vlastnosťami podobnými low-grade duktálnemu karcinómu *in situ* (DCIS), ale s menším postihnutím terminálnej duktálno-lobulárnej jednotky. ADH sa môže vyskytnúť aj v léziách, ako sú papilómy a fibroadenómy, zriedkavejšie v hlavných mliekovodoch. Najčastejšie je diagnostikovaná pri skrúingovej mamografii, kde vytvára mikrokalcifikáty, resp. ako náhodný nález v biopsii odobratej z iného dôvodu. Neexistujú žiadne rádiologické znaky, ktoré by pomohli odlíšiť mikrokalcifikáty pri ADH od tých, ktoré sú prítomné v iných léziách (lézia z kolumnárných buniek, low-grade DCIS). ADH je spojená s 3 až 5-násobne zvýšeným rizikom vzniku invazívneho karcinómu v postihnutom prsníku, ako aj v kontralaterálnom. Absolútne riziko rakoviny prsníka po diagnostikovaní ADH je približne 1% ročne po dobu najmenej 25 rokov, so strednou dobou latencie pred vznikom karcinómu 8-12 rokov od diagnostikovania. Riziko stúpa s počtom ohnísk ADH. U týchto pacientok je nutné skrátenie intervalu skrúingovej mamografie. Hormonálne profylaxia (tamoxifén) významne znižuje riziko invazívneho karcinómu. Pri rozsiahlejšom postihnutí je možné zvážiť aj profylaktickú mastektómiu s okamžitou rekonštrukciou.

### 11.2.2 Atypická lobulárna hyperplázia

Atypická lobulárna hyperplázia (ALH) je neinvazívna neoplastická proliferácia malých dyskohezívnych buniek pochádzajúcich z terminálnych duktálno-lobulárných jednotiek (TDLU) s/bez pagetoidného postihnutia terminálnych duktov. Menej ako polovica acínov v TDLU je vyplnená a expandovaná neoplastickými bunkami. ALH nemá klinické a mamografické príznaky (nevytvára

mikrokalcifikáty). Spravidla ide o náhodný mikroskopický nález v biopsiách prsníka vykonaných pre inú léziu. ALH sa považuje za vysokorizikovú nemalígnu léziu so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prsníka rôzneho histologického typu v oboch prsníkoch. Absolútne riziko vzniku rakoviny prsníka spojené s ALH sa odhaduje na 1% ročne a je pomerne konštantné v priebehu času, s kumulatívnym výskytom 30% za 25 rokov. U pacientok s náhodne zachytenou ALH v bioptickej vzorke je vhodné zrealizovať chirurgickú excíziu. Pri konzervatívnom postupe je nutný zintenzívnený skrining zobrazovacími vyšetreniami, ako aj pravidelné samovyšetrenie.

### 11.2.3 Atypické papilárne lézie

Atypické papilárne lézie obsahujú ohniská atypickej duktálnej hyperplázie (ADH) alebo DCIS. Tento typ proliferatívnej lézie je častejší u periférnych ako centrálnych papilómov. Pre papilómy s ADH a DCIS je charakteristická fokálna populácia monotónnych buniek s cytologickými a architektonickými vlastnosťami low-grade duktálnej neoplázie. Myoepiteliálne bunky môžu v týchto ohniskách čiastočne alebo úplne chýbať.

Pri atypických papilómoch riziko vzniku karcinómu prsníka vzrastá 5 až 7,5-násobne. Riziko následného karcinómu a lokálnej recidívy spojené s atypickými papilómami je prekryté častou súčasnou prítomnosťou ADH alebo DCIS v okolitom parenchýme prsníka. Ak sa pri biopsii vyskytnú atypické znaky (nedostatok myoepiteliálnych buniek, cytologická alebo architektonická low-grade atypia, high-grade atypia), papilárna lézia by sa mala chirurgicky odstrániť.

## 12. KARCINÓM IN SITU

Definícia **neinvazívnych** (*in situ*) karcinómov (DCIS a LCIS) je založená na dôkaze intaktnej bazálnej membrány. Bunkové populácie sú typicky nádorovo zmenené, ale proliferujú iba vnútri dilatovaného duktu alebo acínu a neprenikajú cez bazálnu membránu. Jej neporušenosť sa dá najspoľahlivejšie dokázať imunohistochemickým vyšetrením pomocou protilátok proti antigénom bazálnej membrány. V rutinnej praxi sa však intaktnosť bazálnej membrány zvyčajne dokazuje prítomnosťou vrstvy myoepiteliálnych buniek, na znázornenie ktorých máme široké spektrum rôznych protilátok. Aj v prípade absencie myoepiteliálnych buniek však môže ísť stále o neinvazívnu „in situ“ léziu, pokiaľ sú okraje tejto lézie dobre konturované (oblé, hladké, pravidelné), bez zreteľného invazívneho rastu a bez sprievodnej zápalovej a fibróznej reakcie okolitého tkaniva.

Biologické správanie oboch histologických typov in situ karcinómov je rozdielne. **Lobulárny karcinóm in situ (LCIS)** je považovaný za marker vysokého rizika vývoja invazívneho karcinómu, zatiaľ čo **duktálny karcinóm in situ (DCIS)** je priamy prekursor karcinómu. Neinvazívne karcinómy sú väčšinou nehmateľné lézie a bývajú diagnostikované len pomocou zobrazovacích metód, resp. náhodne pri bioptickom vyšetrení podozrivej lézie, prípadne tvoria súčasť proliferatívnych zmien alebo invazívneho karcinómu. Vzájomné rozlíšenie DCIS a LCIS môže byť niekedy problematické. V takom prípade sa využíva imunohistochemický dôkaz transmembránového proteínu **E-kadherínu**, ktorý exprimujú len bunky duktálnych karcinómov. V niektorých prípadoch sa môžu v prsníku nachádzať aj viaceré typy lézií súčasne (DCIS, LCIS, high grade, low grade a pod.). Niektoré neinvazívne karcinómy postupne progredujú do invazívnej formy, niektoré sú dlhé roky stacionárne a u niektorých môže dokonca dôjsť aj ku spontánnej regresii. Zvláštnou formou je **mikroinvazívny karcinóm (T1mic)**, ktorý tvorí prechod medzi in situ a invazívnym karcinómom. Mikroinvazívny

karcinóm je definovaný inváziou cez bazálnu membránu nepresahujúcou viac ako 1 mm. Takmer vždy sa s ním stretávame v prostredí duktálneho karcinómu in situ (DCIS) a označuje sa ako **duktálny karcinóm in situ s mikroinváziou**. Menej často sa vyskytuje v spojení s lobulárnym karcinómom in situ (LCIS) alebo pri absencii karcinómu in situ. Aj keď je invázia minimálna, pri operácii sa odporúča biopsia sentinelovej uzliny pre riziko metastatického šírenia do axilárnych lymfatických uzlín.

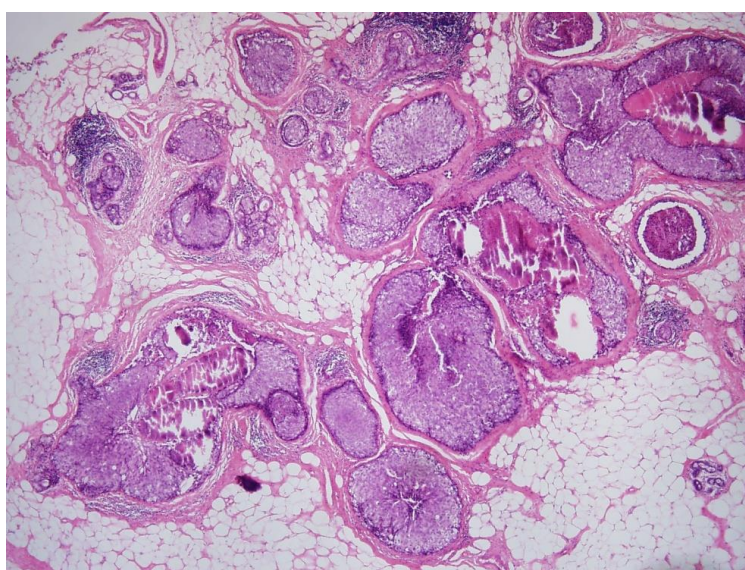
## 12.1 Duktálny karcinóm in situ

Duktálny karcinóm in situ (DCIS) je klinický, rádiologický a histologický prekursor invazívneho karcinómu prsníka. High-grade DCIS môže progredovať do invazívneho karcinómu pomerne rýchlo (priemerne 5 rokov), kým low-grade DCIS prechádza do invazivity až o niekoľko desiatok rokov neskôr. Avšak nie každý DCIS vedie k invazívnemu karcinómu a nie každý invazívny karcinóm vzniká z DCIS. DCIS je segmentálne ochorenie vznikajúce v terminálnej duktálno-lobulárnej jednotke a šíriace sa duktálnym systémom smerom k bradavke. V zriedkavých prípadoch sa môže DCIS rozšíriť až na bradavku a areolu - tzv. **Pagetova choroba** (pozri nižšie).

DCIS možno klasifikovať podľa architektiky buniek ako solídny, kribiformný, mikropapilárny alebo papilárny typ. Niektorí autori sem zaraďujú aj **komedo typ**, väčšina však prítomnosť alebo chýbanie komedo nekróz, v kombinácii s hodnotením gradingu, používa len ako kritérium pre klasifikačný **Van Nuyský prognostický index** (pozri nižšie).

Duktálny karcinóm in situ sa vyskytuje najčastejšie vo vekovej kategórii 45 - 55 rokov. Rizikové faktory sú podobné ako pri invazívnom karcinóme. Patrí medzi ne pozitívna rodinná anamnéza, genetická predispozícia, karcinóm prsníka v osobnej anamnéze, biopsia prsníka v anamnéze, záchyt prekursorovej atypickej duktálnej hyperplázie (ADH) v biopsii, skoré menarché a neskorá menopauza, nulliparita, vysoký vek pri prvej gravidite, vysoký prívod exogénnych hormónov a vysoký body mass index (BMI).

DCIS postihuje zvyčajne jeden prsník, ale približne v 22% sa môže v druhom prsníku vyskytnúť rovnako DCIS, alebo dokonca invazívny karcinóm.



Obr. 25 Histologický obraz DCIS (farbenie HE, zväčšenie 40x): Nádor tvorený konglomerátom dilatovaných ductov vyplnených solídnu proliferáciou monotónnych, atypických buniek „malígneho“

vzhľadu, miestami aj s komedonekrózami. O neinvazívne lézie svedčí vrstva zachovaných myoepiteliálnych buniek, z ktorých sú zreteľné najmä ich malé, denzné jadrá, tvoriace súvislý lem v okolí duktov.

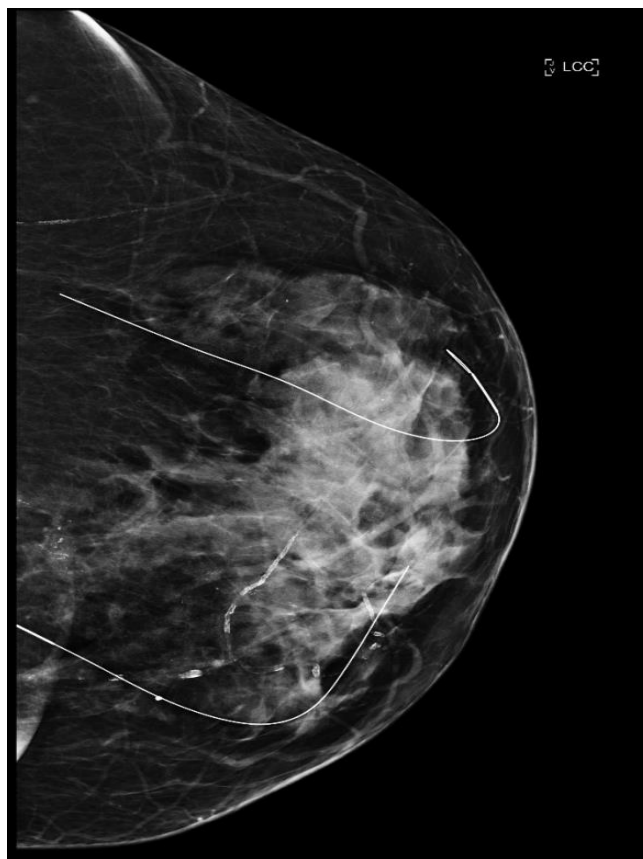
**Diagnostika:** V súčasnosti, vďaka pravidelným mamografickým kontrolám, je až 85% DCIS klinicky nemých a sú diagnostikované len mamograficky, kde sú prítomné mikrokalcifikáty. Použitie sonografie a MRI je menej vhodné pre nešpecifický nález a význam majú pri solídnych DCIS. Ak sú klinické príznaky prítomné, najčastejšie sa zisťuje hmatná rezistencia, výtok z bradavky (pri papilárnom duktálnom karcinóme in situ) a ekzematózne zmeny bradavky a dvorca (pri Pagetovej chorobe). Bioptické vyšetrenie závisí od charakteru lézie. Pri ložisku, ktoré je viditeľné aj na ultrasonografii, sa realizuje core-cut biopsia, pri mikrokalcifikátoch bez sonografického korelátu sa urobí vákuová mamotómia (viď kapitola 17.3.3 Vákuová biopsia). Pri podozrení na Pagetovu chorobu sa robí excízna biopsia postihnutej kože bradavky alebo dvorca.

**Liečba: Operačná:** Súčasný štandard liečby pacientok s DCIS zahŕňa **prsník zachovávajúcu operáciu** s následnou **rádioterapiou**, alebo **mastektómiu**. Podstatou chirurgickej liečby je odstránenie všetkých ložísk DCIS. Keďže ložiská DCIS sú väčšinou nehmatné, je nutné predoperačne označiť nehmatnú léziu niektorou z lokalizačných metód (lokalizačný vodič (Obr. 26), jódomé zrnko, magnetické zrnko, ROLL) a následne excidované tkanivo prsnej žľazy peroperačne mamograficky skontrolovať na posúdenie úplnosti odstránenia všetkých ložísk. V prípade, že ložiská sú multifokálne (viacero ložísk v jednom kvadrante) alebo multicentrické (ložiská vo viacerých kvadrantoch), a nie je možné dosiahnuť priaznivý kozmetický výsledok po prsník zachovávajúcej operácii, je indikovaná mastektómia. Tá sa indikuje aj pri opakovanej resekcii, recidíve, alebo pri prání pacientky. Po mastektómii je riziko recidívy alebo vzniku invazívneho karcinómu minimálne. Navyše sa pacientka vyhne adjuvantnej rádioterapii. Rekonštrukcia prsníkov je možná okamžite v rámci jednej operácie. Pre resekčné okraje platia prísnejšie pravidlá ako pre invazívny karcinóm, pretože pre DCIS je typické diskontinuitné šírenie. Za radikálny výkon sa považuje excízia ložiska s **okrajom minimálne 2 mm**.

**Biopsia sentinelovej uzliny:** Veľkosť ložiska DCIS priamo súvisí s rizikom prítomnosti mikroinvazívneho, resp. invazívneho karcinómu v lézii. Pri veľkosti nad 2 cm je toto riziko výrazne zvýšené. Vzhľadom na riziko invazivity sa u týchto lézií odporúča vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny v axile. To sa realizuje aj v prípade mastektómie a high-grade DCIS v predoperačnej biopsii. Ak sentinelová uzlina nebola vyšetrená a patológ nájde pri definitívnom vyšetrení resekátu invazívny karcinóm, je nutné doplniť biopsiu sentinelovej LU v druhom sedení.

**Adjuvantná liečba:** Adjuvantná **rádioterapia** po chirurgickom výkone významne znižuje riziko lokálnej recidívy ochorenia. Rádioterapia nie je indikovaná po mastektómii, čo je jeden z faktorov, pre ktorý niektoré ženy preferujú primárne mastektómiu pred prsník šetriacim výkonom.

**Hormonálna liečba** podávaním **tamoxifenu** sa môže indikovať pri prítomnosti steroidných receptorov a vyššom riziku lokálnej recidívy podľa Van Nuyského prognostického indexu.



Obr. 26 Mamografická snímka DCIS so zavedenými lokalizačnými vodičmi

### 12.1.1 Van Nuyský prognostický index

Pri prsník zachovávaajúcej operácii DCIS existuje vždy určité riziko recidívy ochorenia. Toto riziko sa dá určiť na základe vyhodnotenia viacerých parametrov, medzi ktoré patrí veľkosť lézie, grading, vzdialenosť resekčných okrajov, expresia estrogénových receptorov a vek pacientky. Najpoužívanejším klasifikačným systémom na odhad rizika recidívy je Silversteinom navrhnutý **Van Nuyský prognostický index (VNPI)**, ktorý hodnotí jednotlivé parametre bodmi 1 až 3 (Tab. 1).

PARAMETER	1b	2b	3b
<b>Veľkosť lézie</b>	≤ 15 mm	16-40 mm	> 41 mm
<b>Resekčné okraje</b>	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
<b>Grading</b>	non-high grade (G1, 2), bez komedo nekróz	non-high grade (G1, 2), s komedo nekrózami	high grade, s alebo bez komedo nekróz
<b>Vek pacientky</b>	> 60 rokov	40-60 rokov	< 40 rokov

Tab. 1 Skórovacia tabuľka Van Nuyského prognostického indexu

Celkové skóre VPNI na základe súčtu jednotlivých bodov môže byť 4-12. Čím väčšie skóre, tým vyššie riziko lokálnej recidívy DCIS. Na základe interpretácie výsledkov sa určí ďalšia terapia po primárnej chirurgickej liečbe DCIS (Tab. 2). Pacientky, ktoré majú 4-5 bodov nemusia absolvovať adjuvantnú rádioterapiu (RT), pretože tá v tejto skupine neznižuje riziko lokálnej recidívy. Niektorí autori neindikujú RT ani pri skóre 6. U pacientok so skóre 7-9 znižuje RT signifikantne riziko lokálnej recidívy. Pri skóre 10-12 je riziko recidívy výrazne vysoké (50 % počas 5 rokov bez RT), a preto by mala byť doplnená mastektómia. Pri mastektómii je vhodné odstrániť aj areolomammlárny komplex vzhľadom na spôsob šírenia DCIS v duktoch.

VNPI	Riziko lokálnej recidívy	Odporúčaný postup
4-6	nízke	excízia bez RT
7-9	stredné	excízia + adjuvantná RT
10-12	vysoké	mastektómia

Tab. 2 Odporúčanie terapie DCIS na základe VNPI

### 12.1.2 Pagetova choroba

Pagetova choroba (synonymum: *Morbus Paget*) je charakterizovaná intraepidermálnou proliferáciou malígnych žľazových epiteliálnych (Pagetových) buniek v dlaždicovom epiteli areolomammlárneho komplexu. Vo väčšine prípadov ide o progresiu DCIS postihujúceho veľké mliekovody a dukty, často aj s invazívnym karcinómom v žľaze. Pagetova choroba bradavky bez prítomnosti DCIS je veľmi vzácna a môže vzniknúť malígnou transformáciou multipotentných Tokerových buniek v bazálnej vrstve mliekovodov a epidermis.

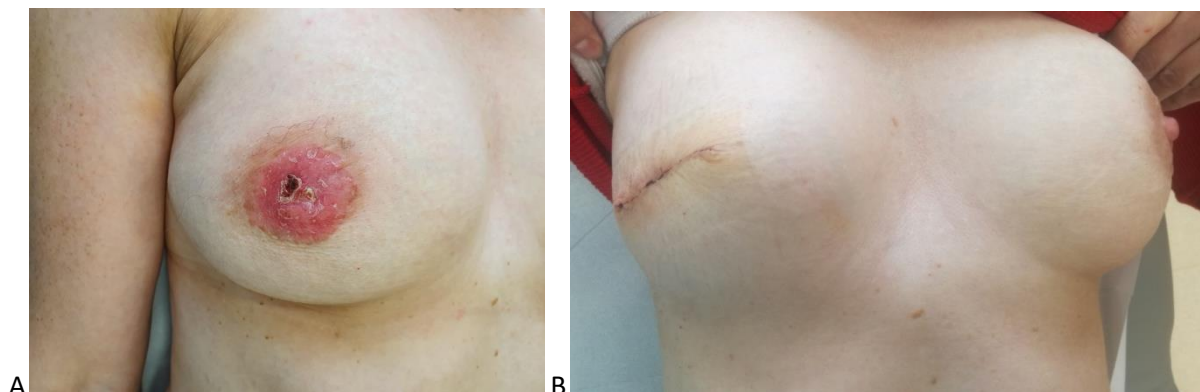
Pagetova choroba môže postihovať ženy aj mužov. Predstavuje 1-4% všetkých karcinómov prsníka. Môže sa vyskytovať aj bilaterálne. Najčastejšie postihuje pacientov vo veku 54-63 rokov; 20-30% žien je premenopauzálnych.

**Klinický obraz:** Prvé príznaky bývajú často nevýrazné, ako je pocit svrbenia bradavky alebo dvorca, či poruchy senzitivity. Neskôr vznikajú u veľkej časti pacientov (42-98%) ekzematózne alebo erytematózne zmeny bradavky (Obr. 27 A), niekedy aj s výtokom a retrakciou bradavky. V zriedkavých prípadoch sa vyskytuje pigmentová makula, obsahujúca uvoľnený pigment z keratinocytov, ktorá pripomína malígny melanóm. Prolifерácia sa môže rozšíriť do kože prsníka okolo areoly. Ulcerácie vznikajú sekundárne pri nahradení normálnych dlaždicových buniek Pagetovými bunkami. Prítomnosť hmatnej lézie v prsníku zvyčajne indikuje prítomnosť invazívneho karcinómu.

**Diagnostika:** Prvé príznaky sú často podceňované alebo unikajú pozornosti pacientky. Niekedy sú ekzematózne lézie neúspešne liečené dermatológom. Pri akejkoľvek lézii v oblasti areoly alebo mammary by mala byť realizovaná excízna biopsia kože z postihnutej oblasti. Pri potvrdení Pagetovej choroby by sa mala následne doplniť mamografia na posúdenie prítomnosti DCIS, resp. invazívneho karcinómu, ktorý by mal byť následne potvrdený aj biopticky. V diferenciálnej diagnostike je nutné odlíšiť dlaždicobunkový karcinóm in situ (*Bowenova dermatóza*).



**Liečba:** Stratégia liečby závisí od súčasného výskytu DCIS, resp. invazívneho karcinómu v prsníku. Pri samostatnom postihnutí areolomammilárneho komplexu sa indikuje **resekcia centrálneho segmentu** (Obr. 27 B), kedy sa odstráni celý dvorec a príľahlá časť prsnej žľazy pod ním. Podmienkou radikality je negatívny resekčný okraj. Následná adjuvantná rádioterapia výrazne znižuje riziko recidívy. Alternatívou chirurgickej liečby je **mastektómia**, ktorú volíme u pacientok odmietajúcich adjuvantnú RT, pri reoperácii v prípade pozitívnych resekčných okrajov po parciálnom výkone, v prípade viacerých ložísk DCIS roztrúsených v prsníku, alebo pri výskyte invazívneho karcinómu, kedy doplníme aj biopsiu sentinelovej uzliny. Adjuvantná liečba pri invazívnom karcinóme je indikovaná na základe charakteristík nádoru.



Obr. 27 Pagetova choroba: A) klinický nález; B) stav po operácii - odstránenie centrálneho segmentu

## 12.2 Lobulárny karcinóm in situ

Lobulárny karcinóm in situ (LCIS) je neinvazívna neoplastická proliferácia vznikajúca v terminálnej duktálno-lobulárnej jednotke (TDLU). Viac ako polovica acínov v TDLU je vyplnená a rozšírená neoplastickými bunkami. Podtypy LCIS zahŕňajú **klasický LCIS**, **pleomorfný LCIS** a **floridný LCIS**. LCIS sa vyskytuje až v 80% multicentricky v ipsilaterálnom prsníku a v 30-67% bilaterálne. Pleomorfné a floridné LCIS bývajú unifokálne s kontinuálnym výskytom, často s prítomnosťou invazívneho lobulárneho karcinómu. Pri poslednej úprave TNM klasifikácie nádorov v roku 2016 (8. edícia) American Joint Committee on Cancer (AJCC) vylúčila lobulárny karcinóm in situ (Tis LCIS) z malígnych ochorení.

Klasický LCIS nemá žiadne špecifické klinické príznaky. Lézia je diagnostikovaná zvyčajne náhodne pri biopsii prsníka vykonanej pre iné indikácie. Zvyčajne nemá mamografický korelát, niekedy sa však môžu vyskytovať skupinové amorfné alebo glandulárne kalcifikácie. Naproti tomu pleomorfné LCIS a floridné LCIS sú zvyčajne spojené s mikrokalcifikáciami a detegujú sa pri skrínigovej mamografii.

LCIS je zachytený približne v 0,5-3,6% biopsiách prsníkov pri inak benígnych diagnózach. Klasický LCIS sa vyskytuje prevažne u premenopauzálnych žien, pleomorfný a floridný typ zvyčajne u postmenopauzálnych pacientok (priemerný vek 60 rokov). Rizikové faktory vzniku lobulárneho karcinómu in situ sú podobné rizikovým faktorom DCIS a invazívneho karcinómu. U postmenopauzálnych žien zvyšuje riziko vzniku LCIS hormonálna substitučná liečba.

**Prognóza a manažment LCIS:** LCIS nepredstavuje priamy prekursor karcinómu prsníka, ale je markerom zvýšeného rizika pre vznik následného invazívneho karcinómu (duktálneho alebo

lobulárneho) v ipsilaterálnom alebo kontralaterálnom prsníku (8-10 krát vyššie riziko v porovnaní s bežnou populáciou). Absolútne riziko rakoviny prsníka je v rozmedzí 1-2% ročne, s kumulatívnou dlhodobou mierou > 20% za 20 rokov a celoživotným rizikom 30-40%. Priemerná doba od zistenia LCIS do vzniku invazívneho karcinómu je približne 20 rokov.

Súčasný manažment klasického LCIS zahŕňa aktívnu **dispenzarizáciu** s pravidelnými klinickými a zobrazovacími vyšetreniami (snaha o včasný záchyt prípadného invazívneho karcinómu na mamografii). Pri biopticky verifikovanom LCIS a pozitívnych steroidných receptoroch možno preventívne podávať antiestrogén **tamoxifén**, ktorý znižuje riziko vzniku karcinómu o polovicu. Chirurgická liečba, vzhľadom na malé riziko vzniku karcinómu, zvyčajne nie je indikovaná. Rovnako, ak sa nájde LCIS ako vedľajší nález pri operácii invazívneho karcinómu, nie je nutná reresekcia. V individuálnych prípadoch sa ale možno rozhodnúť pre **profylaktickú bilaterálnu mastektómiu**, hlavne u žien, ktoré majú okrem LCIS prítomné aj ďalšie rizikové faktory (pozitívna rodinná anamnéza, opakované chirurgické intervencie v prsníku, genetická mutácia BRCA1, 2 a pod.).

Pleomorfný LCIS je high-grade typ, ktorý sa vyznačuje vyššou jadrovou polymorfiou, možnou prítomnosťou nekroz a bunkami tvaru pečatného prsteňa. Na rozdiel od klasického typu predstavuje priamy nádorový prekursor, a preto si vyžaduje chirurgickú liečbu. Indikácie sú rovnaké ako pri DCIS. Pri prsník zachovávajúcich výkonoch je indikovaná adjuvantná rádioterapia a pri pozitívite steroidných receptorov aj hormonálna liečba. Na zníženie rizika recidívy je nutné dosiahnuť pri operačnej liečbe negatívne resekčné okraje. Častejšie je však indikovaná mastektómia. Manažment florídneho LCIS sa riadi podobnými princípmi ako pri pleomorfnom type.

## 13 INVAZÍVNY KARCINÓM PRSNÍKA

Termínom invazívny karcinóm prsníka (IBC, invasive breast cancer) označujeme veľkú a heterogénnu skupinu malígnych epiteliálnych nádorov žľazových častí prsníka. Vďaka rozvinutému skríningu, osvete a pokrokom v chirurgickej a onkologickej liečbe sa výrazne zlepšila prognóza pacientok s týmto ochorením.

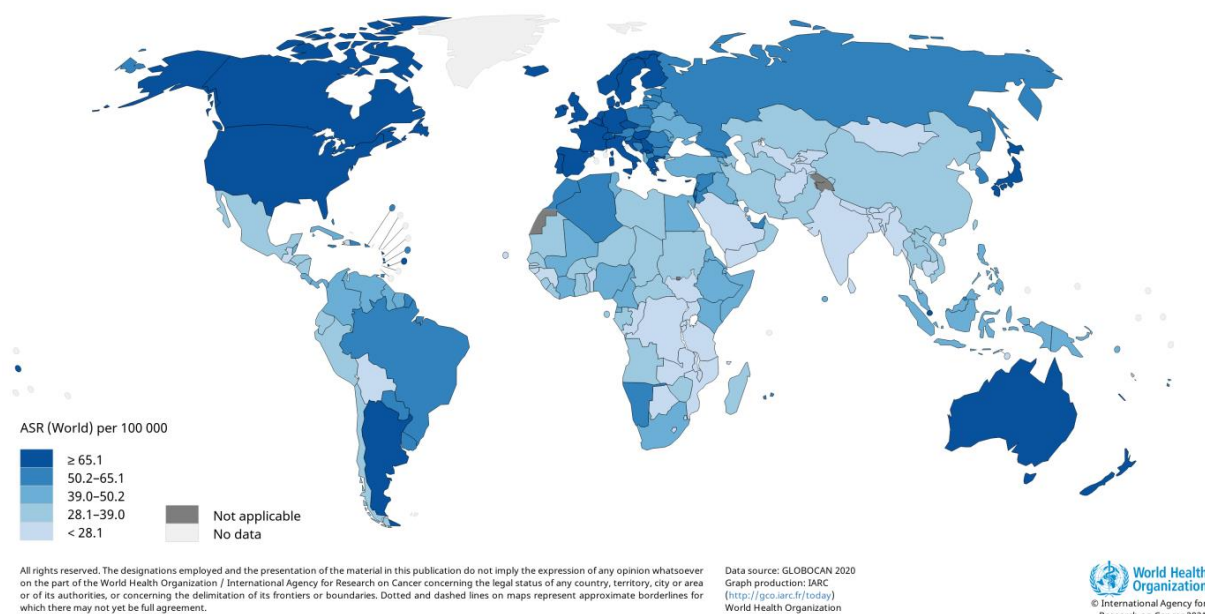
### 13.1 Epidemiológia

Invazívny karcinóm prsníka dlhodobo zaujíma prvú priečku vo výskyte zhubných nádorových ochorení u žien, okrem regiónu východnej Afriky, kde je najčastejším nádorom u žien karcinóm krčka maternice. V celkovom výskyte zhubných nádorov je dlhodobo na druhom mieste za karcinómom pľúc. Podľa databázy GLOBOCAN 2018, ktorú zostavuje International Agency for Research on Cancer (IARC), bolo v roku 2018 celosvetovo diagnostikovaných 2,1 milióna nových prípadov karcinómu prsníka a zomrelo naň 627 tisíc ľudí, čo predstavuje štvrtú najčastejšiu úmrtnosť po karcinóme pľúc, žalúdka a pečene.

Medzi regióny s najvyšším výskytom IBC patrí Austrália, Európa a Severná Amerika, kde 8-9% všetkých žien má diagnostikovaný invazívny karcinóm prsníka do dovŕšenia 75. roku života. Slovenská republika podľa International Agency for Research on Cancer WHO (IARC WHO) patrí medzi krajiny sveta so strednými hodnotami výskytu ochorenia, v kontexte krajín Európy patrí do skupiny s nízkymi hodnotami výskytu. Ročná **incidencia** v roku 2020 bola na Slovensku **55,2/100 000** (Obr. 28). Odhadovaná **úmrtnosť** štandardizovaná podľa veku v roku 2020 predstavovala **13,1/100 000**.



Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, ages 0-74



Obr. 28 Odhadovaná vekovo štandardizovaná celosvetová incidencia karcinómu prsníka v roku 2020

Rakovina prsníka u mužov je zriedkavé zhubné ochorenie, ktoré predstavuje menej ako 1% všetkých druhov rakoviny u mužov s incidenciou 1/100 000. Zo všetkých malignít prsníka u oboch pohlaví tvorí len 0,6%. Incidencia však stúpa a v niektorých skupinách pacientov dosahuje v priebehu života 15% (viď kapitola 13.2 Etiológia a rizikové faktory).

## 13.2 Etiológia a rizikové faktory

Príčina vzniku karcinómu prsníka je multifaktoriálna. Z epidemiologických štúdií vyplynulo, že rakovina prsníka je diagnózou vyspelých krajín, ktoré si osvojili takzvaný „západný životný štýl“ charakterizovaný vysokokalorickou stravou bohatou na živočíšne tuky a bielkoviny v kombinácii s nedostatkom fyzického cvičenia a obezitou, nadmernou konzumáciou alkoholu a fajčením. Dôležitým rizikovým faktorom je **pôsobenie hormónov**. Častejší výskyt karcinómu prsníka (hlavne estrogén pozitívny typ, *Luminal A*) je u žien, ktoré majú **skoré menarché** (pred 12. rokom), **neskorú menopauzu**, zostávajú **bezdetné** (nulliparita), majú **vyšší vek pri prvom pôrode** (po 30. roku života), **krátko dojčia** a dlhodobo užívajú **hormonálnu substitučnú liečbu**. Pri diagnóze premaligných zmien alebo karcinómu prsníka je nevyhnutné okamžite vysadiť hormonálnu antikoncepciu a hormonálnu substitučnú liečbu.

Významným exogénnym rizikovým faktorom je **ionizujúce žiarenie** na oblasť hrudníka, hlavne v období vývoja prsnej žľazy (opakované RTG snímky pri skolióze, rádioterapia pri Hodgkinovom lymfóme).

Medzi neovplyvniteľné rizikové faktory patrí **vek** a **dedičnosť**. Riziko vzniku karcinómu narastá so stúpajúcim vekom. Podľa závislosti od dedičnosti rozlišujeme:

- **sporadickú formu** karcinómu prsníka - negatívna rodinná anamnéza,
- **familiárnu formu** karcinómu prsníka - pozitívna rodinná anamnéza, bez genetickej mutácie,
- **hereditárnu formu** karcinómu prsníka - dokázaná genetická mutácia (BRCA1, BRCA2).

Samostatnú skupinu rizikových faktorov tvoria **premalígne zmeny prsníka**, hlavne **atypické proliferatívne lézie** (viď kapitola 11) a **neinvazívne in situ karcinómy** (DCIS, LCIS) (viď kapitola 12). Už **diagnostikovaný karcinóm prsníka** predstavuje riziko vzniku recidívy v ipsilaterálnom prsníku, ako aj zvýšené riziko pre vznik karcinómu v kontralaterálnom prsníku.

Rizikové faktory vzniku karcinómu prsníka u mužov sú podobné ako u žien (vyšší vek, hormonálna nerovnováha, pôsobenie ionizujúceho žiarenia, výskyt rakoviny prsníka v rodinnej anamnéze). Často sa u mužov vyskytuje hereditárna forma karcinómu s mutáciou génu BRCA2.

### 13.2.1 Sporadický a familiárny karcinóm prsníka

Ide o najčastejšie formy karcinómu prsníka (90% všetkých prípadov). V etiopatogenéze sa neuplatňujú doteraz známe genetické mutácie, ale dôležitú úlohu hrajú ostatné rizikové faktory a rodinná anamnéza. Starostlivé vyhodnotenie rizikových faktorov umožňuje odhadnúť stupeň rizika vzniku karcinómu. Bolo vypracovaných niekoľko hodnotiacich systémov. Niektoré závisia iba od rodinnej anamnézy (napr. Clausov model a Fordov model), iné závisia okrem rodinnej anamnézy aj od hormonálnych a reprodukčných faktorov (napr. modely Gail a Tyrer-Cuzick). V USA je najčastejšie používaný Gailov model, v Európe sa najčastejšie používajú tzv. **Clausové tabuľky** (Clausov model). Tieto tabuľky slúžia k jednoduchému zhodnoteniu celoživotného rizika ženy pre vznik karcinómu prsníka podľa závažnosti jej rodinnej anamnézy. Clausové tabuľky neberú do úvahy ďalšie faktory, ktoré môžu riziko malignity ovplyvniť, napríklad už preexistujúce benígne ochorenie prsníka. Celoživotné kumulatívne riziká sú vyjadrené v percentách. **Bežná populácia**, bez rodinnej záťaže, má celoživotné riziko asi **6-7%**. Na základe Clausových tabuliek možno určiť tri skupiny žien podľa rizika:

- nízke riziko (do 10%) - prakticky rovnaké ako bežná populácia bez pozitívnej rodinnej anamnézy; bez nutnosti špeciálnych opatrení
- stredné riziko (10-20%) - pravidelné skriningové vyšetrenia, samovyšetrovanie každý mesiac
- vysoké riziko (viac ako 20%) - starostlivá dispenzarizácia, eventuálne profylaktická mastektómia.

Clausové tabuľky sú voľne dostupné na internete, kde sú k dispozícii aj automatické kalkulačky na výpočet rizika.

### 13.2.2 Hereditárny karcinóm prsníka

Malá skupina, približne 5-10% karcinómov, má hereditárny pôvod, podmienený prítomnosťou genetickej mutácie. Najvýznamnejšie gény, ktoré predstavujú vysoké riziko vzniku rakoviny prsníka sú **BRCA 1/2, TP53, PTEN, STK11, CDH1**. Tieto gény spadajú do skupiny génov silnej penetrancie. Medzi ďalšie gény, ktorých mutácia môže spôsobiť zvýšené riziko karcinómu prsníka, ako aj iných nádorov, patria CHEK2, ATM, STK 11, BRIP1, PALB2 a iné.

#### **BRCA1/BRCA2**

Skratka týchto génov je odvodená z anglických slov BReast CAncer. Ide o tumor supresorové gény, ktorých proteínové produkty sa zúčastňujú kontroly bunkového cyklu a procesov reparácie poškodenej DNA. BRCA1 je lokalizovaný na 17. chromozóme, BRCA2 na 13. chromozóme. Hereditárne mutácie týchto génov sú zodpovedné za **syndróm hereditárneho karcinómu prsníka**

(HBC - hereditary breast cancer syndrome) a **syndróm hereditárneho karcinómu prsníka a vaječníkov** (HBOC - hereditary breast/ovarian cancer syndrome). Častejšie sa vyskytujú v Židovskej populácii. Celoživotné riziko vzniku karcinómu prsníka pri mutácii BRCA1 je až 72%, pri BRCA2 je to 69%. Riziko karcinómu ovárií je 44% pri mutácii BRCA1 a 17% pri BRCA2. Prevalencia mutácií génov BRCA1/2 u pacientok s karcinómom prsníka sa pohybuje medzi 4-6%. Pre tieto karcinómy je typické, že sa vyskytujú v mladšom veku (od 25. roku, približne o 10-15 rokov skôr ako sporadická forma), mávajú sklon ku multicentricite, multifokalite a bilaterálnemu výskytu a často ide o prognosticky najhorší typ, tzv. **triple negatívny typ**. Pri dokázaní mutácie bez prítomnosti karcinómu je možnosťou voľby **profylaktická mastektómia** s rekonštrukciou prsníkov a **bilaterálna ovariectómia**. Pri karcinóme je vždy indikovaná mastektómia a biopsia sentinelovej uzliny, resp. axilárna disekcia (pozri kapitolu 18.1 Chirurgická liečba).

Muži s touto mutáciou majú oproti bežnej populácii, v ktorej je karcinóm prsníka raritný, 50-100 násobne vyššie riziko vzniku karcinómu prsníka.

### **Gén TP53**

Tento gén patrí medzi tumorsupresorové gény a kóduje proteín **p53**, ktorý sa podieľa na regulácii bunkového cyklu a apoptózy (býva označovaný ako „strážca genómu“). Mutácia alebo inaktivácia tohto génu má za následok poruchu apoptózy a následný proces kancerogenézy a vyskytuje sa až u 70% všetkých nádorov v populácii (nie len pri karcinóme prsníka). Celoživotné riziko karcinómu prsníka predstavuje 40-60%. Mutácia tohto génu je vždy prítomná aj pri raritnom autozomálne dominantnom dedičnom ochorení - **Li-Fraumeniho syndróme**, pre ktorý je typický vznik karcinómu prsníka v mladšom veku (pred 45. rokom), ale aj výskyt sarkómov, leukémie, lymfómov a nádorov nadobličiek.

### **PTEN**

Homológ fosfatázy a tenzínu (*phosphatase and tensin homolog*, PTEN) je tumorsupresorový gén a regulátor rastu, ktorého mutácia sa uplatňuje pri onkogenéze. Vyskytuje pri **Cowdenovom syndróme**, charakterizovanom makrocefáliou, špecifickými kožnými prejavmi a náchylnosťou na dysplastický gangliocytóm malého mozgu, ako aj na rakovinu prsníka a štítnej žľazy. Riziko vzniku karcinómu prsníka je na úrovni 25-50%.

### **STK11**

Ďalším génom spôsobujúcim zvýšené riziko rakoviny prsníka je STK11 kódujúci serín/treonínkinázu. Mutácia STK11 je prítomná pri autozomálne dominantnom **Peutz-Jeghersovom syndróme**, ktorý je charakterizovaný periorálnou pigmentáciou a hamartomatóznou polypózou. Pacienti s Peutz-Jeghersovým syndrómom majú okolo 30–50% riziko vzniku karcinómu prsníka do 70 rokov.

### **CDH1 (E-kadherín)**

Ide o tumorsupresorový gén kódujúci proteín E-kadherín, ktorý je zodpovedný za vzájomnú interakciu buniek. Pri jeho inaktivácii dochádza ku karcinogenéze s vývojom hlavne lobulárneho karcinómu prsníka (porucha adhézie buniek je zodpovedná za častý výskyt multifokálnych, multicentrických a bilaterálnych lobulárnych karcinómov). Imunohistochemické vyšetrenie E-kadherínu sa v sporných prípadoch uplatňuje pri diferencovaní medzi duktálnym a lobulárnym karcinómom.

### 13.2.2.1 Genetické vyšetrenie

Pri podozrení na dedične podmienený (hereditárny) karcinóm prsníka je vhodné odporučiť pacientku/pacienta na konzultáciu do ambulancie klinickej genetiky. Genetickú konzultáciu môže indikovať praktický lekár ako aj lekár špecialista - chirurg, gynekológ-pôrodník, klinický onkológ a pod. Genetik na základe výsledkov vyšetrenia určí ďalšiu preventívnu stratégiu pre vyšetrovanú osobu, ako aj pre ostatných členov rodiny. Laboratórne genetické testovanie sa začína spravidla od pacienta s onkologickým ochorením.

#### ***Kritériá na indikáciu genetického vyšetrenia BRCA génov:***

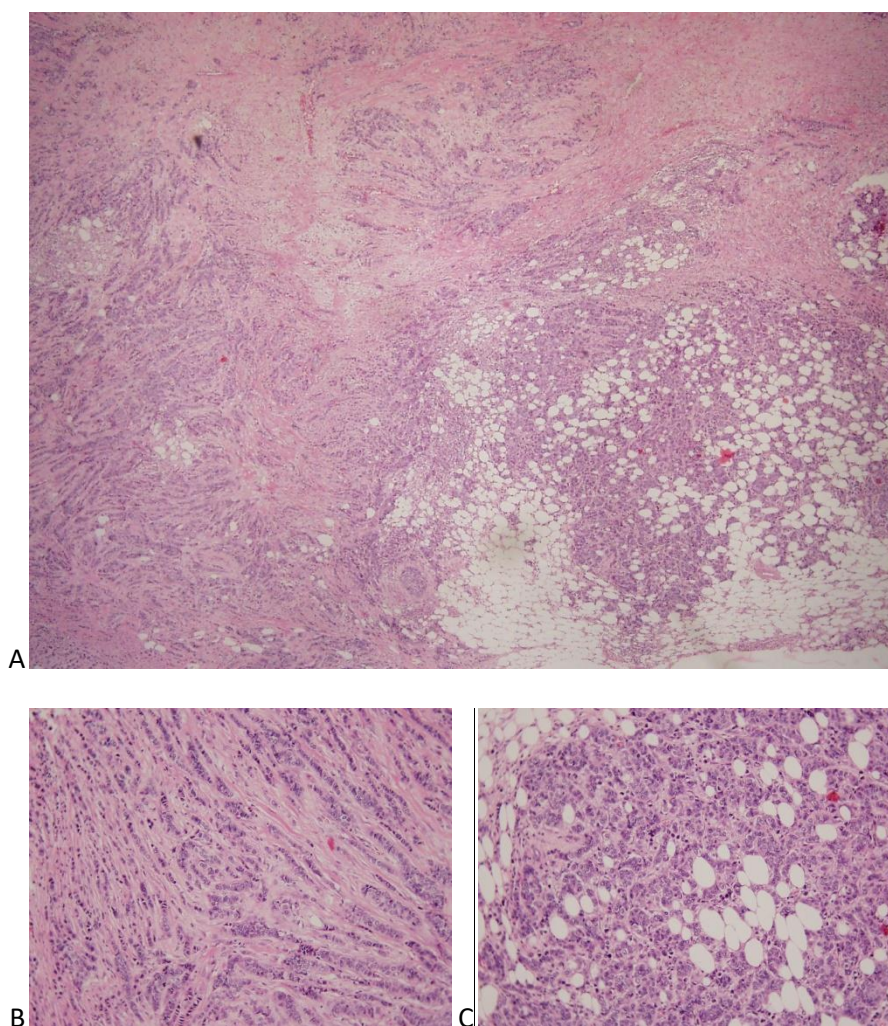
1. Pacienti s verifikovaným karcinómom prsníka/ovária s pozitívnou rodinnou anamnézou:
  - traja a viacerí príbuzní s karcinómom prsníka/ovária v jednej príbuzenskej línii (bilaterálny karcinóm je považovaný za dva nádory),
  - dvaja príbuzní prvého stupňa (zo strany otca aj II. stupňa) s karcinómom prsníka/ovária, ak aspoň jeden bol diagnostikovaný do 50. roku života,
  - jeden príbuzný s karcinómom prsníka/ovária a ďalší príbuzný I. stupňa s HBOC (syndrómom hereditárneho karcinómu prsníka a vaječníkov) asociovaným tumorom (ca kolorekta, ca pankreasu, ca prostaty, ca maternice, malígny melanóm), pričom aspoň jeden bol diagnostikovaný do 50. roku života.
2. Pacienti s verifikovaným karcinómom prsníka/ovária bez pozitívnej rodinnej anamnézy:
  - obojstranný karcinóm prsníka/ovária, alebo ich kombinácia, prvý karcinóm do 50. roku,
  - karcinóm prsníka/ovária v mladom veku do 40. roku,
  - medulárny a atypický medulárny karcinóm prsníka do 50. roku,
  - triple negatívny karcinóm prsníka (negativita estrogénových (ER), progesterónových (PR) a HER2 receptorov) do 50. roku,
  - karcinóm prsníka u muža
3. Osoby bez diagnostikovaného karcinómu prsníka/ovária ak pochádzajú z rodiny:
  - s anamnézou viacnásobného výskytu karcinómu prsníka v rodine (riziko na základe Clausových tabuliek nad 25%),
  - s príbuznou I. stupňa s duplexným výskytom karcinómu prsníka a ovária,
  - s dvoma príbuznými I. stupňa (zo strany otca aj II. stupňa) s karcinómom ovária,
  - kde otec alebo brat má karcinóm prsníka a ďalší príbuzný I. alebo II. stupňa má karcinóm prsníka.

Zoznam ambulancií klinickej genetiky je uvedený na internetovej stránke Slovenskej aliance zriedkavých chorôb ([www. http://sazch.sk/pomoc-pacientom/geneticke-ambulancie/](http://sazch.sk/pomoc-pacientom/geneticke-ambulancie/)).

## 13.3 Morfológická klasifikácia karcinómu prsníka (Typing)

Karcinóm prsníka netvorí uniformnú nozologickú jednotku, ale predstavuje širokú skupinu nádorových ochorení so špecifickými klinickými, histopatologickými a molekulárnymi vlastnosťami. Klasické morfológické delenie na **duktálny** a **lobulárny invazívny karcinóm** je už prekonané a bolo nahradené novou WHO klasifikáciou. Nádory prsníka sa často vyskytujú so zmiešanými morfológickými typmi (Obr. 29). Pomerne často býva súčasťou invazívneho karcinómu aj karcinóm in situ. Ak tvorí viac ako 25% objemu nádoru, hovoríme o invazívnom karcinóme s **extenzívnou**

**intraduktálnou komponentou (EIC).** Jeho význam je hlavne pri limitovaných operáciách, kedy ponechanie časti in situ nádoru môže byť zdrojom recidív.



Obr. 29 Zmiešaný karcinóm prsníka (farbenie HE, zväčšenie 40x): A) Dvojzložkový invazívny karcinóm, tvorený tenkými invazívnymi pruhmi (tzv. „husací pochod“) až disperznými infiltrátmi lobulárneho karcinómu prsníka (vľavo; detail B, zväčšenie 200x) a solídnymi zhlukmi a pruhmi nádorových buniek NST karcinómu prsníka (vpravo; detail C, zväčšenie 200x)

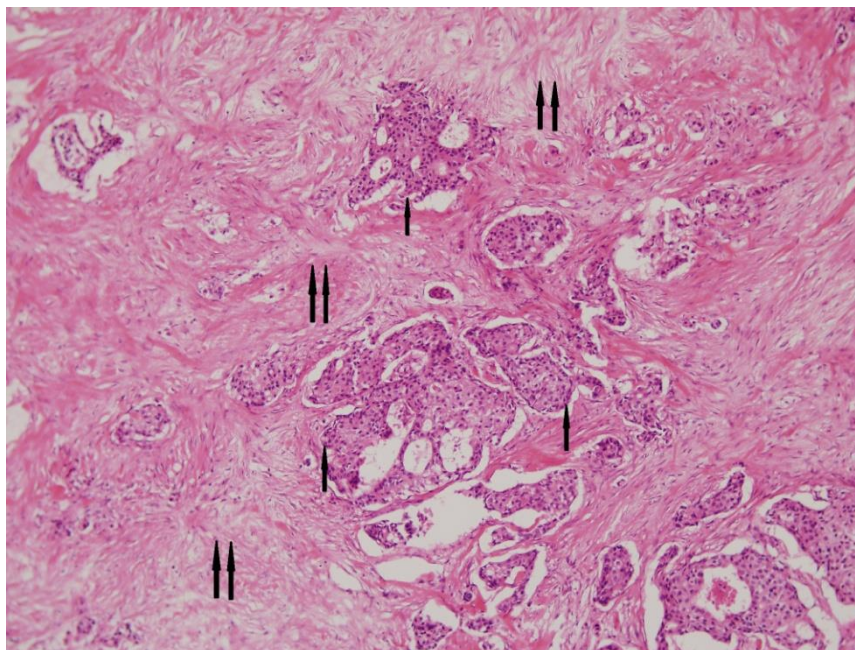
### 13.3.1 Bližšie neurčený invazívny karcinóm (NST)

Ide o najčastejšie sa vyskytujúci malígny epitelový nádor prsníka. Tvorí 70-85% všetkých malígnych nádorov prsníka. V minulosti bol označovaný ako duktálny invazívny karcinóm. Predstavuje heterogénnu skupinu nádorov, ktoré nemajú špecifický morfológický znak, preto sa pre ne v súčasnosti používa označenie **bližšie neurčený invazívny karcinóm** (invasive breast cancer of no special type - NST, invasive breast carcinoma not otherwise specified - NOS).

Makroskopicky sa javí ako tuhý fibrotický alebo hviezdovitý sivobiely uzol, má rôznu veľkosť a môže obsahovať kalcifikácie. Histomorfologicky sa vyskytujú low-grade nádory s mierne pleomorfnými nádorovými bunkami usporiadanými v tubuloch s miernou mitotickou aktivitou až po high-grade s vysokou pleomorfnou nádorovou skladbou, s bunkami usporiadanými v solídnych



vrstvách a skupinách s početnou mitotickou aktivitou a nádorovou nekrózou. Karcinómové bunky bývajú sprevádzané miestami rozsiahlou fibróznou (dezmozplastickou) strómou, ktorá najmä v centrálnych úsekoch nádoru môže byť tak rozsiahla, že prevažuje nad epitelovou komponentou nádoru (Obr. 30). Hojne sa vyskytujú kolagénové vlákna, ktoré sú podkladom vŕhovania kože alebo prsnej bradavky, ak je nádor v ich blízkosti. V diagnostike sa uplatňuje mamografia (výskyt kalcifikátov) a ultrasonografia.



Obr. 30: Bližšie neurčený invazívny karcinóm NST (farbenie HE, zväčšenie 100x): Solídne zhluky a pruhy high-grade karcinómu prsníka NST (↑) sú obkolesené dominujúcou, málo celulóznou, fibróznou strómou (↑↑). Opticky prázdne priestory v okolí nádorových buniek sú tzv. „retrakčné artefakty“

V rámci NST karcinómu sa popisujú aj extrémne zriedkavé podtypy s nezvyčajným cytomorfológickým obrazom alebo funkčnými znakmi. Patrí sem: **invazívny karcinóm s neuroendokrinnou diferenciáciou**, **karcinóm so stromálnymi viacjadrovými obrovskými bunkami**, **pleomorfný karcinóm**, **karcinóm s choriokarcinomatóznymi črtami**, **karcinóm s melanotickými črtami**, **onkocytický karcinóm**, **karcinóm bohatý na tuky** (lipid-rich carcinoma), **karcinóm bohatý na glykogén** (glycogen-rich clear cell carcinoma), **sebaceózný karcinóm prsníka**.

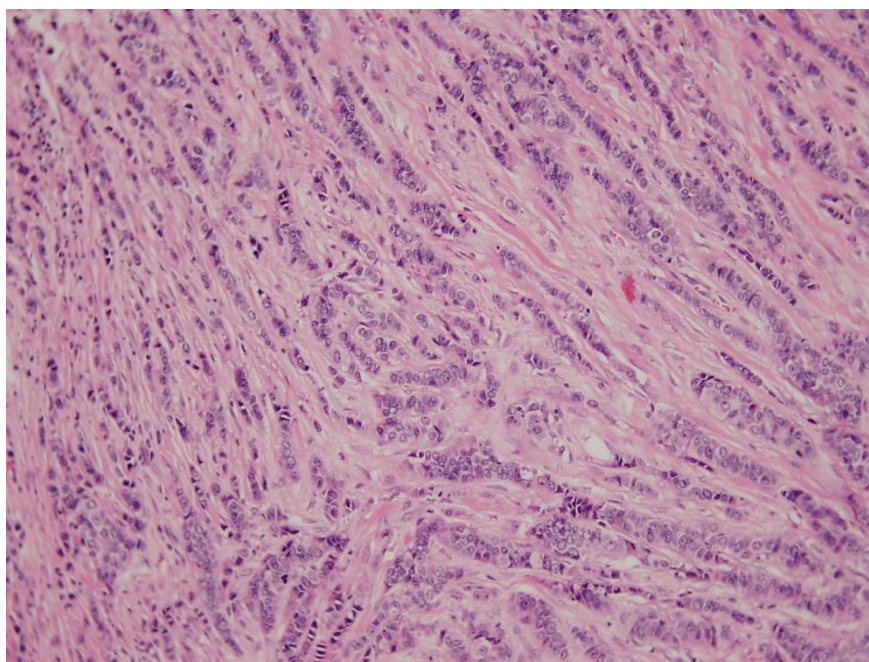
Špecifické postavenie v rámci invazívneho karcinómu NST má **medulárny karcinóm**, resp. **invazívny karcinóm NST s medulárnym vzorom**. Má typický morfológický obraz. Býva ostro ohraničený, mäkký, môže mať pseudopúzdro a pripomínať tak benígny tumor. Ide o high-grade karcinóm so syncytiálnym rastom, vysokou mitotickou aktivitou a výraznou **lymfocytárnou infiltráciou** (tumour infiltrating lymphocyte, TIL), ktorá je pre tento typ karcinómu špecifická. Býva často prítomný pri BRCA1 mutácii a najčastejšie sa vyskytuje ako triple-negatívny typ (negatívne hormonálne receptory ER, PR a negatívny HER2). Prítomnosť lymfocytov (TIL) v high-grade karcinóme vytvára lepšiu prognózu nádoru.

### 13.3.2 Invazívny lobulárny karcinóm

Invazívny lobulárny karcinóm (ILC) je zložený z disociovaných buniek, ktoré sú najčastejšie individuálne rozptýlené alebo usporiadané do lineárneho vzoru (husací pochod) (Obr. 31). Disociovaný rast je podmienený stratou funkcie E-kadherínu, zodpovedného za medzibunkový kontakt. Tvorí 5-15% všetkých invazívnych karcinómov prsníka. V porovnaní s invazívnym karcinómom NST sa vyskytuje u starších žien s vekom 57-65 rokov. Najčastejšie sa nachádza v centrálnej časti žľazy. Typický je pre neho multifokálny a multicentrický výskyt nádorov a zároveň synchronný (v rovnakom čase) alebo metachrónny (neskôr po diagnóze prvého tumoru) karcinóm v druhom prsníku.

Na rozdiel od invazívneho karcinómu NST, invazívny lobulárny karcinóm metastázuje menej často do axilárnych lymfatických uzlín. Typicky metastázuje do kostí, kože, gastrointestinálneho traktu, uteru a ovárií, meningov a do peritonea.

Klasický invazívny lobulárny karcinóm je zvyčajne low-grade, má nízku proliferáciu, pozitívne hormonálne receptory (ER pozitívne v 80-95%) a negatívny HER2, čo určuje lepšiu prognózu nádoru. Existuje však aj zriedkavý high-grade typ, tzv. **pleomorfný lobulárny karcinóm**, ktorý môže obsahovať bunky pečatného prsteňa (signet-ring cells) a má výrazne horšiu prognózu. Dezmozplastická reakcia strómy je pri ILC nevýrazná, čo limituje použitie mamografie v diagnostike (často býva falošne negatívny nález). Lepšie výsledky ponúka **ultrazvuková diagnostika a magnetická rezonancia**.



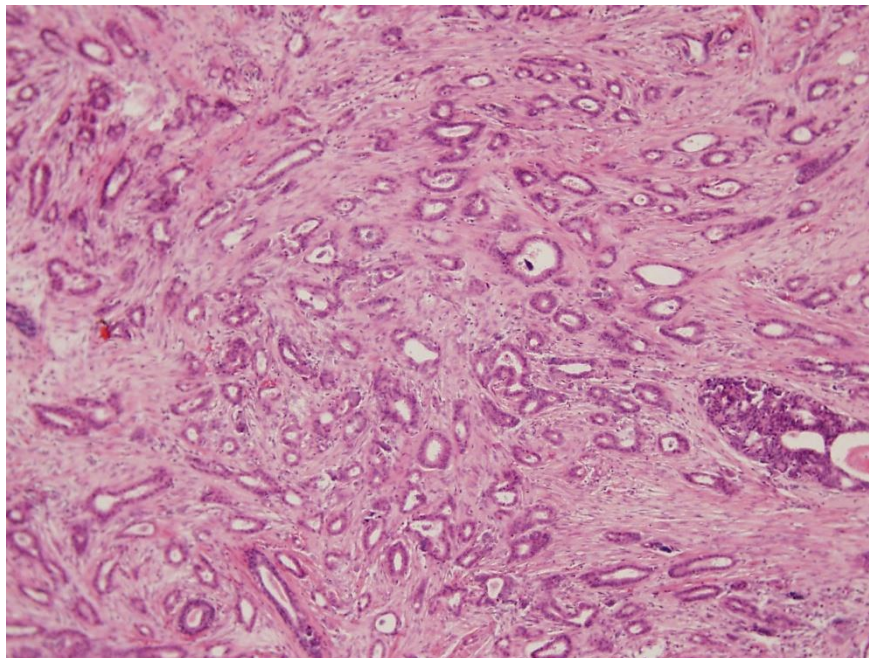
Obr. 31 Lobulárny invazívny karcinóm (farbenie HE, zväčšenie 200x): Jednovrstvové infiltrujúce pruhy nádorových buniek lobulárneho karcinómu prsníka (tzv. „husací pochod“) sprevádzané miernou fibroprodukciou.

### 13.3.3 Tubulárny karcinóm

Ide o malígny low-grade invazívny karcinóm zložený z pravidelne usporiadaných tubulov lemovaných jednou vrstvou neoplastických buniek (Obr. 32). Tvorí približne 1,6% všetkých malígnych



nádorov prsníka. Vyskytuje sa typicky vo vyššom veku a býva zvyčajne malý. Na mamografickom vyšetrení sa zobrazuje ako spikulovitý tumor s amorfnými mikrokalcifikátmi. Spikuly sú často dlhšie ako samotný karcinóm. Zriedkavo metastázuje do lymfatických uzlín. Prognóza je veľmi dobrá, 5-ročné prežívanie dosahuje až 88%.



Obr. 32 Tubulárny karcinóm (farbenie HE, zväčšenie 100x): Nádor tvorený relatívne uniformnými, pravidelnými tubulmi s jednou vrstvou nádorových buniek s „low-grade“ malígnymi črtami

#### 13.3.4 Mucinózný karcinóm

Mucinózný karcinóm je invazívny karcinóm prsníka charakterizovaný zhlukami epitelových nádorových buniek suspendovaných (plávajúcich) v extracelulárnom mucíne. Tvorí približne 2% malígnych tumorov prsníka a vyskytuje sa typicky u postmenopauzálnych žien s mediánom veku 71 rokov. Makroskopicky ide o mäkký nádor, sivej farby s gelatinóznym povrchom. Nádorové bunky majú veľa cytoplazmy s obsahom mucínu, niektoré tvoria obraz pečatného prsteňa (signet-ring cell). Veľkosť tumoru môže variovať od niekoľkých milimetrov až po 20 cm.

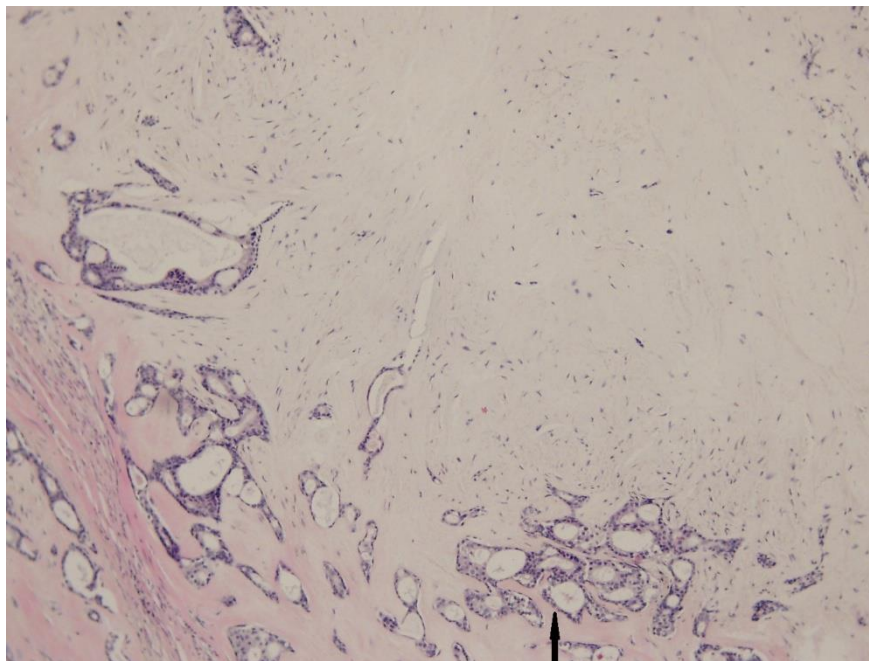
Rozlišujeme dva typy mucinózneho karcinómu - **čistý mucinózný A typ** s mucinóznou komponentou viac ako 90%, ktorý má nízku mieru rekurencie a vynikajúcu prognózu s 5-ročným prežívaním 94% a **zmiešaný mucinózný B typ** s mucinóznou komponentou 10-90% a obsahuje variabilnú zložku invazívneho karcinómu NST. Prognóza druhého typu je horšia a určuje ju zložka NST karcinómu.

V mamografickom obraze vidno nízkodenzný ostro ohraničený laločnatý tumor. Kalcifikáty v čistom A type sú zriedkavé, v zmiešanom B type sa vyskytujú v závislosti od podielu NST karcinómu.

#### 13.3.5 Metaplastický karcinóm

Metaplastický karcinóm je heterogénna skupina invazívnych karcinómov prsníka charakterizovaná diferenciáciou neoplastického epitelu na dlaždicové bunky a/alebo mezenchymálne

elementy vrátane vretenovitých, chondroidných (Obr. 33), svalových a kostných buniek (napr. adenoskvamózny karcinóm prsníka, metaplastický karcinóm s mezenchymálnou diferenciáciou a pod.). Tvorí 0,2-1% všetkých zhubných nádorov prsníka. Veľkosť tumoru dosahuje 2-10 cm, býva neostro a nepravidelne ohraničený. Metastázuje do mozgu a pľúc, lymfatické uzliny bývajú postihnuté zriedkavo. Typicky sa vyskytuje ako triple-negatívny typ a má zlú prognózu s 5-ročným prežívaním 62%. Diagnostikuje sa ultrasonograficky a mamograficky (kalcifikáty sú prítomné len v 17%).



Obr. 33 Metaplastický karcinóm s chondroidnou metapláziou (farbenie HE, zväčšenie 100x): Metaplastický karcinóm prsníka tvorený tubulárne rastúcim karcinómom NST (↑), ktorý v centrálnej časti tvorí objemné, disperzné bunky zavzaté do svetlej, amorfnej matrix pripomínace štruktúry chrupavky

### 13.3.6 Mikropapilárny karcinóm

Invazívny mikropapilárny karcinóm je zložený z malých, dutých alebo morule podobných zhlukov malígnych buniek obklopených voľnými priestormi. Predstavuje zriedkavý tumor tvoriaci 0,9-2% všetkých invazívnych karcinómov prsníka. Častejšie sa však vyskytuje ako zložka zmiešaného karcinómu (7,4% všetkých malígnych nádorov). Zvyčajne má pozitívne estrogénové a progesterónové receptory, avšak vyskytujú sa aj triple-negatívne typy. Typické je šírenie nádoru lymfovaskulárnou cestou, preto bývajú v čase diagnózy veľmi často prítomné metastázy v axilárnych lymfatických uzlinách. Aj preto má mikropapilárny karcinóm horšiu prognózu ako invazívny karcinóm NST. Diagnostikuje sa mamograficky a ultrasonograficky.

## 13.4 Klasifikácia stupňa diferenciácie (Grading)

Tento typ hodnotenia sa používa len pri malígnych nádoroch. Klasifikácia sa zameriava na vzhľad buniek rakoviny prsníka v porovnaní so vzhľadom normálneho prsného tkaniva. Normálne

bunky v orgáne sa diferencujú, čo znamená, že nadobúdajú špecifické tvary a formy, ktoré odrážajú ich funkciu. Rakovinové bunky túto diferenciáciu strácajú. Pri rakovine sú bunky, ktoré by sa normálne usporiadali tak, aby tvorili mliečne dukty, dezorganizované. Bunkové delenie sa stáva nekontrolovaným, bunkové jadrá sa stávajú menej uniformnými. Podľa stupňa diferenciácie sa karcinóm klasifikuje ako **dobře diferencovaný** (nizky stupeň), **stredne diferencovaný** (stredný stupeň) a **slabo diferencovaný** (vysoký stupeň). Čím podobnejšie sú rakovinové bunky normálnym bunkám, tým pomalší je ich rast a lepšia prognóza. Zle diferencované druhy rakoviny majú horšiu prognózu.

Najpoužívanejším „grading systémom“ pre karcinóm prsníka je **Nottinghamský systém** (synonymá: systém Bloom – Richardson – Elston (BRE), alebo modifikácia Elston-Ellis klasifikačného systému Scarff-Bloom-Richardson). Nottinghamský systém hodnotí tri vlastnosti nádoru, pričom sa používa skóre pre každú kategóriu od 1 do 3 a výsledný grading je daný súčtom skóre jednotlivých kategórií:

**1. Tvorba tubulov:** tento parameter hodnotí, aké percento nádoru vytvára tubulárne alebo žľazové formácie. Pri karcinóme dochádza k poruchám normálneho usporiadania.

- > 75% objemu nádoru                      1 bod
- 10-75% objemu nádoru                    2 body
- < 10% objemu nádoru                    3 body

**2. Jadrový (nukleárny) pleomorfizmus:** stupeň zmeny vo veľkosti a tvare jadier nádorových buniek.

- malé, pravidelné, uniformné bunky (minimálne zmeny)                      1 bod
- mierne/stredné jadrové zmeny vo veľkosti a tvare                              2 body
- jadrá s výraznými zmenami vo veľkosti a tvare                                  3 body

**3. Počet mitóz:** počet deliacich sa buniek (mitotických obrazov) v 10 zorných poliach mikroskopu (high-power field, HPF). Pri hodnotení treba zohľadniť veľkosť zorného poľa mikroskopu (Tab. 3). Jedným z charakteristických znakov rakoviny je to, že bunky sa nekontrolovateľne delia. Čím viac buniek sa delí, tým horšia je prognóza.

Veľkosť zorného poľa					Skóre
0.096 mm <sup>2</sup>	0.12 mm <sup>2</sup>	0.16 mm <sup>2</sup>	0.27 mm <sup>2</sup>	0.31 mm <sup>2</sup>	
0-3	0-4	0-5	0-9	0-11	1 bod
4-7	5-8	6-10	10-19	12-22	2 body
>7	>8	>10	>19	>22	3 body

Tab. 3 Počet mitóz na 10 zorných polí mikroskopu (HPF) podľa veľkosti zorného poľa

Body pre každé z týchto troch kritérií sa sčítajú, aby sa získalo konečné celkové skóre a zodpovedajúca známka gradingu:

- 3-5 bodov - **Grade 1 (G1)** - dobre diferencovaný tumor, najlepšia prognóza,

- 6-7 bodov - **Grade 2 (G2)** - stredne diferencovaný tumor, stredná prognóza,
- 8-9 bodov - **Grade 3 (G3)** - zle diferencovaný, najhoršia prognóza.

Nottinghamský klasifikačný systém stupňa diferenciácie sa nepoužíva pre medulárny karcinóm, ktorý je high-grade už vo svojej definícii. Rovnako tento systém neplatí pre metaplastický karcinóm. Grading sa neurčuje ani po neoadjuvantnej liečbe.

## 13.5 Molekulárno-biologická klasifikácia

Morfologická klasifikácia a grading tumoru sa už dávno ukázali ako nedostatočné pre komplexné posúdenie správania nádoru. Prvé zmeny v klasifikácii prinieslo vyšetrovanie expresie steroidných receptorov v 80-tych rokoch 20. storočia, ktoré rozdelilo nádory na **estrogén-dependentné** a **estrogén-independentné**. V roku 2000 bola po prvýkrát navrhnutá terminológia „molekulárnej klasifikácie“ rakoviny prsníka s komplexnou štúdiou preukazujúcou rozdiely v génovej expresii. Rutinné hodnotenie **imunofenotypu** nádoru zahŕňa vyšetrenie **estrogénových receptorov (ER)**, **progesterónových receptorov (PR)** a expresiu **humánneho rastového faktora 2 (HER2)**. Sú to prognostické markery a dôležité prediktívne faktory zamerané na hormonálnu a anti-HER2 cieľnú terapiu. Medzi doplnkové prognostické a prediktívne markery patrí **marker proliferácie aktivity Ki-67** a vyšetrenie **androgénového receptora (AR)**.

### 13.5.1 Biomarkery molekulárno-biologickej klasifikácie

#### 13.5.1.1 Estrogénové receptory (ER)

Estrogén je kľúčový hormón zodpovedný za rast a diferenciáciu prsnej žľazy. V zdravej premenopauzálny žľaze tvoria bunky exprimujúce estrogénové receptory približne 7% všetkých epiteliálnych buniek. Ide hlavne o luminálne bunky, ktoré sú rovnomerne distribuované. S vekom sa počet ER+ buniek zvyšuje až do obdobia menopauzy, kedy sa ich počet ustáli. Zvýšená expresia estrogénových receptorov zvyšuje relatívne riziko vzniku invazívneho karcinómu až trojnásobne.

Expresia nukleárneho ER je prediktívnym markerom. U pacientok s expresiou  $\geq 1\%$  jadrovej ER je významná pravdepodobnosť, že budú mať prospech z endokrinnej liečby, v porovnaní s pacientkami vykazujúcimi  $< 1\%$  expresiu ER, u ktorých liečba nezaberá. Väčšina ER-pozitívnych nádorov má vysoké hladiny expresie ER a majú lepšiu prognózu ako ER-negatívne karcinómy. Rakoviny s nízkou hladinou ER (1-10% expresia ER) sú menej časté a majú horšiu prognózu ako tie s vysokou hladinou expresie ER.

#### 13.5.1.2 Progesterónové receptory (PR)

V tkanivách invazívneho karcinómu koreluje expresia PR s gradingom nádoru. Väčšina ER-pozitívnych nádorov je súčasne aj PR-pozitívna. V skupine ER-pozitívnych nádorov sa hladiny expresie progesterónových receptorov považujú za prognostický marker: prípady s nižšou úrovňou expresie PR sú spojené s horšou prognózou, ale pacientky majú stále prospech z endokrinnej liečby.

#### 13.5.1.3 Humánny rastový faktor 2 (HER2)

HER2 je člen rodiny receptorov rastových faktorov - vrátane EGFR (HER1), ERBB3 (HER3) a ERBB4 (HER4) - ktoré regulujú normálnu bunkovú proliferáciu, vývoj a prežitie. HER2 sa nachádza na povrchu buniek v nízkych hladinách v normálnom epiteli prsníka. V 10 - 20% invazívnych karcinómov

prsníka je gén ERBB2 (HER2) amplifikovaný, čo vedie k nadmernej expresii proteínu HER2 na povrchu bunky. Táto nadmerná expresia proteínu s **tyrozínkinázovou aktivitou** môže potom viesť k agresívnejšej forme rakoviny v dôsledku zvýšenia proliferácie, motility buniek a angiogenézy. V súčasnosti existuje viacero monoklonálnych protilátok proti HER2. Štandardom je stále liečba anti-HER2 biologickou liečbou **trastuzumabom (Herceptin)**. Testovanie HER2 je potrebné pri každom invazívnom karcinóme, pretože pozitívne prípady je možné liečiť okrem chemoterapie aj terapiou zameranou na HER2, čo výrazne zvyšuje prežívanie pacientok.

#### 13.5.1.4 Marker proliferácie aktivity Ki-67

Proliferácia karcinómu prsníka je dôležitým parametrom, ktorý je potrebné zohľadniť pri hodnotení agresivity ochorenia, a teda aj pri terapeutickom rozhodovaní, najmä pokiaľ ide o chemoterapiu. Ki-67 je nukleárny proteín exprimovaný vo všetkých proliferujúcich bunkách v celom priebehu bunkového cyklu okrem G0 a včasnej G1 fázy. Používa sa ako doplnok ku gradingu nádorov a má význam pri určovaní prognózy a potenciálneho prínosu chemoterapie.

**ER-negatívne** a **HER2-pozitívne** karcinómy majú vyššiu proliferáciu (Ki-67 index 30-100%), preto rastú rýchlejšie a sú častejšie liečené chemoterapiou. **ER-pozitívne** nádory majú širšiu škálu proliferácie. Vysoko proliferatívne formy majú agresívnejšie správanie, aj keď väčšina prípadov má index Ki-67 nižší ako 20%. Agresívnejšie formy (Luminal B) majú proliferatívny index Ki-67  $\geq 14$  alebo 15%, menej agresívne podtypy (Luminal A) majú Ki-67  $< 14$  alebo 15%.

#### 13.5.1.5 Androgénové receptory (AR)

Viaceré štúdie potvrdili, že prítomnosť expresie AR súvisí s lepším prežívaním bez ochorenia/relapsu (*disease free survival*) ako aj so zlepšeným celkovým prežívaním (*overall survival*) pacientok s karcinómom prsníka. Avšak funkcia AR ako prediktora odpovede na hormonálnu terapiu antiandrogénovou liečbou u ER-pozitívnych a ER-negatívnych karcinómov prsníka je stále v štádiu skúmania. Preto sa AR testovanie v súčasnosti nevykonáva rutinne.

### 13.5.2 Klasifikácia nádorov

Na základe prítomnosti expresie uvedených receptorov vyšetrených imunohistochemicky možno zadeliť karcinóm prsníka do nasledujúcich základných subtypov:

- **Luminal A** (ER +, PR  $\geq 20\%$ , HER2 -, Ki-67  $< 14\%$ ): ide o dobre až stredne diferencovaný karcinóm (G1-2) s dobrou klinickou odpoveďou na hormonálnu liečbu a s dobrou prognózou. Odpoveď na chemoterapiu je slabá. Vyskytuje sa vo vyššom veku. Morfologicky sem patrí invazívny karcinóm NST, klasický invazívny lobulárny karcinóm, mucinózny, papilárny a tubulárny karcinóm.
- **Luminal B - HER2 negatívny** (ER +, HER2 - a aspoň jeden z nasledujúcich: Ki-67  $\geq 14\%$ , PR negatívny alebo  $< 20\%$ ): tumory sú zvyčajne stredne diferencované (G2), majú horšiu odpoveď na hormonálnu liečbu a dobrú odpoveď na chemoterapiu.
- **Luminal B - HER2 pozitívny** (ER +, HER2 +, Ki-67 nerozhoduje, PR nerozhoduje): tumory sú stredne až zle diferencované (G2-3), s horšou prognózou. V liečbe sa používa hormonálna liečba, chemoterapia a biologická liečba.
- **HER2 typ (non-luminal)** (ER -, PR -, HER2 +): zle diferencované tumory (G3), so zlou prognózou. Vyskytuje sa u mladších, premenopauzálnych žien. V systémovej liečbe sa uplatňuje chemoterapia a biologická liečba. Typicky sem patrí medulárny karcinóm.

- **Triple-negatívny (basal like)** (ER -, PR -, HER2 -): ide o zle diferencovaný karcinóm (G3) s veľmi zlou prognózou. Vyskytuje sa u mladších žien a býva často prítomný pri BRCA 1 a p53 mutácii. V systémovej liečbe je možné použiť len chemoterapiu. Pomerne skoro vytvára viscerálne a mozgové metastázy. Patrí sem medulárny, komplexný a metaplastický karcinóm.

Niektorí autori uvádzajú ešte skupinu nádorov s názvom **normal-like** (ER+, PR+/-, HER2-, Ki67 nízke). Ide o tumor, ktorý v počiatočných štádiách exprimuje gény podobné normálnemu epitelu prsníka. Je to však kontroverzná skupina, ktorá bola neskôr označená za arteficiálnu a v bežnej praxi sa širšie neuplatňuje.

## 13.6 Klasifikácia rozsahu ochorenia (Staging)

Pre klasifikáciu rozsahu nádorového ochorenia prsníka (ako aj pre nádory iných orgánov) sa používa celosvetovo akceptovaná **TNM klasifikácia**. Ide o najsilnejší prognostický faktor určujúci stratégiu liečby. Klasifikácia sa vzťahuje iba na karcinómy a týka sa mužského aj ženského prsníka. V prípade **viacerých súčasných primárnych nádorov** v jednom prsníku by sa mal na klasifikáciu použiť nádor s **najvyššou T-kategóriou**. Simultánne **bilaterálne karcinómy** prsníka by sa mali klasifikovať **osobitne**, aby sa umožnilo rozdelenie nádorov podľa histologického typu.

### 13.6.1 TNM klasifikácia

V súčasnosti je v platnosti 8. edícia TNM klasifikácie malígnych nádorov z roku 2017. Klasifikácia posudzuje primárny tumor (**Tumor**), postihnutie regionálnych lymfatických uzlín (**Nodus**) a prítomnosť vzdialených metastáz (**Metastasis**). Pri hodnotení „T“ kategórie sa uplatňuje klinické vyšetrenie a zobrazovacie vyšetrenia prsníka (mamografia, ultrasonografia, MRI). „N“ kategória sa hodnotí klinickým vyšetrením a ultrasonografiou axily. Na posúdenie „M“ kategórie sa rovnako využíva klinické vyšetrenie a zobrazovacie vyšetrenia zamerané na detekciu potenciálnych miest metastatického šírenia (RTG pľúc, CT brucha a mozgu, scintigrafia skeletu a pod.).

Podľa okolností a spôsobu hodnotenia TNM rozlišujeme:

- **ctNM** - tzv. klinický staging, ktorý sa určuje na základe klinického vyšetrenia a zobrazovacích metód. Ide o iniciálny staging, ktorý určuje **prvotný manažment liečby** karcinómu prsníka.
- **pTNM** - tzv. patologický staging, ktorý sa určuje na základe histopatologického vyšetrenia resekátu a lymfatických uzlín. Ide o spresňujúci staging iniciálneho klinického stagingu. Na základe pTNM sa určuje ďalšia **adjuvantná liečba**.
- **yTNM** - staging po absolvovaní neoadjuvantnej onkologickej liečby. Pokiaľ hodnotíme klinický staging po neoadjuvantnej liečbe, používame označenie **ycTNM**, po histopatologickom vyšetrení **ypTNM**.

### 13.6.2 Klinická TNM klasifikácia (cTNM)

#### T - primárny tumor

- **TX** Primárny tumor nie je možné hodnotiť
- **T0** Bez známk primárneho nádoru

- **Tis**                      **Karcinóm in situ**
  - Tis (DCIS)      Duktálny karcinóm in situ
  - Tis (LCIS)      Lobulárny karcinóm in situ<sup>a</sup>
  - Tis (Paget)      Pagetova choroba bradavky bez prítomnosti invazívneho karcinómu a/alebo karcinómu in situ (DCIS a/alebo LCIS). Pri súčasnom výskyte karcinómu s Pagetovou chorobou sa T určuje na základe veľkosti a charakteristík invazívneho, resp. in situ karcinómu.
- **T1**                      **Nádor 2 cm alebo menej v najväčšom rozmere**
  - T1mi              Mikroinvázia 0,1 cm alebo menej v najväčšom rozmere
  - T1a                Nádor väčší ako 0,1 cm, ale nie viac 0,5 cm v najväčšom rozmere
  - T1b                Nádor väčší ako 0,5 cm, ale nie viac ako 1 cm v najväčšom rozmere
  - T1c                Nádor väčší ako 1 cm, ale nie viac ako 2 cm v najväčšom rozmere
- **T2**                      **Nádor väčší ako 2 cm, ale nie viac ako 5 cm v najväčšom rozmere**
- **T3**                      **Nádor väčší ako 5 cm v najväčšom rozmere**
- **T4**                      **Nádor akejkoľvek veľkosti s priamym šírením do hrudnej steny alebo kože<sup>b</sup>**
  - T4a                Šírenie na hrudnú stenu (nezahŕňa samostatnú infiltráciu pectorálnych svalov)
  - T4b                Ulcerácie, ipsilaterálne satelitné kožné noduly alebo edém kože (vrátane tzv. „pomarančovej kože“)
  - T4c                Súčasný výskyt 4a a 4b
  - T4d                Inflamatórny karcinóm<sup>c</sup>

Poznámky:

<sup>a</sup> Americký spoločný výbor pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC) vylúčil Tis (LCIS) z TNM klasifikácie a de facto aj zo skupiny malígnych ochorení

<sup>b</sup> Samotná invázia do dermis sa neklasifikuje ako T4. Hrudná stena zahŕňa rebrá, medzirebrové svaly a musculus serratus anterior, ale nie musculus pectoralis major et minor.

<sup>c</sup> **Inflamatórny karcinóm prsníka** je klinickou kategóriou, nie morfológickou. Môže sa vyskytnúť pri akejkoľvek morfológickom type karcinómu. Je charakteristický difúznou, zatvrdnutou kožou s erysipeloidným okrajom, zvyčajne bez nádorovej masy v podkoží. Ak je biopsia kože negatívna a neexistuje žiadny lokalizovateľný a merateľný primárny karcinóm, klinický zápalový karcinóm (cT4d) sa pri histopatologickom vyšetrení hodnotí ako pTX (podrobnejšie viď kapitola 14).

## **N - regionálne lymfatické uzliny**

K regionálnym lymfatickým uzlinám (LU) prsníka patria ipsilaterálne:

1. Axilárne LU, ktoré zahŕňajú **interpektorálne Rotterove uzliny** a LU pozdĺž axilárnej vény a jej vetiev. Rozdeľujú sa na nasledujúce etáže:
  - a) I. etáž (level I) - dolná axila: LU laterálne od laterálneho okraja musculus pectoralis minor
  - b) II. etáž (level II) - stredná axila: LU priamo za m. pectoralis minor a Rotterove LU
  - c) III. etáž (level III) - horná (apikálna) axila: LU mediálne od mediálneho okraja m. pectoralis minor
2. Infraklavikulárne (subklavikulárne) LU
3. Vnútorne mammárne (intramamárne) LU



#### 4. Supraklavikulárne LU

Metastatické postihnutie lymfatických uzlín mimo spádovú regionálnu oblasť sa už hodnotia ako vzdialené metastázy (M1).

##### Klasifikácia:

- **NX**                    **Regionálne uzliny nie je možné hodnotiť** (napr. odstránené pri predchádzajúcej operácii)
- **N0**                    **Bez metastáz v regionálnych uzlinách**
- **N1**                    **Metastázy v pohyblivých ipsilaterálnych axilárnych uzlinách**
- **N2**                    **Metastázy vo fixovaných ipsilaterálnych axilárnych uzlinách, alebo prítomnosť metastáz vo vnútorných mammárnych LU bez postihnutia axilárnych LU**
  - N2a                    Navzájom fixované metastatické axilárne LU, resp. LU fixované k okolitým štruktúram
  - N2b                    Metastázy vo vnútorných mammárnych LU, bez prítomnosti metastáz v axilárnych LU
- **N3**                    **Metastázy v infraklavikulárnych alebo supraklavikulárnych LU, alebo súčasne metastázy v axilárnych a vnútorných mammárnych LU**
  - N3a                    Metastázy v infraklavikulárnych LU
  - N3b                    Metastázy súčasne vo vnútorných mammárnych a axilárnych LU
  - N3c                    Metastázy v supraklavikulárnych LU

##### M - vzdialené metastázy

Karcinóm prsníka vytvára vzdialené metastázy najčastejšie v pľúcach, kostiach, pečeni, mozgu. Zriedkavo môže metastázovať aj do oka. Za vzdialené metastázy sa považuje aj postihnutie lymfatických uzlín mimo regionálnu spádovú oblasť.

##### Klasifikácia:

- **MX**                    **Vzdialené metastázy nie je možné hodnotiť**
- **M0**                    **Bez prítomnosti vzdialených metastáz**
- **M1**                    **Prítomné vzdialené metastázy**

Niektorí autori uvádzajú aj kategóriu cM0 (i+), kedy metastázy nie sú detekovateľné klinickým alebo zobrazovacím vyšetrením, ale sú prítomné izolované nádorové bunky (veľkosť do 0,2 mm) v kostnej dreni, periférnej krvi, resp. v mimoregionálnych LU a sú detegované mikroskopicky alebo metódami molekulárnej biológie.

#### 13.6.3 Patologická TNM klasifikácia (pTNM)

Klinické a patologické hodnotenie primárneho tumoru (T) využíva rovnaké hodnotiace kritéria, a preto je rovnaké. Najvýraznejšie rozdiely sú v hodnotení regionálnych lymfatických uzlín (N). Pri hodnotení vzdialených metastáz (M) musí byť mikroskopicky potvrdený nález metastatického postihnutia príslušného orgánu alebo tkaniva.

#### pN - regionálne lymfatické uzliny

- **pNX**                **Regionálne uzliny nie je možné hodnotiť**
- **pN0**                **Bez metastáz v regionálnych uzlinách**
- **pN1**                **Mikrometastázy, alebo metastázy v 1-3 axilárnych LU a/alebo vnútorných  
mammárnych LU detekovaných v biopsii sentinelovej LU, ale nie klinicky**
  - pN1mi      Mikrometastázy (veľkosť 0,2 -2 mm)
  - pN1a      Metastázy v 1 až 3 axilárnych LU, z toho najmenej jedna metastáza je väčšia  
ako 2 mm v najväčšom rozmere
  - pN1b      Metastázy vo vnútorných mammárnych LU nedetekovaných klinicky
  - pN1c      Metastázy v 1 až 3 axilárnych LU a vo vnútorných mammárnych LU, ktoré  
neboli detekované klicky
- **pN2**                **Metastázy v 4-9 axilárnych LU, alebo metastázy v klinicky detegovaných  
vnútorných mammárnych LU s absenciou metastáz v axilárnych LU**
  - pN2a      Metastázy v 4 až 9 axilárnych LU, z toho najmenej jedna metastáza je väčšia  
ako 2 mm v najväčšom rozmere
  - pN2b      Metastázy v klinicky detegovaných vnútorných mammárnych LU s absenciou  
metastáz v axilárnych LU
- **pN3**
  - pN3a      Metastázy v 10 a viac axilárnych LU (najmenej jedna metastáza je väčšia  
ako 2 mm v najväčšom rozmere) alebo metastázy v infraklavikulárnych LU
  - pN3b      Metastázy v klinicky detegovaných vnútorných mammárnych LU a súčasne  
metastázy v axilárnych LU
  - pN3c      Metastázy v supraklavikulárnych LU

#### **13.6.4 Štádium ochorenia**

Na základe vyhodnotenia jednotlivých parametrov TNM klasifikácie určíme klinické štádium ochorenia (Tab. 4), ktoré má prognostický význam a zároveň indikuje ďalší liečebný plán.

Štádium	T	N	M
Štádium 0	Tis	N0	M0
Štádium IA	T1 (vrátane T1mi)	N0	M0
Štádium IB	T0, T1	N1mi	M0
Štádium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Štádium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Štádium IIIA	T0, T1, T2	N2	M0

	T3	N1, N2	M0
<b>Štádium IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>Štádium IIIC</b>	Akékoľvek T	N3	M0
<b>Štádium IV</b>	Akékoľvek T	Akékoľvek N	M1

Tab. 4 Klinické štádium karcinómu prsníka určené na základe TNM klasifikácie

### 13.7 Topografická klasifikácia (MKCH)

Klasifikácia nádorov prsníka podľa anatomickej lokalizácie vychádza z Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH). Táto klasifikácia býva pravidelne revidovaná, aby obsahovala nové položky. Sedemdesiate druhé Svetové zdravotnícke zhromaždenie v máji 2019 prijalo už 11. edíciu MKCH, ktorá nadobudne účinnosť 1. januára 2022.

Kód obsahuje štyri znaky - písmeno a tri číslice. Malígne nádory sú označené písmenom „C“. Karcinóm prsníka má kód **C50**. Za hlavné číslo sa pridávajú desatinné čísla, ktoré bližšie špecifikujú topografiu nádoru (Tab. 5). Samostatné nádorové postihnutie kože prsníka (napr. malígny melanóm, resp. iný zhubný nádor kože) má kód C43.5, resp. C44.5. Metastaticky postihnuté axilárne lymfatické uzliny majú kód C77.3.

Kód	Lokalizácia
C50.0	Prsníková bradavka a dvorec
C50.1	Centrálna časť prsníka
C50.2	Horný vnútorný (mediálny) kvadrant
C50.3	Dolný vnútorný (mediálny) kvadrant
C50.4	Horný vonkajší (laterálny) kvadrant
C50.5	Dolný vonkajší (laterálny) kvadrant
C50.6	Axilárny výbežok mliečnej žľazy
C50.8	Presahujúca lézia prsníka (postihnutie viacerých kvadrantov)
C50.9	Nešpecifikovaná lokalizácia

Tab. 5 Topografická klasifikácia karcinómu prsníka podľa MKCH

## 14 KARCINÓM PRSNÍKA U MUŽOV

Ide o zriedkavé ochorenie charakteristické heterogenitou, ako z klinického, tak aj z patologického hľadiska. Mužský karcinóm prsníka tvorí 0,5-1 % všetkých karcinómov prsníka u oboch pohlaví, čo predstavuje 100-krát nižší výskyt v porovnaní so ženami. Priemerne sa ochorenie stanoví najčastejšie vo veku 68 rokov. Všetky formy klasifikácií, tak ako sú uvedené vyššie, platia aj pre mužský karcinóm prsníka.

**Rizikové faktory:** Medzi hlavné rizikové faktory patrí vyšší vek, pozitívna rodinná anamnéza, abnormálny pomer hladín estrogénov a androgénov (kryptorchizmus, orchitída, poranenie semeníkov, cirhóza pečene), nezdravý životný štýl a nepriaznivé vplyvy vonkajšieho prostredia. Často sa u mužov vyskytuje **hereditárna forma** karcinómu s mutáciou génu **BRCA2**. Vo všeobecnosti majú muži s mutáciou BRCA génov oproti bežnej mužskej populácii, v ktorej je karcinóm prsníka raritný, 50-100 násobne vyššie riziko vzniku rakoviny prsníka. Karcinóm prsníka sa vyskytuje častejšie aj pri **Klinefelterovom syndróme** (47, XXY), čo je zriedkavý syndróm (výskyt približne 0,2%) prejavujúci sa neplodnosťou, hypogonadizmom, gynekomastiou a častejším výskytom nádorov zo zárodočných buniek semeníkov a prsníka.

**Klinický obraz:** Lézia sa zvyčajne prejaví ako bezbolestná subareolárna hmota často s prítomnou retrakciou bradavky, ulceráciou, krvácaním alebo výtokom (Obr. 34). Doba od spozorovania príznakov do prvej návštevy lekára je v priemere 10 mesiacov. V čase diagnózy je ochorenie často už vo vyššom štádiu s pokročilým lokálnym nálezom a v 15 % prípadov sú prítomné aj vzdialené metastázy.



Obr. 34: Karcinóm ľavého prsníka u mužov: A) retrakcia bradavky spôsobená nádorom; B) zmeny pigmentácie areolomammilárneho komplexu)

**Diagnostika:** Diagnostika a terapia sa riadi rovnakými princípmi ako u žien. V diagnostike zohrávajú významnú úlohu zobrazovacie modalítity ako natívna mamografia a ultrasonografia s následnou biopsiou a stagingovými vyšetreniami (CT hrudníka a brucha, scintigrafia kostí). Histologicky dominuje invazívny karcinóm NST, zriedkavejší je papilárny a výnimočne sa vyskytuje lobulárny karcinóm. Z imunohistochemických vyšetrení je známe, že miera expresie hormonálnych receptorov je u mužov vyššia ako u žien a s vekom narastá. Úloha androgénových receptorov je menej jasná. V 2-18% prípadov je prítomná nadmerná expresia receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER-2). Prítomnosť DCIS a inflamatórneho karcinómu je u mužov raritná.

**Liečba:** V súčasnosti je štandardom chirurgickej liečby mastektómia s biopsiou sentinelovej uzliny, prípadne disekciou axily pri pozitívnej sentinelovej LU, alebo pri klinicky prítomnom postihnutí axilárnych LU. Adjuvantná liečba zahŕňa hormonálnu liečbu (Tamoxifen), chemoterapiu, rádioterapiu a v prípade amplifikácie HER2 aj biologickú liečbu (trastuzumab, Herceptin). Kozmetické následky operačnej liečby, ako aj menší esteticko-erotický význam v porovnaní so ženami, sú u mužov viac akceptované, a preto sa rekonštrukcia prsníka zvyčajne nevykonáva.

## 15 INFLAMATÓRNY KARCINÓM

Zápalový karcinóm prsníka (IBC) je zvláštnym typom lokálne pokročilého karcinómu prsníka. V TNM klasifikácii sa označuje **T4d**. Ide o klinickú jednotku a nie histologický typ karcinómu. Radí sa medzi vzácne malignity a predstavuje 2,5 % všetkých karcinómov prsníka. Vyskytuje sa hlavne po menopauze. Patrí medzi nádory s najhoršou prognózou. Typický je veľmi rýchly nástup a progresia symptómov s včasným šírením ochorenia do regionálnych LU a vytváraním vzdialených metastáz. Päťročné prežívanie pri IBC sa pohybuje v intervale 30-40 %, medián celkového prežitia je menej ako 4 roky. Nové chemoterapeutické schémy v posledných rokoch však prinášajú postupné zlepšovanie výsledkov liečby.

Rozlišujeme **primárny inflamatórny karcinóm** bez detekovateľného solídneho tumoru v prsníku a **sekundárny inflamatórny karcinóm**, ktorý vzniká sekundárnou inflamáciou kože pri nádorovom ložisku v prsníku, najčastejšie infiltráciou lymfatických ciev a uzlín, alebo lokálnou recidívou pôvodne neinflamatórneho karcinómu, ktorý nadobudne zápalové črty.

**Klinický obraz:** Typickým nálezom je difúzny červenohnedý erytém postihujúci minimálne 1/3 kože prsníka, edém a indurácia kože podmienená lymfostázou (pomarančová koža, *peau d'orange*) (Obr. 35). Veľmi často je prítomná aj bolesť v prsníku. Tumorózna rezistencia v podkoží zvyčajne nie je prítomná (primárny inflamatórny karcinóm), čo sťažuje bioptické vyšetrenie.

**Diagnostika:** V diagnostike sa okrem klinického vyšetrenia uplatňujú zobrazovacie modality. Na mamografii a ultrasonografii sa zobrazuje ložisko nádoru a kalcifikáty, avšak nezriedka tieto znaky chýbajú. Typickým nálezom býva zhrubnutie kože prsníka a veľmi často bývajú patologicky zmenené aj LU. Pri bioptickom vyšetrení je problémom absencia solídnej zložky. Často je nutný odber probatórnych biopsií. Pri negatívnom výsledku a pretrvávajúcom podozrení na malígne ochorenie je nutné biopsiu opakovať (pri negatívnom náleze nie je možné indikovať neoadjuvantnú onkologickú liečbu). Alternatívou je odber excíznej biopsie kože z miesta inflamácie. Histologicky ide väčšinou o zle diferencovaný invazívny karcinóm NST, menej často sa môže vyskytnúť aj iný typ invazívneho karcinómu s vyšším gradingom. Imunohistochemicky sa zisťuje nízka expresia hormonálnych receptorov. V diferenciálnej diagnostike je nutné odlíšiť najmä mastitídu, postradiačné zmeny na koži, či zmeny po úrazoch.

**Liečba:** Pri inflamatórnom karcinóme prsníka je primárna chirurgická liečba prísne kontraindikovaná (riziko rýchlej progresie ochorenia, poruchy hojenia v inflamovanom teréne, problém s dosiahnutím negatívnych resekcčných okrajov). Iniciálne je **vždy indikovaná neoadjuvantná chemoterapia**. Pri slabej odpovedi sa v neoadjuvantnom režime môže doplniť aj rádioterapia. Pri priaznivej odpovedi nasleduje s odstupom 2-3 týždňov chirurgická liečba v rozsahu **modifikovanej radikálnej mastektómie** (odstránenie celého prsníka a regionálnych lymfatických uzlín). Po chirurgickej liečbe pokračuje adjuvantná rádioterapia a biologická a/alebo hormonálna liečba.



Obr. 35 Inflamatórny karcinóm pravého prsníka

## 16. NEEPITELOVÉ MALÍGNE NÁDORY A METASTÁZY DO PRSNÍKA

Neepitelové malígne nádory prsníka sa vyskytujú pomerne zriedkavo. Tvoria približne 0,7% všetkých zhubných nádorov prsníka. Ide o širokú paletu mezenchymálnych nádorov, pre ktoré je typický rýchly rast, pomerne dobré ohraničenie, zriedkavé postihnutie lymfatických uzlín a časté metastázovanie krvnou cestou, najmä do pľúc, kostí a pečene. Do tejto skupiny môžeme zaradiť aj **malígne fyloidný nádor**, ktorý je podrobne opísaný v kapitole 10. Klinicky najvýznamnejším mezenchymálnym nádorom je **lymfóm prsníka**. V súvislosti s rádioterapiou sa vyskytuje **sekundárny angiosarkóm prsníka**. Zriedkavo sa vyskytuje **fibrosarkóm** a **liposarkóm**, extrémne zriedkavo leiomyosarkóm a malígne granular cell tumor.

Do prsníka najčastejšie **metastázuje** druhostranný karcinóm prsníka. Z ďalších nádorov je to najmä malígne melanóm, karcinóm krčka maternice, ovária, karcinóm obličky a močového mechúra, karcinóm pľúc a karcinóm žalúdka. Metastázy môžu imitovať primárny karcinóm prsníka, avšak biopsické vyšetrenie zvyčajne presne určí origo nádoru. Liečba je založená na terapii primárneho nádoru. Lokálna liečba metastatického prsníka má skôr sanačný charakter (krvácajúce, zapáchajúce, mokvajúce lézie) a neovplyvňuje celkové prežívanie. Vo všeobecnosti je prognóza žien s metastatickým postihnutím prsnej žľazy veľmi zlá.

### 16.1 Lymfóm prsníka

Primárny lymfóm prsníka je definovaný ako lymfóm vyskytujúci sa na jednom alebo oboch prsníkoch a/alebo v regionálnych uzlinách, bez výskytu lymfómu v iných častiach organizmu. Ide o veľmi zriedkavé ochorenie, ktoré predstavuje menej ako 0,5 % všetkých malignít prsníka a približne 2 % všetkých mimouzlinových lymfómov. Za posledných 30 rokov sa incidencia lymfómu prsníka zvýšila viac ako štvornásobne. V súčasnosti sa vyskytuje približne 2,96 prípadov na 1 milión žien.

Väčšina pacientok je v strednom alebo vyššom veku, avšak vyskytuje sa aj u tehotných a dojčiacich žien vo forme masívnej bilaterálnej tumoróznej masy v prsníkoch. Veľmi zriedkavo môžu byť postihnutí aj muži. Klinicky sa lymfóm manifestuje väčšinou ako nebolestivá rezistencia v prsníku,

niekedy sa zistí náhodne pri zobrazovacích vyšetreniach. Približne v 11 % bývajú postihnuté obidva prsníky.

V prsníku sa vyskytujú zvyčajne tri typy lymfómov: **difúzny veľkobunkový B-lymfóm** (40-73%), extranodálny lymfóm z B-buniek marginálnej zóny lymfatického tkaniva sliznice (**MALT-lymfóm**) (9-25%) a **folikulárny lymfóm** (13-19%). Etiológia lymfómov prsníka je neznáma, avšak MALT-lymfóm sa častejšie vyskytuje u pacientov s autoimunitnými ochoreniami a deficitmi imunity.

V diagnostike sa využívajú zobrazovacie vyšetrenia a biopsia ložiska. V terapii sa uplatňujú nechirurgické metódy - **imunochemoterapia** a **rádioterapia**. Najlepšiu prognózu má MALT-lymfóm, najhoršiu folikulárny lymfóm.

## 16.2 Angiosarkóm prsníka

Je to veľmi zriedkavý agresívny nádor vznikajúci z vaskulárneho endotelu s metastatickým potenciálom a zlou prognózou. Medzi hlavné charakteristiky angiosarkómu patrí rýchla proliferácia a infiltračný rast. Angiosarkóm možno rozdeliť na **primárny** a **sekundárny**.

### 16.2.1 Primárny angiosarkóm

Je typický pre mladšie ženy (medián 40 rokov) bez predchádzajúcej anamnézy malignity prsníka a vzniká v parenchýme žľazy. Predstavuje štvrtinu všetkých primárnych sarkómov prsníka. Nádor pomerne rýchlo metastázuje hematogénnou cestou do pľúc, pečene, kostí a CNS. Regionálne lymfatické uzliny sú postihnuté len zriedkavo (približne 3,5% prípadov).

**Klinický obraz:** V klinickom obraze dominuje rýchlo rastúci tumor, ktorý často krváca a je tvorený difúznymi alebo uzlovitými masami s veľkosťou 0,7 - 25 cm (priemerne 6,7 cm). Môže byť ohraničený, alebo rastie difúzne. Dobre diferencované tumory majú špongiózny hemoragický vzhľad. Zle diferencované tumory pozostávajú z pevného sivobieleho tkaniva s oblasťami nekrózy.

**Diagnostika:** Mamografia ukáže nekalcifikovanú tumoróznu masu alebo fokálnu asymetriu. Na ultrasonografii sa angiosarkóm zobrazí ako hyperechogénna alebo zmiešaná lézia s porušenou architektúrou žľazy. V diagnostike sa môže uplatniť aj MRI. Štandardom je biopsia hrubou ihlou (core-cut biopsia).

**Liečba:** V liečbe sa uplatňuje simplexná mastektómia. Prsník šetriace výkony sú indikované len v prípade malých tumorov, kedy je možné dosiahnuť negatívny resekčný okraj a zároveň zachovať kozmeticky priaznivý vzhľad prsníka. Výkony na regionálnych lymfatických uzlinách sa nerobia štandardne, len pri potvrdení postihnutia LU klinickými alebo zobrazovacími vyšetreniami. V adjuvantnej liečbe sa používa rádioterapia, menej často chemoterapia.

### 16.2.2 Sekundárny angiosarkóm

Sekundárny angiosarkóm vzniká v teréne **chronického lymfedému**, alebo ako následok **rádioterapie** prsníka po predchádzajúcej operácii (tzv. **postradiačný angiosarkóm**, radiation-associated angiosarcoma, RAAS). Vznik sekundárneho angiosarkómu v teréne chronického lymfedému po radikálnej mastektómii popísali v roku 1948 Stewart a Treves, podľa ktorých bol tento stav aj pomenovaný ako **Stewart-Trevesov syndróm**. Postradiačný angiosarkóm sa vyskytuje zvyčajne u starších žien (medián veku 70 rokov) s odstupom niekoľkých rokov po rádioterapii. Vzniká



z ožiareného kožného tkaniva a následne môže infiltrovať aj parenchým prsníka. V patogenéze sa uplatňuje ireverzibilné poškodenie DNA buniek, ako aj priama indukcia nádoru žiareným. Veľmi časté sú lokoregionálne recidívy, ktoré sa vyskytujú asi u polovice pacientok. Vzdialené metastázy postihujú najmä pľúca, kontralaterálny prsník a kožu, pečeň a kosti. Axilárne lymfatické uzliny bývajú postihnuté len zriedkavo.

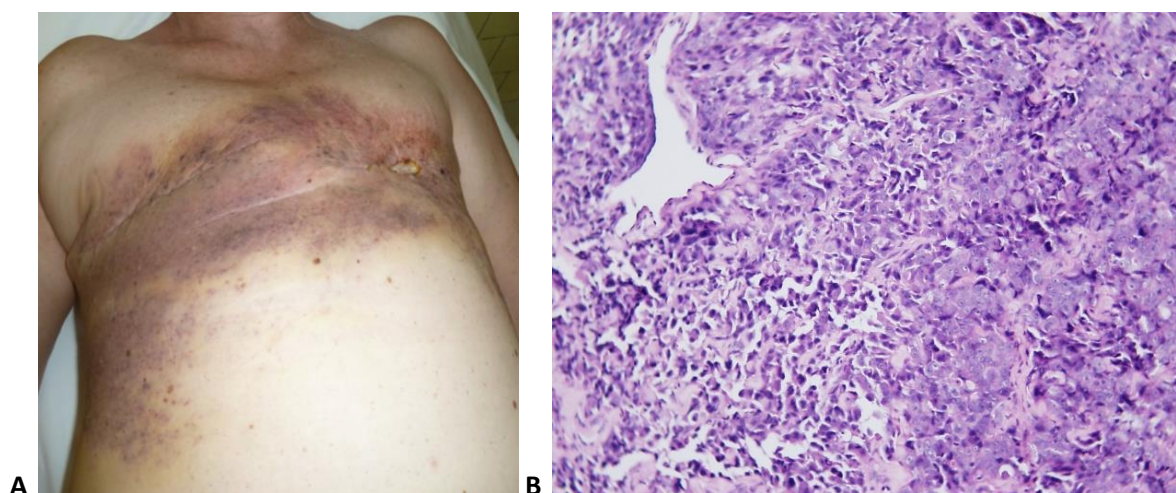
Kumulatívna incidencia RAAS je 3,2 na 1000 pacientov po 15 rokoch od ukončenia rádioterapie. Riziko vzniku RAAS prsníka je 0,1%. Napriek nízkemu výskytu je prognóza nepriaznivá. Päťročné prežívanie dosahuje 28 - 54% pacientok. Postradiačný angiosarkóm má horšiu prognózu ako primárny angiosarkóm.

**Klinický obraz:** Tumor vzniká v teréne ožiarenej časti prsníka s priemernou latenciou 5-6 rokov po ukončení rádioterapie, v zriedkavých prípadoch už po 1-2 rokoch. Ide typicky o solitárne alebo viacpočetné červené až fialové škvrny alebo kožné uzly. Zriedkavo sa môže prejaviť ako jemné zhrubnutie pokožky (Obr. 36 A).

**Diagnostika:** zobrazovacie vyšetrenia zohrávajú len pomocnú úlohu. Kľúčové je splnenie diagnostických kritérií, ktoré navrhol v roku 1948 Cahan a neskôr modifikoval Arlen:

- iníciaľne prítomnosť malígneho nádoru inej histológie ako je predpokladaný sekundárny angiosarkóm,
- k rozvoju sarkómu musí dôjsť v ožarovanom poli,
- medzi týmito dvoma malignitami musí byť obdobie latencie (min. 3 roky),
- druhá malignita musí byť histopatologicky sarkóm (Obr. 36 B), potvrdený kožnou biopsiou,
- nutnosť histologickej diferenciácie medzi primárnym a sekundárnym angiosarkómom.

**Liečba:** Liečba je podobná ako pri primárnom angiosarkóme.



Obr. 36 Postradiačný angiosarkóm prsníka: A) bilaterálny angiosarkóm, stav po lumpectomii a rádioterapii, následne mastektómia pre recidivujúci karcinóm prsníka, B) histologický nález (farbenie HE, zväčšenie 200x): Sčasti solídne rastúci angiosarkóm, ktorý však miestami tvorí nepravidelné, štrbinovité cievné formácie (vľavo dole).

## 16.3 Fibrosarkóm

Fibrosarkóm je klinicky zvyčajne veľký nádor s napnutou kožou a prominujúcimi vénami. Býva pomerne dobre ohraničený. Regionálne lymfatické uzliny sú postihnuté len výnimočne. Patologicky sa skladá z atypických bizarných elementov. Chirurgická liečba spočíva v totálnej mastektómii.

## 16.4 Liposarkóm

Liposarkóm predstavuje skupinu mezenchymálnych tumorov s rozdielnym biologickým správaním - od lokálne agresívneho, po metastazujúce. Vyskytuje sa v rôznych vekových obdobiach u oboch pohlaví. Klinicky sa prejaví ako hmatná, pomaly rastúca tumorózna masa. V diagnostike sa používa mamografia a ultrasonografia. Lézia býva na zobrazení ohraničená a môže imitovať iné ohraničené lézie, ako napr. fibroadenóm. Na rozdiel od iných sarkómov sa môže šíriť aj lymfogénne. Liečba zahŕňa operačnú liečbu s dosiahnutím negatívneho resekčného okraja (prsník šetriaca operácia, mastektómia), biopsiu sentinelovej uzliny a následnú rádioterapiu.

## 17. DIAGNOSTIKA OCHORENÍ PRSNÍKA

Diagnostika ochorení prsníka je založená na interdisciplinárnej spolupráci, na ktorej sa podieľa chirurg, gynekológ, rádiológ a patológ. Chirurg, resp. gynekológ, ktorý zachytí ochorenie prsníka, zrealizuje primárne vyšetrenie a indikuje ďalšie pomocné vyšetrenia. Rádiológ je zodpovedný za komplexnú diagnostiku s využitím zobrazovacích metód a patológ za histologické posúdenie tumoru. Primárne miesto v diagnostike má vždy odber anamnézy a fyzikálne vyšetrenie so zameraním na prsníky a axily.

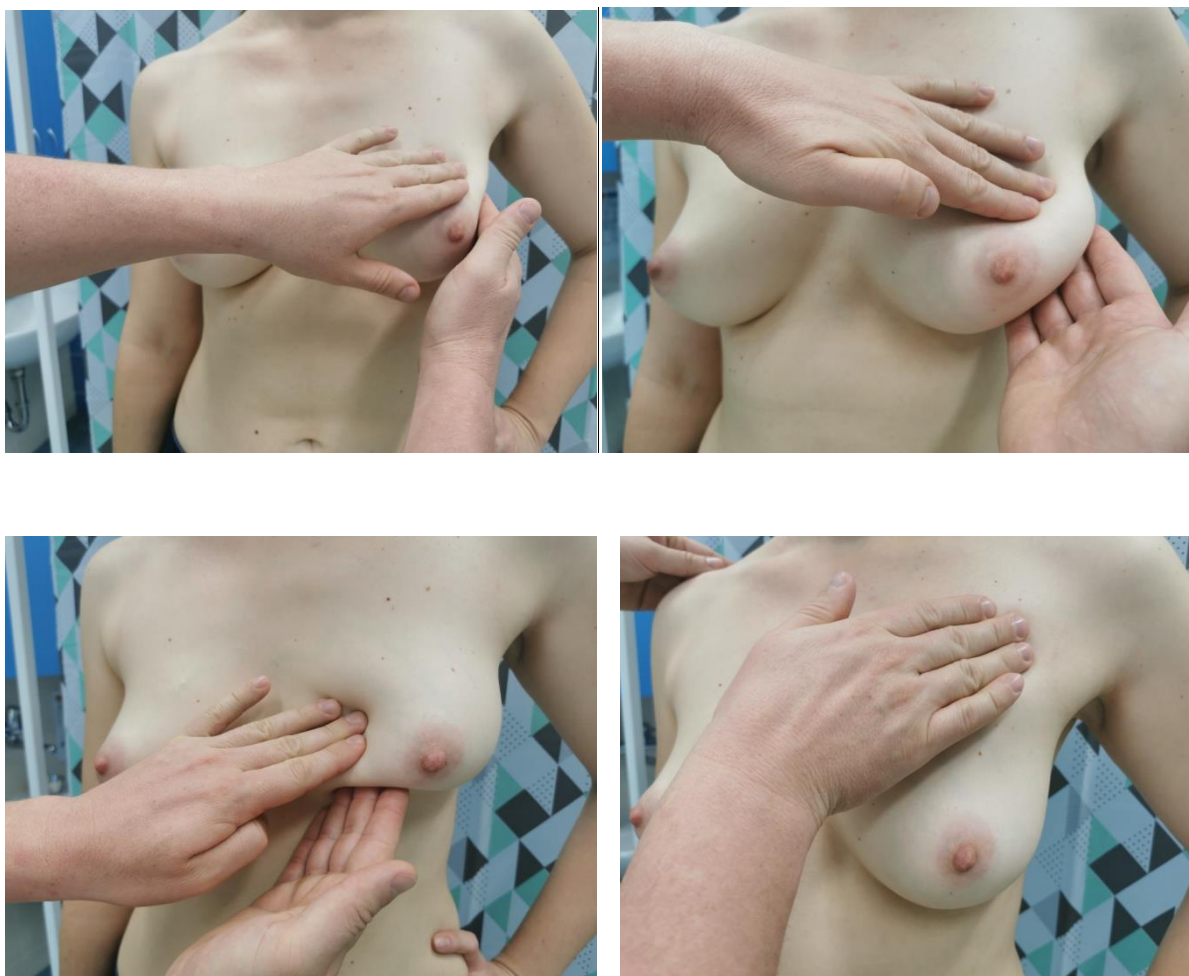
### 17.1 Anamnéza a klinické vyšetrenie

Pri odbere anamnézy je nevyhnutné pokojné prostredie, kde pacientka a lekár nebudú počas rozhovoru a vyšetrenia vyrušovaní. Súčasťou anamnézy sú intímne údaje, a preto je dôležité, aby lekár pôsobil empatickým dojmom a nechal pacientke dostatočný priestor na interpretáciu ťažkostí. Pri rozhovore a následnom klinickom vyšetrení je žiaduce, aby bola v miestnosti prítomná aj zdravotná sestra.

Anamnesticky v **terajšom ochorení** zisťujeme relevantné subjektívne príznaky, ako je vyhmatanie hrčky v prsníku, bolesť, výtok z bradavky, pozorovanie zmien na prsníku a pod. V **rodinnej anamnéze** pátrame po ochoreniach prsníka a gynekologických nádorových ochoreniach u prvostupňových príbuzných, ako aj po údajoch o ich veku v čase výskytu ochorenia. V **gynekologickej anamnéze** zisťujeme údaje o počte tehotenstiev, veku pri prvom tehotenstve, údaje o dojčení, veku prvej menštruácie, veku pri menopauze, údaje o dĺžke užívania hormonálnej antikoncepcie ako aj hormonálnej substitučnej liečby.

Pri klinickom vyšetrení sa zameriavame na oblasť **prsíkov a spádových lymfatických uzlín**. Vyšetrenie začíname **aspexiou** (pohľadom), kedy pátrame po veľkostnej a tvarovej asymetrii

prsníkov, po kožných zmenách. Rovnako posúdime aj bradavky a areoly, kde si všímame prípadné vtiahnutie bradavky, sekréciu z bradavky či kožné zmeny podobné ekzému v oblasti prsného dvorca. Vyšetrovanie realizujeme v stoji aj v leže, s upaženými a predpaženými hornými končatinami. Pri odhaľovaní asymetrie prsníka pomôže predklon trupu. Základom **palpačného** (pohmatového) vyšetrenia je postupné prehmatanie oboch prsníkov krúživými pohybmi. Pacientka má pri vyšetrení v stoji ruky vbok. Vždy je nutné úplné zloženie podprsenky (jej vyhrnutie môže deformovať prsníky, čo sťažuje objektívne vyhodnotenie niektorých zmien). Taktiež vyšetříme aj oblasť axíl a supraklavikulárnych lymfatických uzlín. Pre úplnosť vyšetrenia je vhodné doplniť aj vyšetrenie v ľahu. Pri náleze podozrivej lézie vždy podrobne opíšeme jej veľkosť, elasticitu, bolestivosť, zmeny kože nad léziou a pohyblivosť oproti okolitému tkanivu. Zároveň uvedieme jej lokalizáciu s uvedením strany, kvadrantu prsníka, polohy na hodinovom ciferníku, ako aj vzdialenosť od bradavky. Pri vyšetrovaní prsníkov je nutné pamätať na to, že negatívne klinické vyšetrenie nevylučuje prítomnosť karcinómu. Postup klinického vyšetrenia prsníkov a axíl je uvedený na obr. 37.





Obr. 37 Fyzikálne vyšetrenie ľavého prsníka a axily - postupné vyšetrenie všetkých kvadrantov, oblasť dvorca a bradavky, axilárny výbežok žľazy a axila

#### 17.1.1 Klinické príznaky

Vďaka zavedeným skríningovým programom, osвете a propagácii samovyšetrovania prsníkov sa v posledných rokoch darí zachytiť značnú časť pacientok bez klinických príznakov, resp. v skorých štádiách ochorenia. Najčastejším príznakom, ktorý žena zistí pri samovyšetrovaní, býva hmatný tumor. Okrem hmatnej lézie pátrame aj po zmenách na koži, dvorci, bradavke a v axile.



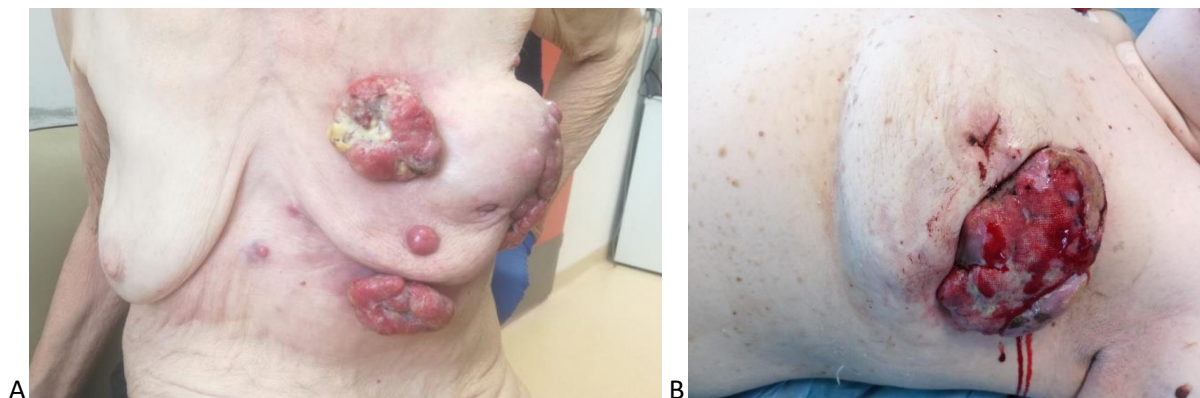
**a) Zmeny veľkosti prsníka a kožné zmeny:**

- **Asymetria prsníka** - mierna asymetria je bežná u množstva žien. Pozornosť si zaslúži novovzniknutá asymetria. Postihnutý prsník môže byť pri veľkom tumore mierne väčší ako zdravý (Obr. 38). V zriedkavejších prípadoch môže rast nádoru spôsobiť zmrštenie prsníka.



Obr. 38 Asymetria prsníkov podmienená tumorom v ľavom prsníku

- **Retrakcia kože** - najčastejšie býva spôsobená infiltráciou Cooperových ligament karcinómom, menej často periduktálnou mastitídou, postraumatickou tukovou nekrózou a pod.
- **Infiltrácia kože a ulcerácie** - ide o príznak pokročilého nádorového ochorenia. Ulcerácie sú často zdrojom krvácania, hnisavej sekrécie a výrazného zápachu (Obr. 39).



Obr. 39 Pokročilý karcinóm prsníka: A) viacpočetné exulcerácie, vtiiahnutie bradavky a deformácia ľavého prsníka; B) krvácajúci exulcerovaný karcinóm ľavého prsníka

- **Zvýraznenie kožných žíl a neovaskularizácia** - u žien so svetlou pokožkou sú podkožné žily často viditeľné aj v zdravom prsníku. Ak však dôjde ku rozšíreniu žíl v krátkom období, môže ísť o príznak nádorového ochorenia. Nádor svojim rastom spôsobuje útlak ciev, čím môže spomaliť odtok krvi z prsníka, a tým aj rozšírenie žíl. Zvýraznenie cievnej kresby môže byť spôsobené aj neovaskularizáciou v nádore. Zápal povrchových žíl prsníka býva pri Mondorovej chorobe (pozri kapitolu 5.4).

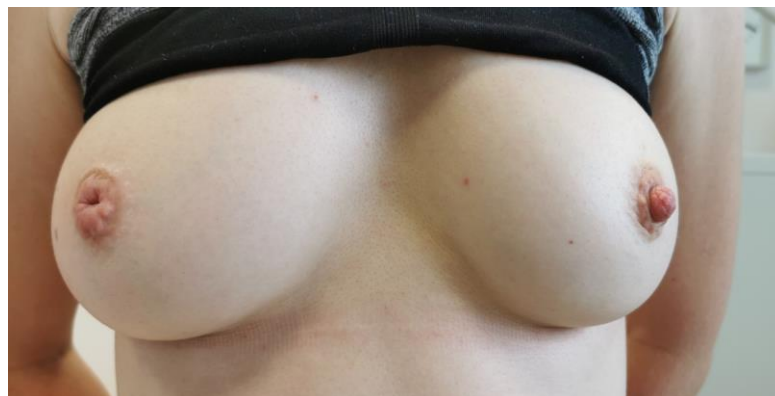
- **Lymfedém kože** - koža je zhrubnutá, má vzhľad pomarančovej kôry (*peau d'orange*). Začervenanie kože sa nezlepšuje po protizápalovej liečbe. Typicky sa vyskytuje pri inflamatórnom karcinóme, avšak môže sa vyskytovať aj pri poruche odtoku lymfy z prsníka pri infiltrácii lymfatických uzlín v axile.
- **Lentikulárne metastázy v koži** - množiace sa šošovicové kožné uzlíky, ktoré vznikajú hematogénnou a lymfogénnou propagáciou nádoru a nie priamym šírením (Obr. 40).



Obr. 40 Lentikulárne metastázy v koži

#### b) Zmeny na areole a bradavke:

- **Zväčšenie bradavky bez inflamácie** - môže byť podmienené adenómom bradavky alebo intraduktálnym papilómom.
- **Výtok z bradavky** - sekrét vytekajúci z bradavky môže mať rôzny charakter. Malé množstvo serózneho alebo zelenkavého sekrétu nemusí byť známkou patológie a môže sa vyskytovať aj fyziologicky. Krvavý sekrét býva príznakom papilómu, menej často DCIS. Sekrécia z bradavky sa vyskytuje aj pri duktektázii.
- **Inverzia (vtiahnutie) bradavky** - povrch bradavky je priečne vpáčený až vtiahnutý. Inverzia bradavky môže byť aj vrodená. Vtiahnutie bradavky sa často vyskytuje v spojení s duktektáziami a periduktálnou mastitídou. Pri raste karcinómu dochádza ku vtiahnutiu bradavky infiltráciou a následným skracovaním mliekovodov (Obr. 41).



Obr. 41 Inverzia bradavky pravého prsníka podmienená nádorom centrálného segmentu



- **Kožné zmeny areoly a bradavky** - klinicky manifestné ako ekzém, psoriáza alebo červené zrnité ložisko, prípadne až mokvanie bradavky. Vyskytuje sa typicky pri Pagetovej chorobe, avšak môže sa vyskytnúť aj pri dojčení, alebo pri alergickej reakcii na spodnú bielizeň.

**c) Zmeny v axile:**

- **Zväčšenie lymfatických uzlín** - klinicky hmatné lymfatické uzliny v axilách (prípadne aj supraklavikulárne). Zväčšené, bolestivé uzliny bývajú pri zápalových ochoreniach prsníka (mastitídy). Po odoznení zápalu sa znova zmenšia. Tuhé, nebolestivé lymfatické uzliny sú príznakom šírenia karcinómu do regionálnych axiliárnych lymfatických uzlín. Niekedy sa môžu vyskytnúť aj v paketoch (Obr. 42). V niektorých prípadoch je zväčšená lymfatická uzlina prvým príznakom karcinómu prsníka (hlavne u pacientok s veľkými prsiami).



Obr. 42 Paket lymfatických uzlín v ľavej axile (MTS postihnutie pri karcinóme prsníka)

- **Exulcerácia lymfatických uzlín** - ide o pokročilé ochorenie so šírením nádoru do axily (Obr. 43). Lymfatická fistula je často zdrojom inflamácie.



Obr. 43 Exulcerácia metastatických lymfatických uzlín v ľavej axile

## 17.2 Zobrazovacie vyšetrenia

V diagnostike ochorení prsníka sa využíva najmä ultrasonografia a mamografia. Tieto dve metódy patria k zlatému štandardu mammárnej diagnostiky. V odôvodnených prípadoch je možné doplniť aj magnetickú rezonanciu. Vyšetrenie duktov je možné realizovať pomocou duktografie. Pri stanovení stagingu malígneho ochorenia sa využíva aj CT vyšetrenie a scintigrafia kostí. PET/CT vyšetrenie má význam hlavne pri sledovaní pacientky v onkologickom dispenzári.

### 17.2.1 Mamografia

Mamografia je najdôležitejšia metóda pre skrining aj diagnostiku ochorení prsníka. U mladších žien sa pre menší prínos (vyššia denzita žľazy) a radiačnú záťaž dáva prednosť ultrasonografii. Pri **skriningovej mamografii** sa vyšetrujú ženy bez príznakov ochorenia prsníka (raz za 2 roky od 40. roku života) s cieľom odhaliť karcinóm vo včasnom štádiu, kedy je choroba väčšinou veľmi dobre liečiteľná. Výsledkom je zníženie úmrtnosti na karcinóm prsníka. **Diagnostická mamografia** je určená pre ženy s hmatnou léziou či inou klinickou patológiou prsníka bez obmedzenia veku a intervalu (napr. podozrivý nález na ultrazvuku).

Zavedenie mamografie do rutinej praxe znamenalo prielom v diagnostike včasných štádií karcinómu prsníka, ako aj neinvazívneho karcinómu (DCIS), čo umožnilo rozvoj prsník zachovávajúcich operácií a zlepšilo výsledky liečby.

Mamografické vyšetrenie realizuje rádiologický asistent/asistentka, špecializovaná na tento druh vyšetrenia. Štandardne sa realizuje vyšetrenie oboch prsníkov v dvoch projekciách: **kraniokaudálna projekcia (CC, craniocaudal, vyšetrenie zhora dole)** a **mediolaterálna šikmá projekcia (MLO, mediolateral oblique)**. Pri mediolaterálnej šikmej projekcii sa zobrazí aj axilárny

výbežok žľazy. Pre zlepšenie kontrastu a dosiahnutia lepšej kvality snímky so zachytením aj minimálnych lézií sa pri oboch projekciách využíva kompresia prsníka (Obr. 44).



Obr. 44 Mamografické vyšetrenie v kraniokaudálnej projekcii

Okrem diagnostiky sa mamografické vyšetrenie využíva aj pri biopsizácii a predoperačnej lokalizácii nehmavných lézií, ktoré nie je možné lokalizovať pomocou ultrazvuku. Ide o **stereotaktickú mamografiu**, ktorá dokáže s milimetrovou presnosťou lokalizovať léziu, čo umožní presný odber vzorky na histologické vyšetrenie, resp. zavedenie lokalizačného vodiča alebo detekčného zrna (jódomé, magnetické).

Súčasťou vyšetrovacích postupov nehmavných lézií, hlavne mikrokalcifikátov (DCIS), je aj **mamografia vzorky tkaniva** (specimen mammography/radiography). Vzorka tkaniva sa získa biopsiou, resp. operáciou a následne sa vyšetrí mamografickým prístrojom. Cieľom tejto metódy je overenie správnosti odberu biopsického tkaniva, resp. posúdenie kompletného odstránenia lézie pri operácii (porovnanie predoperačnej snímky a snímky tkaniva).

Medzi relatívne kontraindikácie mamografického vyšetrenia patrí gravidita žien. Pri podozrení na karcinóm však možno toto vyšetrenie realizovať s pomocou clony brucha.

### **Hodnotenie denzity žľazy**

Prsná žľaza sa v priebehu života mení. Podiel strómy, žľazového parenchýmu a tuku je v každom veku rozdielny. Ich vzájomný pomer určuje prehľadnosť tkaniva - **denzitu žľazy**. Vyššia denzita žľazy sa vyskytuje u mladých žien, čo znižuje výťažnosť mamografického vyšetrenia (žľaza je biela (denzná) a v takom teréne je problematické identifikovať calcifikáty). Naopak staršie ženy majú v prsiach vyšší podiel tuku, čo zvyšuje senzitivitu mamografie až na 95 %. Klasifikáciu, popisujúcu jednotlivé typy prsnej žľazy na základe denzity, zaviedol maďarský rádiológ László Tabár. Ide o päť stupňovú klasifikáciu, ktorá nesie jeho meno - **Tabárova klasifikácia** (Tab. 6).

Typ žľazy	Denzita
Tabár I (zmiešaná žľaza)	Fibroglandulárna štruktúra žľazy, stredne denzný typ
Tabár II (tuková žľaza)	Involučný typ žľazy, obraz prázdneho prsníka (transparentný tuk)
Tabár III (žľazový typ)	Reziduálna fibroglandulárna štruktúra, nízko denzný typ (neúplná redukcia žľazy, parenchým tvorí < 25 % objemu prsníka)
Tabár IV (škvrnitý typ)	Glandulárna štruktúra, denzný typ
Tabár V (denzný typ)	Veľmi denzný typ (neredukujúci typ žľazy)

Tab. 6 Tabárová klasifikácia denzity žľazy

### Interpretácia mamografického nálezu

Malignita sa na mamografickej snímke prejavuje ako rôzne veľké ložisko či mikrokalcifikáty. **Invazívny karcinóm** prsníka má typický obraz **denzného ložiska**, býva nehomogénne a neostro ohraničené, často s cípatou štruktúrou (Obr. 45). Medzi ďalšie známky karcinómu patrí aj deformácia žľazového telesa a zmeny kože (edém). **Neinvazívny karcinóm (DCIS)** sa na mamografii znázorňuje vo forme **mikrokalcifikátov**, ktoré môžu mať rôzny počet, tvar a môžu vytvárať aj zhluky. Recidíva karcinómu prsníka sa často prejavuje mikrokalcifikátmi, a preto je mamografia základnou metódou pri sledovaní pacientok v rámci onkologického dispenzára. Okrem malignít sa mikrokalcifikáty môžu vyskytovať aj pri benígnych ochoreniach (napr. fibroadenóm). Bývajú zvyčajne pravidelné a nevytvárajú zhluky.



Obr. 45 Karcinóm pravého prsníka (denzné, nehomogénne, neostro ohraničené ložisko): A) kraniokaudálna projekcia (CC); B) mediolaterálna šikmá projekcia (MLO)

Špecifickým problémom v diagnostike je lobulárny karcinóm in situ (LCIS) a lobulárny invazívny karcinóm. Oba tieto typy sú pri vyšetrení často nemé a aj pri značnej veľkosti tumoru môže byť mamografický nálež negatívny. LCIS je najčastejšie diagnostikovaný náhodne pri biopsii realizovanej pre inú indikáciu. Invazívny lobulárny karcinóm vytvára na mamografii zvyčajne len nešpecifické zmeny ako je deformácia žľazového telesa či asymetria. Typické denzné kalcifikáty sa pri lobulárnom karcinóme nevyskytujú. Pri podozrení na tento typ nádoru je nutné doplniť niektorú ďalšiu zobrazovaciu metódu (USG, MRI).

Pri vyhodnocovaní mamografických vyšetrení sa okrem popisu snímky využíva aj štandardizovaný systém hodnotenia nálezov, tzv. **BI-RADS** (Breast Imaging Reporting and Data System), ktorý určuje ďalší diagnostický postup, ako aj časový interval následných kontrol. Správne vyhodnotenie a zaradenie do kategórie si vyžaduje skúseného lekára. Jednotlivé kategórie BI-RADS sú uvedené v tabuľke 7.

Kategória	Interpretácia
BI-RADS 0	Nekompletný nálež, nedá sa rozhodnúť o výsledku, nutnosť ďalšieho vyšetrenia
BI-RADS 1	Negatívny nálež, bez abnormalít
BI-RADS 2	Benígny nálež, bez známk malignity
BI-RADS 3	Pravdepodobne benígny nálež, veľmi nízka pravdepodobnosť malignity (kontrola v kratšom časovom intervale - 3-12 mesiacov)
BI-RADS 4	Podozrivý nálež, pravdepodobnosť malignity nízka až vysoká, indikovaná biopsia
BI-RADS 5	Pravdepodobne malígny nálež, indikovaná biopsia
BI-RADS 6	Známa malignita, biopsicky potvrdená

Tab. 7 BI-RADS kategórie hodnotenia mamografického nálezu

### 17.2.2 Ultrasonografia

Ultrazvukové vyšetrenie prsníkov (USG) je prvou doplnkovou metódou k mamografii. U mladších žien (do 40 rokov) však predstavuje metódu prvej voľby. Dôvodom je vyššia denzita žľazy mladých žien a radiačná záťaž pri mamografickom vyšetrení. Pri podozrivom sonografickom náleze sa však následne indikuje mamografia bez ohľadu na vek.

Echogenita prsníka je v jednotlivých vekových obdobiach ženy rozdielna. Mladá žena (fertilná žľaza) má sýte žľazové teleso s malým množstvom tukového tkaniva. Echoštruktúra je hustá a homogénna. Premenopauzálné ženy majú čiastočnú involúciu žľazy s náhradou parenchýmu tukovým tkanivom, ktoré má rovnakú echogenitu ako podkožný tuk. Prsník u žien po menopauze má involvované žľazové teleso, ktoré je takmer úplne nahradené tukom. V ultrazvukovom obraze sú viditeľné septá tvorené Cooperovými ligamentami. Tehotné a dojčiace ženy majú žľazové teleso echohusté a homogénne kvôli nárastu objemu žľazového parenchýmu.

Nádory sú pri USG vyšetrení **hypoechogénne** a karcinómy bývajú takmer echoprázne a nepravidelné. Najľahšie sa odhalí ložisko v echohustých typoch prsnej žľazy u mladých žien, v gravidite a počas laktácie.

Vyšetrenie prsníkov ultrazvukom si vyžaduje skúseného sonografistu. Pri vyšetrovaní mediálnych kvadrantov leží pacientka na chrbáte so zdvihnutým ramenom nad hlavu, pri vyšetrovaní laterálnych kvadrantov a axily leží pacientka na kontralaterálnom boku. Vždy sa vyšetrujú oba prsníky. Povinnou súčasťou je aj vyšetrenie axíl a lymfatických uzlín. Ich zväčšenie a zmena tvaru a štruktúry môžu byť známkou metastatického postihnutia.

Na vyšetrenie sa používa **lineárna vysokofrekvenčná sonda** (8-13 MHz). Pohyb sondou je radiálny, od periferie žľazy smerom k prsnému dvorcu a bradavke. Týmto spôsobom sa vyšetrí postupne všetky kvadranty. Okrem základného **B-módu** (*Brightness mode*) môžeme vyšetrenie doplniť **dopplerovským vyšetrením** (zobrazenie vaskularizácie) a **elastografiou**, ktorá rozlišuje mäkké (červený signál) a tvrdé (tmavomodrý signál) tkanivá v solídnych léziách. Malígne nádory majú tvrdé zloženie, benígne nádory (napr. fibroadenóm) majú mäkké zloženie.

Okrem diagnostického využitia má USG uplatnenie aj ako **navigačná metóda** pre väčšinu intervenčných výkonov - **tkanivová biopsia** (core biopsia), **punkcia cýst** a **lokalizácia nehmateľných lézií** zakreslením na koži, resp. zavedením lokalizačného vodiča k lézii (tzv. Frankeho vodič), zavedením rádioaktívneho jódového zrna alebo magnetického zrna do lézie.

### **Interpretácia ultrazvukového nálezu**

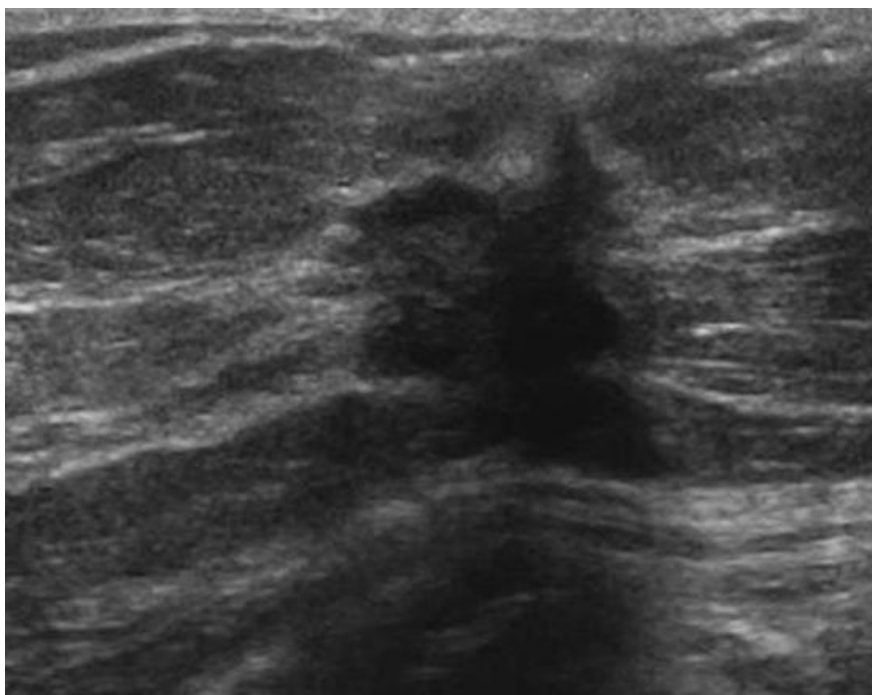
Ultrazvukové vyšetrenie je ideálne na diagnostiku nenádorových ochorení (cysty, mastitída, absces) ako aj solídnych nádorových lézií (benígne a malígne nádory). Podobne ako pri mamografii sa môže na vyhodnotenie nálezu použiť aj systém BI-RADS.

**Cysty** majú anechogénny (tmavý, čierny), avaskulárny obsah a spôsobujú dorzálnu zosilnenie signálu za cystou, tzv. **dorzálny enhancement**. Pri **mastitíde** vidíme hyperechogénne tukové lalôčky oddelené hypoechogénnou zónou rozšírených lymfatických ciev od zhrubnutej, hyperechogénnej kože. **Absces** má často septovanú dutinu s hustým obsahom, ktorého echogenita je rôzna podľa stupňa nekrózy. V dopplerovskom vyšetrení je vnútro abscesu avaskulárne, kým púzdro s okolitým tkanivom je hypervaskularizované.

Sonografický obraz **benígnych nádorov** charakterizuje ostré ohraničenie a hladké kontúry povrchu. Niektoré benígne útvary (napr. fibroadenóm) však môžu mať aj laločnatý povrch. Štruktúra nádoru je homogénna a hypoechogénna. Longitudinálny rozmer ložiska je obyčajne menší ako transverzálny (tzv. ležiaci útvar).

**Malígne nádory** (karcinómy) sú veľmi rôznorodé, no spoločným znakom je výrazná **hypoechogenita**. Niektoré karcinómy sú pomerne dobre ohraničené, iné vytvárajú typické **spikulácie** (hviezdicovité výbežky z centra ložiska). V okolí malígnych tumorov býva výrazná hyperechogénna **dezmozplastická reakcia** (reaktívne zmnoženie fibrózneho tkaniva okolo tumoru). Ohraničenie nádorov je **neostré, nepravidelné** a môže vytvárať až **mikrolobulizáciu** (mikrolalôčky). Na rozdiel od benígnych nádorov sú karcinómy zvyčajne vyššie ako širšie (tzv. stojaci útvar). V niektorých prípadoch je možné nájsť aj **kalcifikáty** (mikrokalcifikáty). Keďže nádor je solídneho charakteru a odráža ultrazvukové vlny, za tumorom sa zobrazuje **dorzálny akustický tieň** (zoslabenie echogenity za nádorom). Typický ultrazvukový nález karcinómu prsníka s uvedenými znakmi je na obr. 46. Neinvazívne karcinómy (DCIS) sa na ultrazvuku diagnostikujú len zriedkavo. Naopak, lobulárny karcinóm sa na USG zobrazí častejšie ako na mamografii. Ide o zmiešanú hypo- až hyperechogénnu léziu, ktorá je na mamografii zvyčajne nemá.





Obr. 46 Ultrasonografický nálezný karcinómu prsníka (hypoechogénna, neostro ohraničená, spikulovitá lézia s mikrolobulizáciou povrchu, s dezmoplastickou reakciou okolia a dorzálnym akustickým tieňom)

Fyziologické **axilárne lymfatické uzliny** sú pri USG vyšetrení oválne, fazuľovitého tvaru s dobre diferencovanou štruktúrou - **hyperechogénna dreň** a **hypoechogénne púzdro**. Pri metastatickom postihnutí LU dochádza ku zmene tvaru uzliny (guľovitý tvar) ako aj ku zmene echogenity - uzlina je celá hypoechogénna. Podobný nálezný sa však môže vyskytovať aj pri mastitíde, či abscese. V takom prípade je nutné hodnotiť nálezný na uzlinách v kontexte klinického ochorenia. Po odoznení zápalu, resp. evakuácii abscesu sa uzliny zvyčajne opäť zmenšia, kým pri metastatickom postihnutí ostávajú zmenené.

### 17.2.3 Magnetická rezonancia

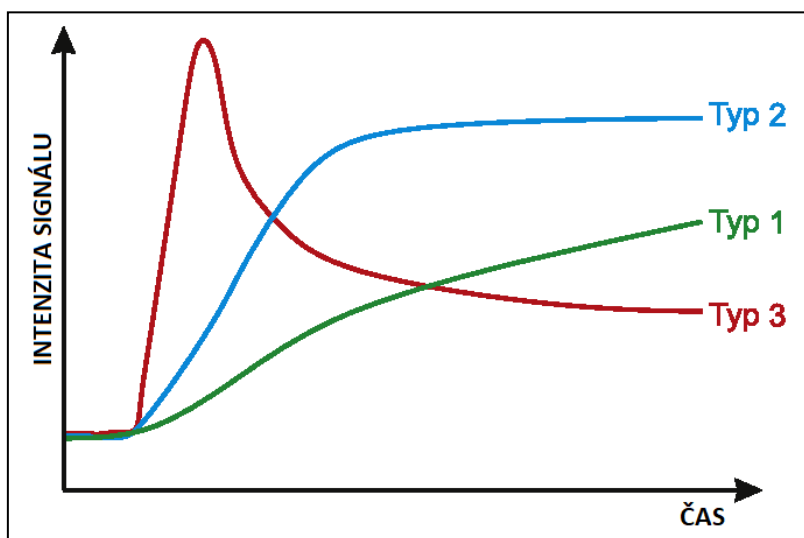
Magnetická rezonancia (MR) je doplňujúcou metódou k mamografii a ultrasonografii v diagnostike ochorení prsníka. Uplatňuje sa hlavne v prípadoch, kedy prvé dve metódy nedajú spoľahlivú diagnostickú odpoveď. Má vysokú senzitivitu pre diagnostiku invazívneho karcinómu (90-100%), no nízku špecificitu (70%).

Vyšetrenie MR sa realizuje v polohe na bruchu s použitím špeciálnej cievky na vyšetrenie prsníkov. Vyžaduje spoluprácu pacientky (minimalizácia pohybov počas vyšetrenia), keďže dĺžka vyšetrenia dosahuje 30-40 minút. Je možné použiť **natívne** MR vyšetrenie, ako aj **kontrastné** s použitím paramagnetickej kontrastnej látky na dynamické zobrazovanie. Ako kontrastná látka sa využíva **zlúčenina gadolína**. Kontrastné vyšetrenie umožňuje získať, okrem morfológických obrazov, aj funkčné nálezy.

Použitie kontrastného vyšetrenia je založené na prítomnosti neoangiogenézy v malígnych nádoroch. **Kvantitatívne hodnotenie** postkontrastného vysycovania lézie (**enhancement**) sa vyjadruje ako percentuálny nárast intenzity signálu v prvej a druhej minúte vyšetrenia oproti natívnej sekvencii. Čím je percentuálny nárast vyšší, tým je pravdepodobnejší malígny charakter lézie. **Kvalitatívne hodnotenie** enhancemet v čase sa určuje nasnímaním série obrázkov veľmi krátkymi

sekvenciami v rýchlom slede za sebou. Pri dynamickom meraní sa získajú zdrojové dáta, výstupom čoho je krivka – **TIC (time intensity curve)** – závislosť intenzity sýtenia tkaniva od času. Hodnotenie typu TIC krivky sa využíva v diagnostike solídnych lézií a spoločne s natívnym morfológickým obrazom pomáha v diferenciálnej diagnostike benígnych a malígnych lézií. Rozlišujeme tri základné typy kriviek (Obr. 47):

- Typ 1 (TIC I) - kontinuálny nárast enhancement (benígne lézie)
- Typ 2 (TIC II) - „plateau“ typ krivky s kolísaním enhancement  $\pm 10\%$  (lézia podozrivá z malignity)
- Typ 3 (TIC III) - „wash out“ typ krivky s rýchlym poklesom enhancement po iniciálnom rýchlom nastúpaní (malígne lézie).



Obr. 47 Typy kriviek (TIC) hodnotenia enhancementu

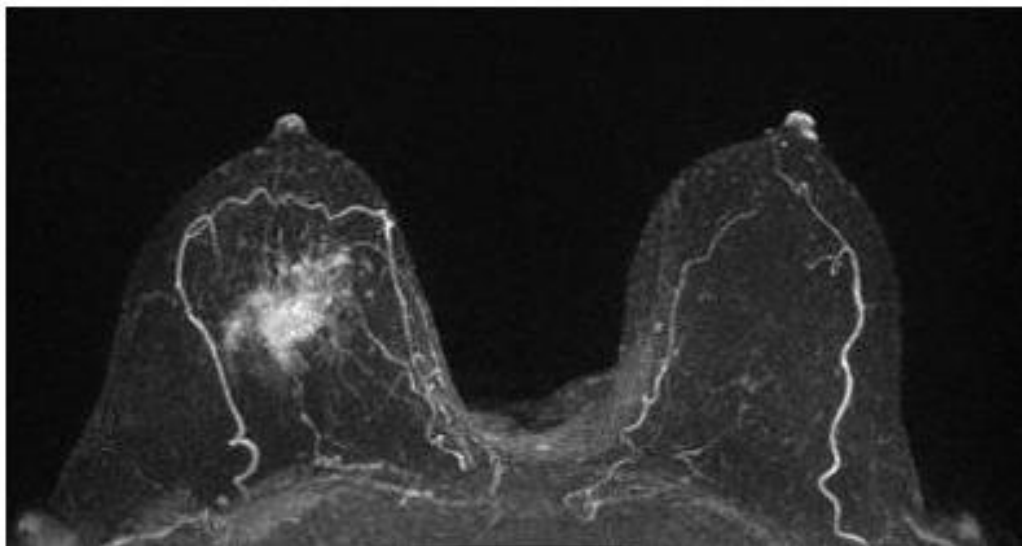
#### **Indikácie MR vyšetrenia a interpretácia nálezov**

Pri indikovaní MR vyšetrenia u fertílých žien musíme zohľadniť hormonálne zmeny žľazy počas menštruačného cyklu. V období menštruácie je fyziologicky zvýšený enhancement mliečnej žľazy, preto je nutné vyšetrenie plánovať na **6.-17. deň cyklu**, kedy je bazálne vysycovanie žľazy najnižšie. Vyhne sa tak falošne pozitívnym nálezom.

**Natívne** MR vyšetrenie sa indikuje len v prípade vyšetrenia prsných implantátov pri podozrení na ich ruptúru, resp. iné poškodenie. **Kontrastné** vyšetrenie má svoje presné indikácie. Patrí sem vylúčenie multifokality, multicentricity a bilaterality karcinómu (hlavne pri lobulárnom invazívnom karcinóme), monitorovanie efektu neoadjuvantnej liečby, hľadanie primárneho karcinómu pri zachytení metastáz v axilárnych lymfatických uzlinách (tzv. okultný karcinóm), pri neprehľadnom resp. nejednoznačnom mamografickom alebo USG náleze, pri hodnotení prsníka po chirurgickej liečbe (prítomnosť reziduálneho tumoru alebo recidívy) a pri podozrení na karcinóm u žien s implantátmi. Dobré výsledky dosahuje MR vyšetrenie aj pri intraduktálnych léziách, kedy nie je možné realizovať duktografiu. Rovnako sa používa aj v dispenzarizácii žien s vysokým rizikom vzniku karcinómu prsníka (BRCA 1, BRCA 2 mutácie).

Medzi kontraindikácie vyšetrenia patrí prítomnosť feromagnetických kovových implantátov (staršie náhrady kĺbov) a kovových črepín v tele a klaustrofóbia. U tehotných žien je kontraindikované kontrastné vyšetrenie pre toxickosť gadolína pre plod.

Pri hodnotení lézie sa, okrem morfológického nálezu, opierame aj o hodnoty enhancement. Karcinóm má typické vysoké hodnoty patologického sýtenia lézie (Obr. 48) s následným poklesom (wash out, krivka Typ 3). Skorý enhancement však môžu mať aj niektoré benígne proliferatívne a neproliferatívne lézie. Pri DCIS býva tzv. „duktálny“ typ enhancement, kedy dochádza k vysycovaniu dutkov.



Obr. 48 Kontrastné MR vyšetrenie s patologickým sýtením v pravom prsníku (karcinóm)

#### 17.2.4 Duktografia

Duktografia je menej často používanou metódou. Ide v podstate o modifikované mamografické vyšetrenie s kontrastným zobrazením mliekovodov. Indikáciou na toto vyšetrenie je sekrečná choroba prsníka, ako aj podozrenie na intraduktálne lézie (papilóm, DCIS). Pri vyšetrení sa zavedie tenká kanyla do secernujúceho ductu a podá sa kontrastná látka. Následná RTG snímka môže odhaliť nepravidelné rozšírenie mliekovodov (duktektázie), resp. defekt v náplni, pri prítomnosti solídnej lézie. Toto vyšetrenie vyžaduje zručnosť, ako aj prítomnosť secernujúceho ductu v čase vyšetrenia. Ak pacientka nemá výtok z bradavky počas vyšetrenia, nie je možné identifikovať postihnutý duktus. V takom prípade je nutné túto metódu nahradiť iným vyšetrením (napr. MR).

#### 17.2.5 Ostatné zobrazovacie metódy

Okrem vyššie uvedených zobrazovacích metód sa môžu v diagnostike ochorení prsníka využiť aj niektoré ďalšie metódy. Ich význam je však len doplnkový, resp. sa indikujú v špecifických prípadoch.

#### Scintimamografia

Ide o metódu nukleárnej medicíny, ktorá sa môže použiť ako spresňujúca metóda na detekciu novotvarov prsníka pri nejednoznačnom mamografickom a ultrasonografickom náleze. Princíp

vyšetrenia spočíva v aplikácii rádioaktívnej látky, najčastejšie **metastabilného technécia  $^{99m}\text{Tc}$** . Malígne nádory majú zvýšenú neoangiogenézu a bunkový metabolizmus, preto bude kumulácia rádioaktívnej látky v malígnych nádoroch výrazne vyššia. Toto nahromadenie sa detekuje pomocou **gamakamery**. Výhodou tejto metódy je schopnosť odlíšiť malígne lézie od benígnych na základe metabolizmu novotvaru. Vyšetrenie môže slúžiť ako alternatíva u pacientok, ktoré odmietajú biopsiu.

### Scintigrafia skeletu

Je to metóda založená na rovnakom princípe ako scintimamografia. V problematike karcinómu prsníka sa využíva na detekciu kostných metastáz v rámci stagingu ochorenia, resp. pri onkologickom dispenzári. Na vyšetrenie sa používajú **fosfátové komplexy** značené  $^{99m}\text{Tc}$  (najčastejšie metylendifosfonát alebo hydroxymethylendifosfonát). Na správne vyhodnotenie vyšetrenia je nutné poznať fyziologickú distribúciu rádiofarmaka v skelete. V oblasti stavcov a kĺbov je fyziologicky prítomná zvýšená aktivita. Patologické stavy sa prejavujú zvýšenou akumuláciou rádiofarmaka. Pri diagnostike sekundárnych nádorov je to jedna z najlepších metód, pretože dokáže odhaliť aj včasné metastázy.

### Pozitronová emisná tomografia (PET, PET/CT)

Najcitlivejšou funkčnou zobrazovacou metódou nukleárnej medicíny je pozitronová emisná tomografia (PET). Ako zdroj žiarenia gama využíva pozitronové žiariče. Na optimálnu lokalizáciu nálezov a na zabezpečenie potrebnej kvality zobrazenia sú využívané hybridné zariadenia umožňujúce získať súčasne funkčný obraz pomocou PET a morfológický obraz pomocou počítačovej tomografie (CT) a ich fúziu v reálnom čase (PET/CT). Ako rádiofarmakum sa používa analóg glukózy značený fluórom - **fludeoxyglukóza (FDG)**. Jeho zvýšená akumulácia je v miestach primárnych a sekundárnych nádorov, ale aj v miestach zápalu a infekcie. V diagnostike ochorení prsníka sa využíva na detekciu okultného karcinómu prsníka pri postihnutí axilárnych LU a negatívnom mamografickom, resp. USG alebo MR náleze a na detekciu recidívy ochorenia alebo prítomnosti MTS ložísk v rámci onkologického dispenzára.

### Počítačová tomografia (CT)

Jej využitie v diagnostike ochorení prsníka je len doplnkové. Význam má hlavne pri plánovaní operačnej stratégie pri určovaní vzťahu nádoru k hrudnej stene. Uplatňuje sa však pri stagingu malígnych nádorov prsníka (CT vyšetrenia mozgu, hrudníka a brucha za účelom detekcie MTS ložísk).

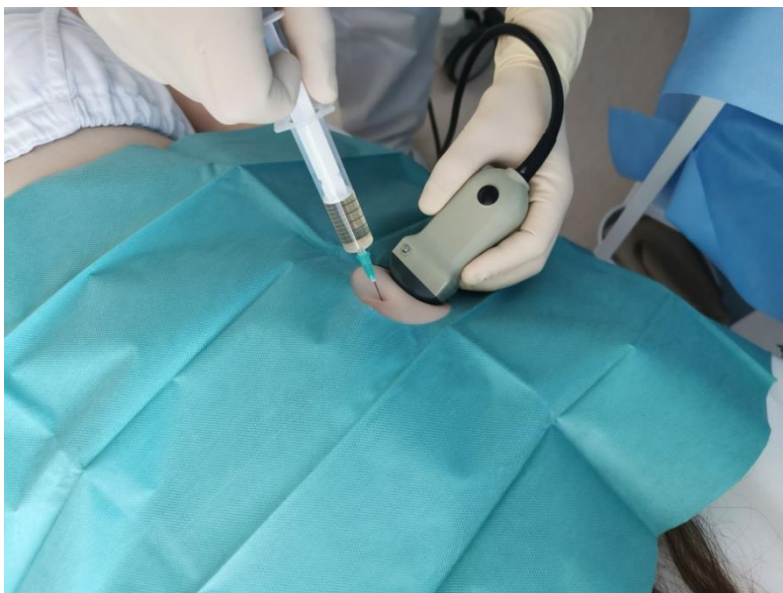
## 17.3 Biopsia

Pacientky, u ktorých zobrazovacie vyšetrenia potvrdili nález suspektný z malignity, alebo nález, ktorý je nejednoznačný, sú indikované na odber vzorky (biopsiu) za účelom histologického vyšetrenia lézie. Pre riziko nesprávneho odberu a falošnej negativity (netrafenie lézie) by sa mala biopsia realizovať pod kontrolou ultrazvuku, alebo stereotaktickej mamografie (hlavne malé nádory vo včasných štádiách). Ide o ambulantné výkony realizované v lokálnej anestézii. Biopsia sa realizuje nie len z primárneho tumoru, ale v indikovaných prípadoch aj z lymfatických uzlín. Pri nepriekaznom bioptickom vyšetrení (malá vzorka, nesprávny odber) je nutné odber vzorky zopakovať (**rebiopsia**). Pri opakovanom zlyhaní biopsie je indikovaná **chirurgická otvorená biopsia**, kedy sa vzorka odoberie operačnou metódou priamo z nádoru.

Medzi základné bioptické metódy patrí **tenkoihlová aspiračná biopsia**, **tkanivová punkčná biopsia** a **vákuová biopsia (mamotómia)**. Pri nádoroch infiltrujúcich kožu (napr. Pagetova choroba) sa používa **excízna biopsia** kože. Okrem solídnych vzoriek možno vyšetriť aj tekutý obsah metódou **cytológie**.

#### 17.3.1 Tenkoihlová aspiračná biopsia (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB)

Keďže materiál získaný týmto vyšetrením je tvorený prevažne len bunkami, označuje sa táto metóda aj ako tenkoihlová aspiračná cytológia (Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC). Princíp odberu vzorky spočíva v cielenom zavedení štandardnej injekčnej ihly (kaliber 21G-27G) so striekačkou do lézie a následná aspirácia. Vytvorený podtlak nasaje bunky do striekačky, ktoré následne aplikujeme na mikroskopické sklíčko a necháme zaschnúť. Pri cytologickom vyšetrení je možné takto detekovať nádorové bunky a určiť typ nádoru. Vyšetrenie hormonálnych receptorov, HER2 ani gradingu však nie je z takejto vzorky možné. Aj preto je použitie FNAB v diagnostike solídnych lézií skôr výnimočné. Svoje uplatnenie má hlavne v cystických léziách, kedy je možné aspirovať tekutý obsah cysty (Obr. 49).



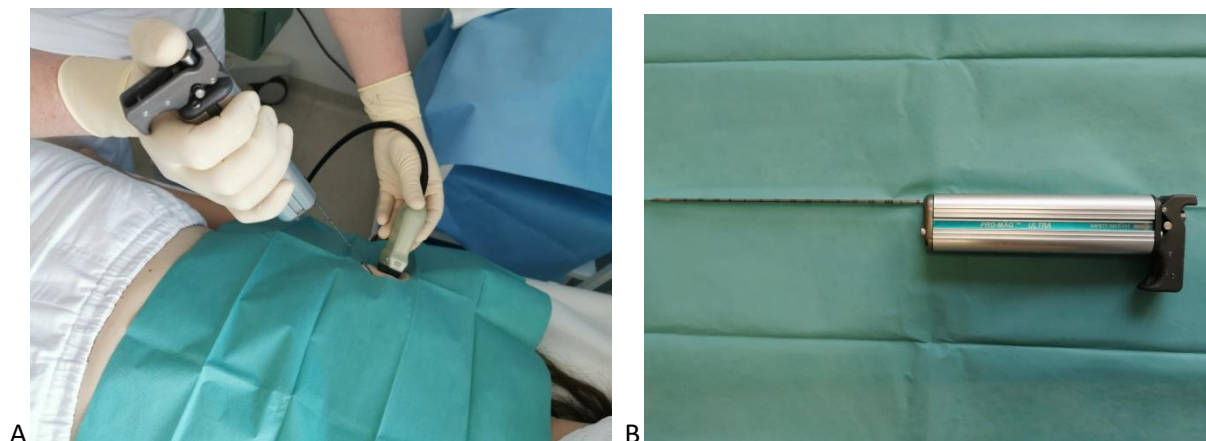
Obr. 49 Aspirácia cysty pod USG kontrolou

#### 17.3.2 Tkanivová punkčná biopsia (Core-Cut Biopsy, CCB)

Tkanivová core-cut biopsia predstavuje zlatý štandard v bioptickej diagnostike nádorov prsníka. Výhodou je odber dostatočného objemu vzorky (tzv. valček tkaniva), ktorý je možné vyšetriť nie len mikroskopicky, ale aj imunohistochemicky, čím získame všetky potrebné informácie o biologických vlastnostiach nádoru ešte pred začatím liečby. Vyšetrenie sa realizuje v lokálnej anestézii pomocou inštrumentu s vystreľovacou ihlou, tzv. **bioptickým delom** (napr. Pro-Mag™). Veľkosť odberovej ihly je 14G-16G. Presný odber vzorky dosiahneme pomocou **USG navigácie** (Obr. 50). V prípade malého tumoru, alebo ak je lézia viditeľná len na mamografii, možno core-cut biopsiu

realizovať pod **stereotaktickou mamografickou kontrolou**, alebo pomocou vákuovej mamotómie (viď ďalej).

Pri biopsii odoberáme zvyčajne **3-5 vzoriek** (valčekov), pri veľkých alebo nejasných léziáchvejárovito aj 5-10 vzoriek. Vzorky sa fixujú vo formaldehyde. Nevýhodou tejto metódy je nutnosť vytiahnuť ihlu z prsníka po každom odbere vzorky a následne ju znova presne zaviesť za účelom ďalšieho odberu. Pri odbere viacerých vzoriek môže dôjsť ku traumatizácii tkaniva prsníka s krvácaním.



Obr. 50 Tkanivová (core-cut) biopsia: A) technika odberu s USG kontrolou; B) bioptické delo

### 17.3.3 Vákuová biopsia (Vacuum Assisted Breast Biopsy, VABB)

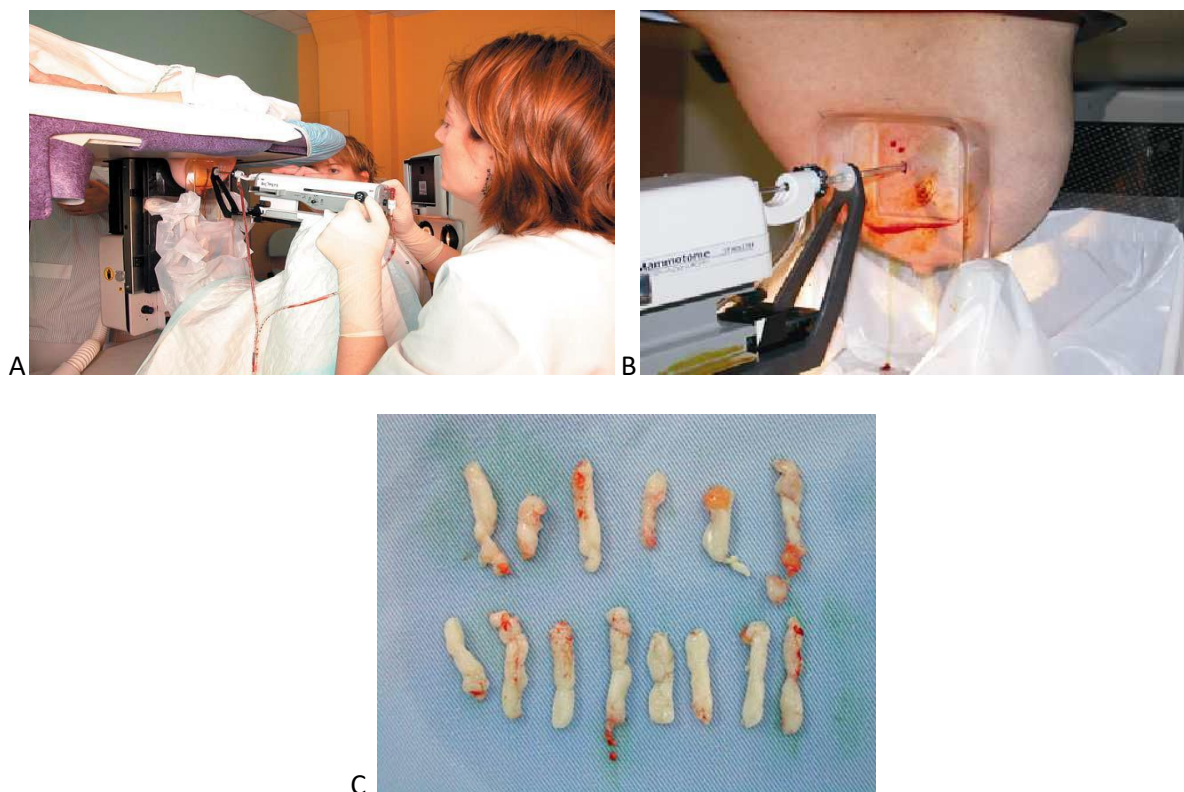
Táto metóda, známa aj ako **vákuová mamotómia**, predstavuje dokonalejší systém odberu bioptických vzoriek v porovnaní s core-cut biopsiou. Využíva sa na odber diskretných alebo zle dostupných lézií prsníka. Je to zákrok, ktorý vyžaduje adekvátne prístrojové vybavenie, ktoré nie je štandardne dostupné na každom pracovisku. Súčasťou vybavenia je systém pre vytváranie podtlaku, ktorý pritiahne tkanivo okolo odberovej ihly, čím zlepšuje techniku odberu a minimalizuje falošne negatívne odbery. Odberová ihla má vnútri rotujúci nôž (mamotom), ktorý umožňuje postupne odoberať vzorky tkaniva v rôznych polohách. Celkovo je schopný odobrať tkanivo v rozsahu 270°-360°. Veľkosť odberovej ihly je 8G-11G. V porovnaní s core-cut biopsiou nie je nutné ihlu po odobratí každej vzorky vytiahnuť a znova zavádzať. Ihla mamotómu je zavedená len na začiatku a počas celého odberu ostáva v prsníku a mení svoju polohu len rotovaním okolo svojej osi. Jednotlivé vzorky sa po odobratí ukladajú do zásobníka. Vytváraný podtlak navyše umožňuje odsávať prípadné krvácanie, čím sa znižuje hematóm po zákroku. Výkon sa realizuje ambulantne v lokálnej anestézii, avšak v porovnaní s predchádzajúcimi dvoma metódami je časovo aj technicky oveľa náročnejší.

Odber prebieha pod kontrolou ultrazvukom, alebo stereotaktickou mamografiou. Pri ultrazvukovej kontrole leží pacientka počas výkonu na chrbte s rukou za hlavou. Mamotóm drží lekár v ruke, preto sa táto technika označuje ako **HH mamotómia** (z angl. Hand held mammotomy). Používa sa ako alternatíva core-cut biopsie v prípadoch malých lézií (6-7 mm), ktoré majú tendenciu uhýbať bežnej odberovej ihle. Vytvorený podtlak polohu lézie zafixuje, čím umožní adekvátny odber vzorky. Jej význam je menší ako pri stereotaktickej mamotómii.

Stereotaktická **ST mamotómia** (Obr. 51) sa využíva častejšie. Jej hlavnou indikáciou je biopsia ložísk **mikrokalcifikátov** (hlavná bioptická metóda pre DCIS). Pacientka leží počas výkonu na



odberovom stole na bruchu. Stôl má otvor, cez ktorý sa vloží vyšetrovaný prsník. Ten sa stlačí medzi platne a zafixuje podobne ako pri klasickej mamografii a lézia sa stereotakticky zameria. Následne sa zavedie odberová ihla, ktorá vytvorí vo svojom okolí vákuum a rotáciou odoberá vzorky. Celý proces je riadený elektronicky, čím sa minimalizujú chyby ľudského faktora. Po odobratí vzoriek sa ihla vysunie a do miesta odberu sa zavedie **lokalizačný klip** viditeľný na mamografickom aj USG vyšetrení. Po ukončení vyšetrenia sa miesto vpichu komprimuje 10 minút a na prsník sa naloží elastická bandáž na jeden deň. Veľkosť odobratých vzoriek môže dosahovať až 1 cm. V prípade malej lézie je možné pomocou vákuovej mamotómie dosiahnuť aj kompletne odstránenie, čo sa dá následne overiť porovnaním mamografie prsníka a mamografie odobratých vzoriek (tzv. specimen mamography).



Obr. 51 Stereotaktická vákuová mamotómia: A) technika odberu; B) detail zavedenej odberovej ihly; C) odobraté bioptické vzorky

#### 17.3.4 Cytologické vyšetrenie

Na tento druh vyšetrenia je indikovaná patologická sekrécia z bradavky, ako aj odber materiálu z cysty. Senzitivita vyšetrenia je však malá, no môže byť zvýšená využitím **laváže duktálneho systému**, kedy sa do secernujúceho ductu zavedenie mikrokatéter a aplikuje sa a následne aspiruje malé množstvo fyziologického roztoku. Takto získaný materiál sa nanesie na mikroskopické sklíčko. Vo vyšetrovanej vzorke je možné zachytiť, okrem bežných krvných buniek, aj atypické duktálne bunky, ako aj nádorové bunky (napr. pri intracystickom karcinóme).



## 18 TERAPIA KARCINÓMU PRSNÍKA

Karcinóm prsníka je systémové ochorenia, čo sa musí zohľadniť aj pri terapii. Na rozdiel od terapie v prvej polovici minulého storočia, kedy dominovali mutilujúce chirurgické výkony, dnes sa kladie dôraz, okrem onkologickej radikality, aj na estetický výsledok. Nové poznatky z oblasti onkológie, rádioterapie a molekulárnej biológie doplnili možnosti efektívnej liečby a zaznamenali výrazný posun v zlepšovaní celkového prežívania pacientok. Vďaka skríningu je u väčšiny pacientok diagnostikovaný karcinóm v skorých štádiách, čo umožňuje vykonať limitovaný chirurgický výkon.

Na terapii karcinómu prsníka sa podieľa viacero odborníkov - chirurg, gynekológ, onkológ, rádioterapeut, plastický chirurg. Metódy liečby možno rozdeliť do dvoch základných skupín: **lokálne-regionálna onkologická liečba** (onkochirurgická liečba, rádioterapia) a **systémová onkologická liečba** (hormonálna terapia, chemoterapia, biologická liečba).

Nevyhnutnou podmienkou začatia terapie je **histologické potvrdenie diagnózy** a určenie **stagingu** ochorenia (viď vyššie). Pri včasných štádiách (T1, T2, N0) je metódou prvej voľby **chirurgická liečba**. Pri lokálne pokročilých nádoroch, s postihnutím regionálnych LU a pri inflamatórnom karcinóme je indikovaná primárne **neoadjuvantná liečba** s následnou chirurgickou liečbou.

Pri metastatickom ochorení (prítomné vzdialené metastázy) kuratívna chirurgická liečba nie je možná. Takéto pacientky sú indikované na **paliatívnu systémovú liečbu** (chemoterapia, hormonálna liečba, biologická liečba). Chirurgické zákroky na prsníku sú indikované len v prípade sanácie mokvajúcich, krvácajúcich, resp. zapáchajúcich exulcerovaných nádorov (tzv. **sanačná, resp. hygienická mastektómia**). Operácia v takomto prípade nezlepšuje celkové prežívanie, avšak zlepšuje kvalitu života pacientky.

### 18.1 Onkochirurgická liečba

Chirurgická liečba predstavuje **základnú onkologickú kuratívnu modalitu** v liečbe karcinómu prsníka. Operácia pozostáva z výkonu na prsníku a na regionálnych lymfatických uzlinách (viď ďalej). Od konca 19. storočia po súčasnosť prešla technika operácie výrazným vývojom. Kým v minulosti boli výkony superradikálne a mutilujúce, v súčasnosti je tendencia k zachovávaní prsníka a dosiahnutiu čo najlepšieho kozmetického výsledku pri dodržaní zásad onkologickej radikality.

Moderná história operácii prsníka začala paradoxne segmentálnou resekciou a selektívnou axilárnou disekciou (Moore, 1867). Následne sa na dlhé obdobie stala štandardom liečby karcinómu prsníkom **radikálna mastektómia**, ktorú v USA do praxe zaviedol v roku 1882 **William Halsted** (publikoval ju až v roku 1894) a nezávisle v roku 1894 aj **Willy Meyer**. Spočívala v kompletnom odstránení prsníka, veľkého aj malého prsného svalu so súčasnou axilárnou disekciou. Šetrnejším postupom bola modifikovaná radikálna mastektómia s odstránením len malého prsného svalu, ktorú v roku 1948 zaviedol David Howard Patey. Jeho postup zdokonalil **John Madden**, ktorý v roku 1972 položil základ **modifikovanej radikálnej mastektómie** so zachovaním oboch prsných svalov. Operácia sa nazýva aj **Maddenova mastektómia** a používa sa dodnes.

Priekopníkom v oblasti **prsník zachovávajúcich operácií (parciálnych mastektómií)** bol taliansky onkológ **Umberto Veronesi** (1925-2016), ktorý opísal techniku **kvadrantektómie**, ktorá spočívala v odstránení postihnutého kvadrantu prsníka. Vo veľkej prospektívnej randomizovanej štúdií *Milan I trial* porovnával výsledky radikálnej mastektómie a kvadrantektómie. Jeho závery potvrdili bezpečnosť limitovaných operačných postupov a zaradili ich medzi štandardy liečby

včasného karcinómu prsníka. Veronesi sa podieľal aj na zavedení konceptu biopsie sentinelovej uzliny.

V súčasnosti sa v liečbe karcinómu prsníka uplatňujú dva základné operačné postupy: **parciálna mastektómia** a **totálna mastektómia**. Každá z týchto dvoch možností má viacero technických variácií. Špeciálnym typom parciálnych mastektómii sú **onkoplastické operácie**.

### 18.1.1 Parciálna mastektómia

Výber chirurgickej metódy ako lokálnej liečby karcinómu prsníka je komplexné rozhodnutie založené na vlastnostiach tumoru, veľkosti prsníka, lokalizácii, pridružených ochoreniach a individuálnych preferenciách pacientky. V súčasnosti platí, že u pacientok v I. a II. štádiu je indikovaný prsník zachovávajúci výkon (synonymá: parciálna mastektómia, breast conserving surgery, BCS). Pritom ale musí byť s pacientkou prediskutovaná celková koncepcia a stratégia liečby, vrátane následnej rádioterapie a adjuvantnej onkologickej liečby. Napriek skorému štádiu a možnosti realizovať prsník zachovávajúci výkon môžu niektoré pacientky uprednostniť mastektómiu s následnou rekonštrukciou s cieľom vyhnúť sa rádioterapii ako aj kozmeticky nepriaznivému výsledku.

Prsník zachovávajúca operácia znamená odstránenie časti prsnej žľazy s bezpečným lemom zdravého tkaniva. Cieľom liečby je zachovanie celého prsníka s prijateľným kozmetickým výsledkom. Parciálna mastektómia v sebe zahŕňa niekoľko pojmov:

- **Lumpektómia:** predstavuje odstránenie nádoru prsníka cez malý kožný rez s minimálnym resekčným okrajom. Tvar vyoperovanej časti je približne guľovitý.
- **Crileho operácia:** (pomenovaná po americkom chirurgovi Georgovi Crileovi, 1907-1992), ktorá znamená odstránenie časti horného laterálneho kvadrantu. Kožný rez má elipsovité tvar. Tento typ operácie je zvyčajne kozmeticky veľmi priaznivý a zároveň umožňuje prístup do axily bez nutnosti samostatného rezu (Obr. 52).
- **Kvadrantektómia:** ide o starý termín, ktorý pôvodne zahŕňal odstránenie väčšej časti prsníka - kvadrantu aj s kožným krytom. Tento termín však nadhodnocuje rozsah operácie (v skutočnosti sa odstraňuje len časť kvadrantu). Odstránenie celého kvadrantu by viedlo ku nepriaznivému kozmetickému výsledku. Aj preto je ďalšie používanie tohto termínu nevhodné.



Obr. 52 Crileho operácia ľavého prsníka: tumor lokalizovaný na rozhraní laterálnych kvadrantov, operačná rana bola využitá aj na extirpáciu sentinelovej LU z axily

Parciálna mastektómia má niekoľko absolútnych a relatívnych kontraindikácií, kedy je nutné prsník zachovávať výkon nahradiť mastektómiou. Medzi **absolútne kontraindikácie** patrí:

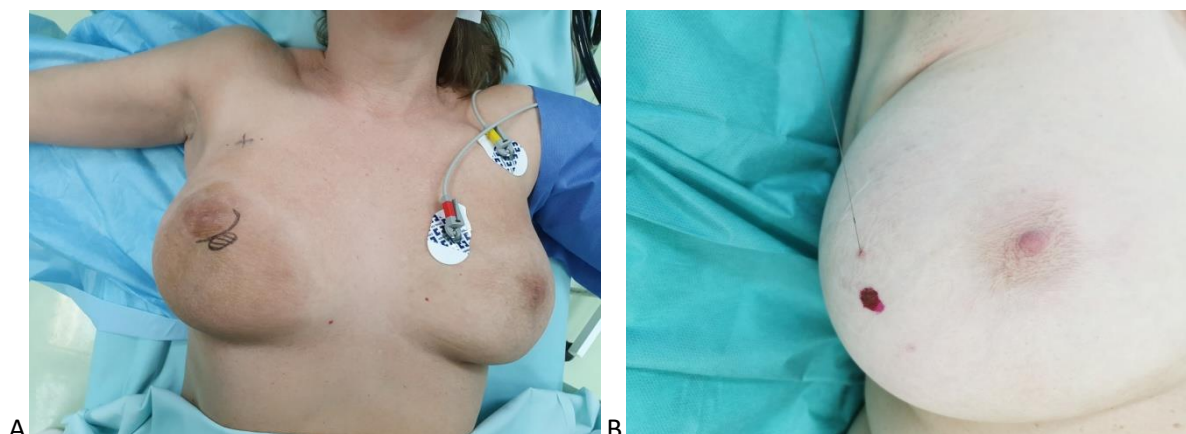
- **Dva alebo viac karcinómov vo viacerých kvadrantoch (multicentrický karcinóm).**
- **Difúzne mikrokalcifikáty (DCIS).**
- **Zápalový (inflamatórny karcinóm):** vždy je indikovaná najskôr neoadjuvantná liečba s následnou mastektómiou.
- **Predchádzajúca rádioterapia na oblasť hrudníka alebo prsníka:** sem zaraďujeme pacientky, ktoré v minulosti absolvovali rádioterapiu na oblasť hrudníka a mediastína (napr. pri Hodgkinovej chorobe) a pacientky s recidívou karcinómu prsníka po predchádzajúcej prsník zachováajúcej operácii s následnou rádioterapiou.
- **Opakovane pozitívne resekčné okraje po prsník zachováajúcej operácii:** pri opakovane pozitívnom resekčnom okraji je indikovaná mastektómia. Pokus o ďalší prsník zachováávajúci výkon zvyšuje riziko lokálnej recidívy nádoru, ako aj zhoršuje kozmetický výsledok.
- **Lokálne pokročilý nádor.**
- **Tehotenstvo:** počas tehotenstva je kontraindikovaná rádioterapia. Včasné štádium tehotenstva môže byť indikáciou na interrupciu. V prípade prebiehajúceho tehotenstva je indikovaná mastektómia. V prípade, že sa karcinóm diagnostikuje ku koncu tehotenstva, môže byť kontraindikácia relatívna a je možné urobiť parciálnu mastektómiu s následným podaním adjuvantnej chemoterapie. Rádioterapia sa následne aplikuje po pôrode.
- **Nesúhlas pacientky s prsník zachováajúcou operáciou.**

**Realívne kontraindikácie** k prsník zachováávúcemu výkonu:

- **Dva alebo viac karcinómov v rámci jedného kvadrantu (multifokálny karcinóm), resp. akumulácia mikrokalcifikátov v rámci kvadrantu:** pokiaľ nie je možné dosiahnuť prijateľný kozmetický výsledok, je na zváženie mastektómia. Táto relatívna kontraindikácia môže byť odstránená využitím onkoplastických operačných postupov (viď nižšie), ktoré umožňujú odstránenie väčšej časti prsníka so zachovaním priaznivých kozmetických výsledkov.
- **Nepomer medzi veľkosťou prsníka a tumoru:** u žien s malými prsiami môže odstránenie aj relatívne malého tumoru viesť ku nepriaznivým deformitám prsníka.
- **Aktívne reumatické ochorenie a kolagenózy:** ochorenia ako lupus erythematoses alebo sklerodermia vedú často ku ťažkým postradiačným komplikáciám (fibróza, bolestivá retrakcia prsníka, zlomeniny rebier).

### ***Predoperačná príprava***

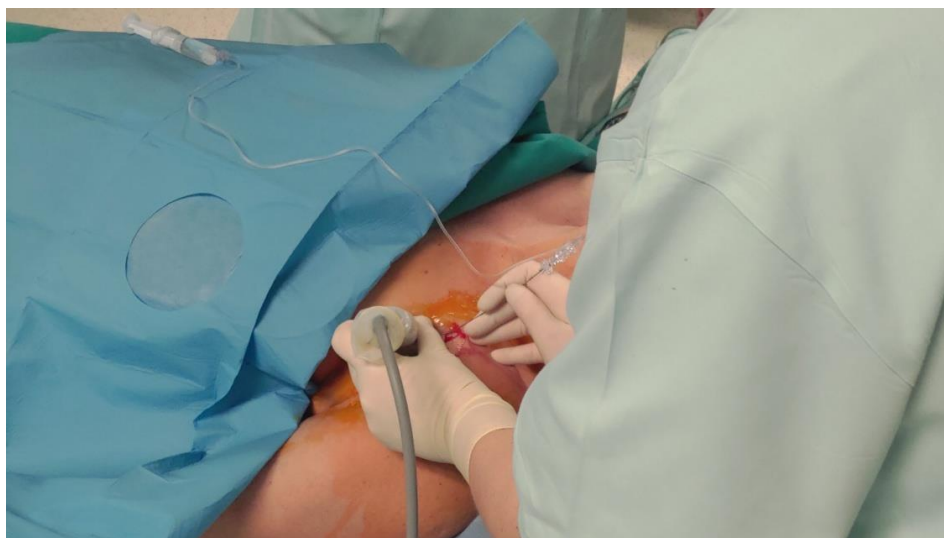
Pred každou operáciou by mala byť pacientka informovaná o charaktere a rozsahu výkonu, o možných komplikáciách, o prítomnosti drénov pooperačne a pod. Polohu tumoru ako aj vedenie kožného rezu je dobré označiť pred výkonom na koži fixkou (Obr. 53 A). V prípade nehmatných lézií je nutné označiť polohu tumoru pomocou USG značkou na koži, zavedením lokalizačného vodiča (Frankého vodič) (Obr. 53 B), alebo aplikáciou rádioaktívneho jódového zrna, magnetického zrna alebo albumínu značeného <sup>99m</sup>Tc (ROLL, Radioguided Occult Lesion Localisation). Značenie a zavádzanie vodiča je nutné realizovať v polohe, v akej bude pacientka počas operácie, aby nedošlo ku dislokácii, resp. skresleniu anatomických pomerov.



Obr. 53 Predoperačné označenie polohy tumoru: A) označenie palpovateľnej lézie fixkou - šrafovaním vyznačená poloha tumoru, čierna línia označuje plánovaný chirurgický rez periareolárne, B) zavedený Frankeho vodič v nepalpovateľnej lézii v DLQ

### Operačný postup

Operácia prebieha v celkovej anestézii. Na zabezpečenie pooperačnej analgézie je možné doplniť aj regionálnu anestéziu, tzv. **pektorálny blok**. Pod USG kontrolou sa podáva bolus lokálneho anestetika medzi *musculus pectoralis minor* a fasciu *musculus serratus anterior* a medzi *musculus pectoralis major* a *minor* (Obr. 54).



Obr. 54 Pektorálny blok pod USG kontrolou

Chirurgický rez volíme tak, aby jazva bola na skrytom mieste. Vhodné je umiestňovať rez periareolárne (na rozhraní areoly a kože), kde hojenie zanecháva minimálnu jazvu. Naopak, vyhýbame sa rezom blízko sterna, kde je pri hojení tendencia k vytváraniu keloidných jaziev. Pri vedení rezu rešpektujeme **štiepiteľnosť kože**, tzv. cirkulárne kolagénové Langerové línie, ktoré je nutné pri vytváraní incízie kopírovať. Pri predoparečnom zvažovaní rozšírenia výkonu na mastektómiu je nutné zohľadniť tento fakt aj pri umiestňovaní rezu pri parciálnej mastektómii. Vyhňeme sa tak nežiaducim jazvám.

Samotné odstránenie nádoru realizujeme ostrou preparáciou nožnicami, pomocou elektrokoagulácie, alebo iného vysokoenergetického inštrumentu (harmonický skalpel, ligasure a pod.). Nehmatné lézie lokalizujeme peroperačne pomocou gamasondy (detekcia rádioaktívneho signálu jódu, technécia) alebo magneticou detekčnou sondou. Na preparáte následne označíme strany kvôli presnej orientácii patológa pri hodnotení **resekčných okrajov** (najčastejšie naložením stehov, napr. 1 steh kraniálne, 2 stehy laterálne a pod., alebo nafarbením strán resekátu - každá strana inou farbou). Za dostatočné resekčné okraje sa považuje neprítomnosť tumoru v resekčnej línii. Pri peroperačnom náleze pozitívneho resekčného okraja musíme doresekovať príslušnú časť žľazy. Nakoniec skontrolujeme krvácanie a urobíme dôkladnú **hemostázu**. Do lôžka po tumore vložíme malé **titánové klipy**, ktoré uľahčia rádioterapeutovi zacieliť ožarovanie presne na pôvodné miesto nádoru, čím sa zmenší nežiaduce ožarovanie okolitých orgánov. V prípade väčšej dutiny sa môže zaviesť drén. Sutúra žľazy sa robí vstrebatelným stehom. Koža sa najčastejšie šije intradermálnym stehom, ktorý vytvára minimálnu jazvu (Obr. 55). Súčasťou operácie je aj výkon na regionálnych lymfatických uzlinách (pozri nižšie).



Obr. 55 Intradermálna sutúra periareolárnej rany po lumpectomii (rozhranie dolných kvadrantov) a rany v axile po biopsii sentinelovej LU

### **Pooperačná starostlivosť**

Prsník zachovávaajúce operácie patria zvyčajne medzi krátke výkony. Už niekoľko hodín po operácii môže byť pacientka vertikalizovaná a môže piť a jesť bez obmedzení. Na kontrolu bolesti zvyčajne stačia bežné analgetiká. Rana má byť denne kontrolovaná a preväzovaná, aby sa včas rozpoznali prípadné ranové komplikácie (infekcia, nekróza kože a pod.). Celotelovú sprchu je vhodné absolvovať najskôr 48 hod. po operácii. Kúpanie alebo plávanie je možné až po úplnom zahojení rany. Prvý týždeň po operácii je vhodné vyvarovať sa nadmernému zaťažovaniu pletenca hornej končatiny na operovanej strane, aby sa predišlo dehiscencii rany, či krvácaniu. Nosenie športovej podprsenky môže zmenšovať riziko pooperačného krvácania ako aj tvorby serómu. Nie všetky ženy ju však po

operácii tolerujú. Vstrebateľné stehy nie je nutné extrahovať. Nevstrebateľné stehy sa vyberajú na 10.-12. pooperačný deň.

### **Pooperačné komplikácie**

Okrem bežných chirurgických komplikácií, ako je krvácanie či infekcia v operačnej rane, sa po operácii prsníka môže vyskytnúť tvorba serómu. Malé serómy nie je nutné riešiť, väčšie môžu byť sekundárne infikované, preto je vhodná ich punkcia (Obr. 56). Pri hojení sa môžu vytvoriť väčšie alebo menšie deformity prsníka vťahovaním kože. Pri porušení lymfatickej drenáže sa môže vytvoriť lymfedém kože prsníka. Koža je zatvrdnutá, pripomína šupku pomaranča.



Obr. 56 Punkcia pooperačného serómu po parciálnej mastektómii

### **18.1.2 Onkoplastické operácie**

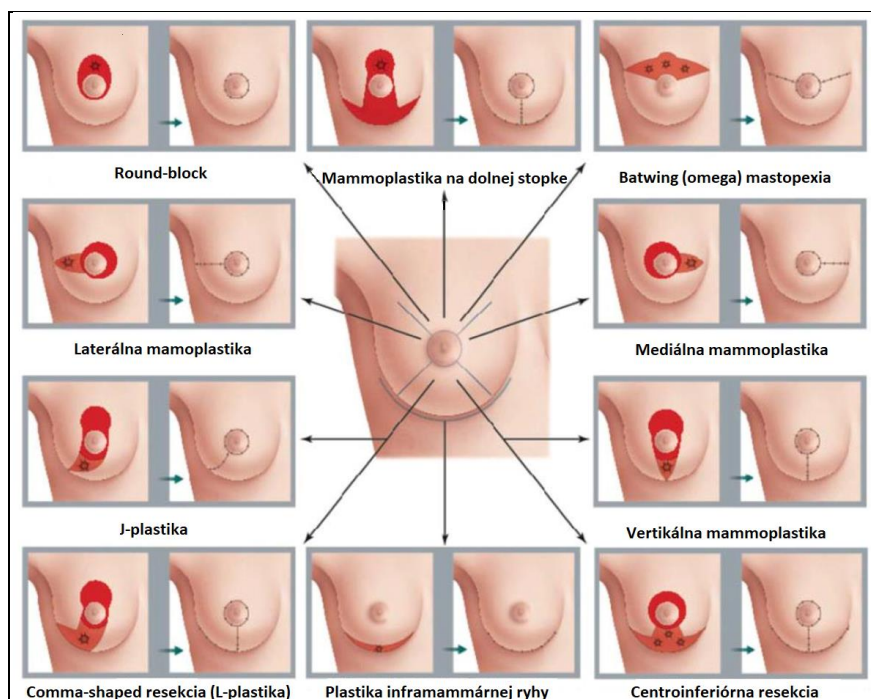
V modernej ére chirurgie prsníka sa kladie, okrem onkologickej radikality, veľký dôraz aj na kozmetický výsledok operácie. Pri malých tumoroch sú kozmetické výsledky zvyčajne dobré. Problémom sú tumory, ktoré sú svojou veľkosťou na hranici indikácie prsník zachovávať výkonu. Rovnako problematický je **nepomer veľkosti** tumoru a prsníka a **nevhodné umiestnenie** nádoru (horný vnútorný kvadrant, centrálny segment, retroareolárny priestor) a **multifokálny nádor**. Pri štandardnom prsník zachovávať výkone môže v uvedených situáciách vzniknúť nepriaznivá pooperačná deformácia, vtiahnutie bradavky alebo asymetria, ktorá býva pacientkou vnímaná niekedy dokonca horšie ako mastektómia. Riešením je využitie niektorej z metód onkoplastickej chirurgie. Tá v sebe kombinuje **radikálny onkochirurgický zákrok** a techniky **plastickej chirurgie** za účelom zlepšenia estetického výsledku chirurgického výkonu. Onkoplastické operácie rozširujú indikačné možnosti prsník zachovávať výkonov pri zachovaní onkologickej radikality a zachovaní dobrého kozmetického výsledku. Pri bežnej parciálnej mastektómii sa odstraňuje priemerne 40-60 g tkaniva, pri onkoplastických operáciách je možné odstrániť až niekoľkonásobne väčší objem.



Onkoplastické výkony sú **kontraindikované** pri inflamatórnom karcinóme a v prípadoch, kedy nie je, z rôznych dôvodov, možná adjuvantná liečba. Vo všeobecnosti sa kontraindikácie na onkoplastické operácie zhodujú s kontraindikáciami na parciálnu mastektómiu (viď vyššie).

Medzi základné princípy onkoplastickej chirurgie patrí dekortikácia kožného laloka (odstránenie epidermy), mobilizácia žľazy, rotácia dermoglandulárneho laloka a posun areolomamillárneho komplexu. Vždy je nutné používať jemnú operačnú techniku a dbať na zachovanie cievneho zásobenia lalokov a kože. Onkoplastické výkony by mal vykonávať skúsený mamárny chirurg, buď samostatne alebo v spolupráci s plastickým chirurgom. Napriek tomu, že ide o výkony, ktoré vo väčšine prípadov nie sú technicky náročné, ich nesprávna indikácia a technické prevedenie môžu mať za následok ťažké komplikácie (vrátane nekrózy) s dlhým hojením a oddialením následnej onkologickej liečby.

Výber správnej metódy závisí od pomeru veľkosti prsníka a tumoru a hlavne od lokalizácie nádoru. K dispozícii máme množstvo rôznych metód. Na obrázku 57 sú uvedené najčastejšie používané typy.



Obr. 57 Onkoplastické výkony podľa jednotlivých kvadrantov (pravý prsník)  
(upravené podľa R.V. Péreza)

Medzi najpoužívanéjšie operácie patrí:

- **Round-block:** ide o jednoduchú, pomerne často používanú metódu, ktorá sa používa pri tumoroch lokalizovaných periareolárne a v hornom mediálnom kvadrante. Princípom je dekortikácia kože okolo areoly, resekcia tumoru a následná sutúra dutiny s koncentrickým zmenšením prsníka zošitím dekortikovanej časti kože s areolou (Obr. 58).
- **Centroinferiorna resekcia:** ide o ideálnu metódu, ktorá je indikovaná pri tumoroch na rozhraní dolných kvadrantov. Vo všeobecnosti sú bežné prsník zachovávajúce operácie v tejto oblasti spojené s výraznými deformáciami. Centroinferiornou resekciou je možné dosiahnuť priaznivý kozmetický efekt aj pri resekcii pomerne veľkých tumorov. Operačný rez



má tvar kotvy. Modifikáciou tejto metódy je **comma-shaped resekcia** (rez tvaru polovičnej kotvy), **J-plastika** a **vertikálna mammoplastika** (Obr. 59).



Obr. 58 Round-block operácia: A) predoperačné zakreslenie polohy tumoru a oblasti dekortikácie; B) dekortikovaná koža periareolárne, C) resekcia tumoru a sutúra kože, D) stav po zhojení

- **Horizontálna mammoplastika:** táto metóda je indikovaná pri veľkých tumoroch paraareolárne na rozhraní vonkajších alebo vnútorných kvadrantov. Rez má tvar hlavy s rohmi. Modifikáciou tejto metódy je **laterálna** a **mediálna mammoplastika** (rez tvaru hlavy s jedným rohom).
- **Batwing (omega) mastopexia:** ide o podobnú metódu ako horizontálna mammoplastika. Rez je pri batwing mastopexii vedený len kraniálne nad areolou a do strán. Tento typ výkonu je indikovaný pri veľkých paraareolárnych tumoroch lokalizovaných v horných kvadrantoch.



Obr. 59 Vertikálna mamoplastika pravého prsníka (tumor periareolárne na rozhraní dolných kvadrantov)

#### ***Predoperačná príprava***

Okrem štandardnej prípravy zahŕňajúcej podrobnú informáciu o plánovanom výkone je nevyhnutné si dôkladne zakresliť plánované incízie, rozsah dekortikácie kože ako aj polohu tumoru. U pacientok s obezitou a veľkými prsiami je vhodné podať predoperačne ATB profylaxiu (cefalosporíny 2. generácie).

#### ***Operačný postup***

Základné princípy sú zhodné s operačným postupom klasickej parciálnej mastektómie. Samotný operačný rez volíme podľa zvoleného typu onkoplastickej operácie (viď vyššie). Dekortikáciu kože v plánovanom rozsahu robíme zvyčajne preparáčnymi nožnicami, bez poškodenia dermis, kde sú prítomné vyživovacie cievy. Preparácia musí byť jemná, používanie pinzety musí byť šetrné, aby nedošlo ku zhmoždeniu kože a jej následnej ischemizácii. Resekovaný tumor stranovo označíme pre správnu orientáciu patológa. Skontrolujeme hemostázu, do dutiny po tumore aplikujeme titánove klipy na zacielenie pooperačnej rádioterapie a zavedieme jeden alebo viac drénov (podľa rozsahu operácie). Ranu suturujeme tenkým vstrebateľným monofilným vláknom.

#### ***Pooperačná starostlivosť***

Napriek tomu, že ide o prsník zachovávajúci výkon, operácie trvajú dlhšie (1-3 hod.). Operačná rana je pomerne rozsiahla, preto je dôležité dostatočne tlmiť bolesť. Po odoznení účinkov anestézie je možné pacientku vertikalizovať a môžeme začať s perorálnym príjmom. Rana musí byť denne kontrolovaná a preväzovaná, aby sa včas rozpoznali prípadné komplikácie ako infekcia, či nekróza. Celotelovú sprchu je vhodné absolvovať najskôr 48 hod. po operácii. Kúpanie alebo plávanie je možné až po úplnom zahojení rany. Vstrebateľné stehy nie je nutné extrahovať.

### **Pooperačné komplikácie**

Pre onkoplastické výkony je typická vyššia pooperačná morbidita. Medzi obávané komplikácie patrí nekróza areolomamilárneho komplexu alebo kože a dehiscencia rany. Vyššie riziko lokálnych komplikácií sa vyskytuje u obéznych pacientok, diabetičiek a fajčiarok. Pri malých nekrózach zvyčajne nechávame ranu na sekundárne hojenie, kedy dôjde ku odlúčeniu nekrotického tkaniva a náhrade granulačným tkanivom. Pri rozsiahlom postihnutí je často nutná nekrektómia a použitie kožného štepu na prekrytie defektu.

### **18.1.3 Totálna mastektómia**

Mastektómia predstavuje chirurgický zákrok, pri ktorom sa odstraňuje celá mliečna žľaza, až na výnimky i s prsným dvorcom a bradavkou. Súčasťou výkonu môže byť aj biopsia sentinelovej uzliny alebo axilárna disekcia. Vo všeobecnosti sa mastektómia indikuje v prípadoch, kedy nie je možné realizovať prsník zachovávajúci výkon (indikácie k mastektómii sú zhodné s kontraindikáciami prsník zachovávajúcej operácie). Nezriedka je mastektómia indikovaná na pranie pacientky, ktorá sa chce vyhnúť pooperačnej rádioterapii a znížiť riziko vzniku karcinómu prsníka v budúcnosti.

Medzi **indikácie** mastektómie patrí:

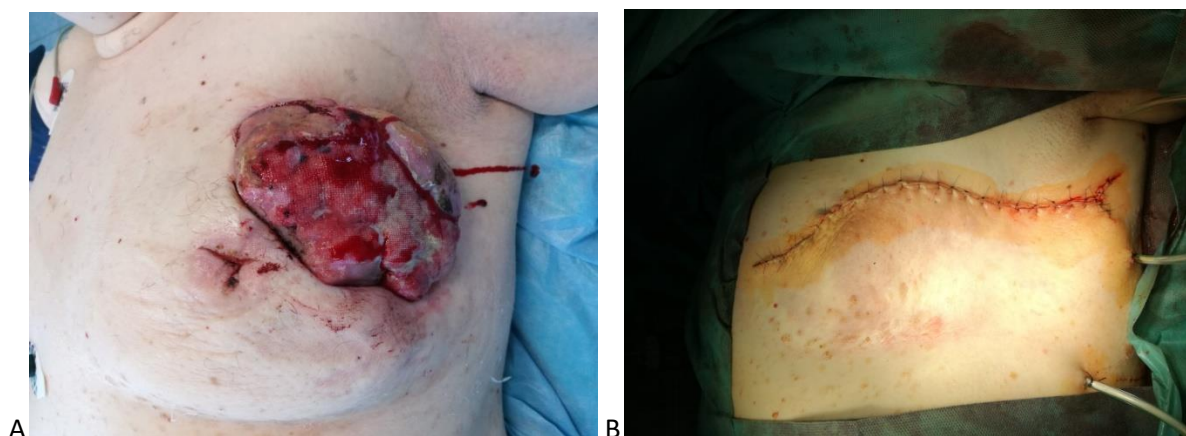
- Karcinóm prsníka v tehotenstve
- Multicentrický nádor
- Rozsiahly DCIS vo viacerých kvadrantoch prsníka
- Inflamatórny karcinóm po neoadjuvantnej liečbe
- Predchádzajúca rádioterapia na oblasť hrudníka alebo prsníka
- Opakovane pozitívne resekčné okraje po prsník zachovávajúcej operácii
- Lokálna recidíva karcinómu prsníka
- Lokálne pokročilé karcinómy prsníka
- Nepomer veľkosti prsníka a nádoru
- Žiadosť pacientky o mastektómiu
- Profylaktická mastektómia
- Karcinóm prsníka u muža

V porovnaní s parciálnou mastektómiou máme pri totálnej mastektómii k dispozícii viacero typov operácií. Ich jednotlivé indikácie závisia od individuálneho posúdenia stavu, prania pacientky a plánovanej rekonštrukcie. Medzi základné typy mastektómií patria:

- **Klasická mastektómia:** ide o operáciu, pri ktorej sa odstráni celá prsná žľaza spolu s areolomamilárnym komplexom a prebytkom kože. Rana sa lineárne zošíje. Tento výkon sa indikuje zvyčajne u pacientok, ktoré neplánujú rekonštrukciu prsníka. Podľa súčasného výkonu na axilárnych lymfatických uzlinách sa klasická mastektómia bližšie označuje ako **modifikovaná radikálna mastektómia (RAME)** (odstránenie celej prsnej žľazy spolu s axilárnou disekciou) a **simplexná mastektómia** (odstránenie celej prsnej žľazy bez výkonu na uzlinách).
- **Kožu šetriaca mastektómia (Skin-Sparing Mastectomy, SSME):** variant operácie pri plánovanom následnom rekonštrukčnom plastickom výkone. Pri operácii sa odstráni areolomamilárny komplex s minimom kože. Prsník sa následne rekonštruje (okamžitá

alebo odložená rekonštrukcia). Tento typ výkonu je indikovaný pri nádoroch lokalizovaných tesne za areolou, alebo infiltrujúcich prsný dvorec a bradavku.

- **Bradavku šetriaca mastektómia (Nipple-Sparing Mastectomy, NSME):** tento typ operácie sa označuje aj ako **subkutánná mastektómia**. Princípom je odstránenie celej prsnej žľazy s ponechaním celého kožného krytu vrátane areolomamilárneho komplexu s okamžitou rekonštrukciou. Hlavnou indikáciou k subkutánnnej mastektómii je profylaktické odstránenie prsnej žľazy pri dokázanej genetickej mutácii BRCA1 alebo BRCA2 (tzv. **profylaktická mastektómia**). Úspešnosť tohto typu operácie závisí do značnej miery od veľkosti prs, ako aj od pridružených faktorov, ako je diabetes mellitus, fajčenie a stav mäkkých tkanív. U fajčiarok s veľkými prsiami dochádza často ku nekróze areolomamilárneho komplexu.
- **Atypické mastektómie:** ide o individuálne operačné postupy, ktoré sa indikujú pri lokálne pokročilých nálezoch. Uiestnenie a tvar operačnej rany zodpovedá lokálnemu nálezu (Obr. 60).

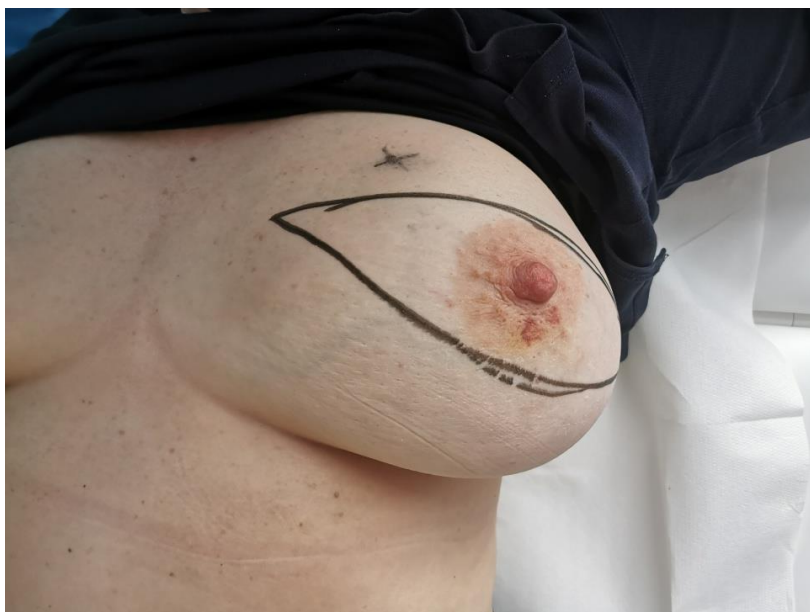


Obr. 60 Atypická mastektómia pri lokálne pokročilom karcinóme prsníka: A) predoperačný nález; B) pooperačný nález - sutúra kože jednotlivými stehmi

### **Predoperačná príprava**

Podobne ako pri parciálnej mastektómii, aj pri totálnej mastektómii musí operácii predchádzať podrobný rozhovor o plánovanom výkone a predpokladanom pooperačnom priebehu. Rozsah plánovanej incízie na koži si naznačíme fixkou (Obr. 61). Excízia kože musí byť primeraná. Prebytok vytvára neestetickú kožnú riasu, prílišná excízia spôsobuje sutúru pod napätím, čo môže viesť ku poruche hojenia, ischémii kože alebo dehiscencii operačnej rany. Pri nádoroch, ktoré sú exulcerované a zvyšujú tak riziko infekcie v operačnej rane (čisté-kontaminované, resp. kontaminované rany), ako aj pri rizikových pacientoch (starší pacienti, pacienti s DM, po neoadjuvancii a pod.) je nutné predoperačne aplikovať ATB profylaxiu. Najčastejšie sa používajú cefalosporíny 2. generácie (napr. cefuroxím).

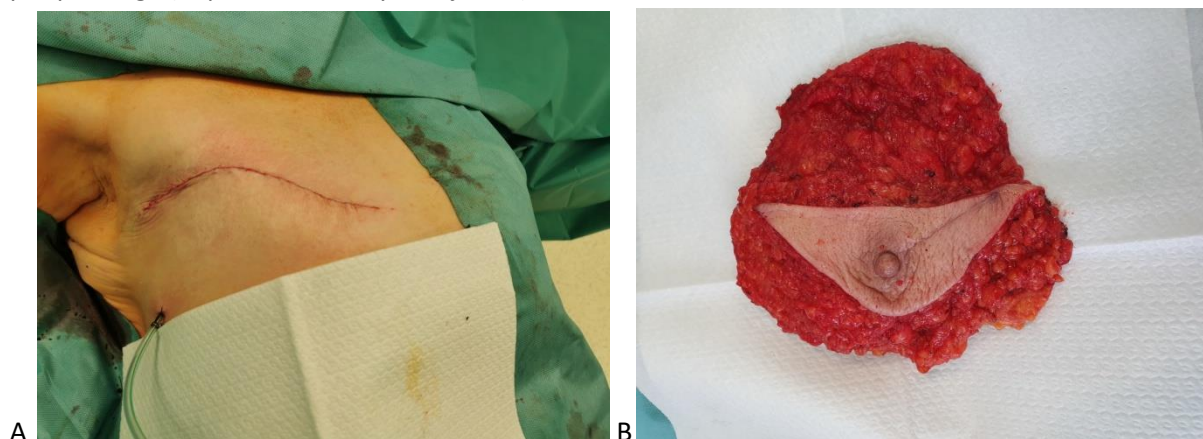




Obr. 61 Predoperačné zakreslenie plánovanej incízie kože (pričná incízia); vzniknutý prebytok kože bol následne využitý pri odloženej rekonštrukcii

### **Operačný postup**

Operácia prebieha v celkovej anestézii. Rovnako ako pri parciálnej mastektómii sa môže doplniť pectorálny blok na lepšiu kontrolu bolesti po operácii. Chirurgický rez má **elipsovité tvar** a prebieha **priečne** alebo **šikmo** smerom ku axile. Disekciu podkožia realizujeme ostrou preparáciou nožnicami, elektrokoaguláciou alebo iným nástrojom (harmonický skalpel, ligasure). Postupne separujeme prsnú žľazu od podkožného tuku až na pectorálnu fasciu. Najskôr vytvoríme kraniálny kožný lalok, následne kaudálny. Postupujeme kranio-kaudálnym a medio-laterálnym smerom ku axile. Žľazu separujeme od m. pectoralis major. Pri modifikovanej radikálnej mastektómii pokračujeme axilárnou disekciou z rovnakého prístupu (en-block disekcia). Po dôkladnej hemostáze zavedieme drény do podkožia a ranu suturujeme jednotlivými stehmi alebo intradermálne pokračujúcim stehom (Obr. 62). Resekát (amputát prsníka) označíme stehom na uľahčenie orientácie pre patológa (napr. na kraniálny okraj kože).



Obr. 62 Totálna mastektómia: A) pooperačný nález (šikmý rez) - intradermálna sutúra kože; B) resekát prsníka

### **Pooperačná starostlivosť**

Po odoznení účinkov celkovej anestézie môže byť pacientka vertikalizovaná a môže začať piť a jesť. Na hrudník je vhodné naložiť bandáž za účelom zníženia krvácania a tvorby serómu (Obr. 63). Bandáž nesmie byť príliš tesná, aby neobmedzovala dýchanie pacientky. Denne je nutné preväzovať ranu a kontrolovať vitalitu kože, resp. prítomnosť infekcie. Celotelová sprcha je vhodná najskôr 48 hodín po operácii. Každý deň zaznamenávame charakter a množstvo produkcie do drénov. Drény zostávajú zavedené zvyčajne 5-7 dní a extrahujeme ich pri poklese produkcie pod 30 ml/24 hod. Kúpanie vo vani je vhodné po extrakcii drénov a zhojení operačnej rany. Stehy sa extrahujú na 10.-12. pooperačný deň.



Obr. 63 Kompresívna bandáž hrudníka po pravostrannej mastektómii

### **Pooperačné komplikácie**

Mastektómia je zložitejšia operácia, ktorá má veľkú ranovú plochu. Aj preto je výskyt pooperačného **krvácania** oveľa častejší ako pri prsník zachovávajúcich operáciách. Ak je produkcia krvi do drénov výrazná a pokračuje, resp. ak sa v podkoží hromadí hematóm, je nevyhnutná okamžitá chirurgická revízia a hemostáza. Rovnako vytváranie **serómu** je po mastektómii skôr pravidlom ako výnimkou. Ide skôr o sprievodný jav ako o komplikáciu. Často je nutná opakovaná punkcia a jednotlivé aspirované porcie dosahujú aj 200-300 ml. Pri kontaminácii serómu môže dôjsť ku **infekcii** s vytvorením abscesu, čo si vyžaduje drenáž a ATB liečbu. Nepříjemnou komplikáciou je **ischémia až nekróza okrajov rany**. Vzniká pri ponechaní príliš tenkej podkožnej vrstvy, resp. pri zhmoždení okrajov kože nešetrnou operačnou technikou (napr. ťahovanie háčikmi, držanie pinzetou a pod.). Nekrotickú časť je nutné odstrániť a ponechať ranu na hojenie per secundam, pri rozsiahlejšej nekróze je nutné prekryť ranu voľným kožným transplantátom. V oboch prípadoch sa oddiaľuje začiatok adjuvantnej onkologickej liečby, čo má nepriaznivý vplyv na prognózu ochorenia. Obávanou komplikáciou po subkutánnej mastektómii je **nekróza bradavky** alebo **celej areoly**. V takom prípade je nutné urobiť excíziu areolomamilárneho komplexu a rekonštrukciu bradavky a dvorca odložiť do druhej doby po vyhojení rany. Nezriedka sa po mastektómii môžu vyskytnúť aj **fantómové bolesti** prsníka, ktoré však majú len prechodný charakter a dajú sa zvládnuť bežnými analgetikami.



## 18.2 Operácia axily

Stav regionálnych lymfatických uzlín je najsilnejším prognostickým faktorom, ako aj prediktorom rekurencie u pacientok s karcinómom prsníka. Poznanie stagingu lymfatických uzlín je preto nevyhnutným predpokladom na ďalšie určovanie adjuvantnej liečby.

Prsník tvorí jednu biologickú jednotku a odtok lymfy zo všetkých kvadrantov ide prevažne dvoma silnými lymfatickými kmeňmi do axily. Zvyšok lymfy je odvádzaný do parasternálnych lymfatických uzlín pozdĺž *arteria thoracica interna* a do supraklavikulárnych lymfatických uzlín. V niektorých prípadoch sa vykytujú aj menej významné lymfatické prepojenia s druhým prsníkom, čo vysvetľuje metastatické šírenie do kontralaterálneho prsníka, resp. axily. Do axily odteká 75-90% lymfy, do parasternálnych uzlín 15-20%. Zvyšok je odvádzaný do ostatných regionálnych uzlín. Postihnutie mimoaxilárnych lymfatických uzlín je vždy nepriaznivým prognostickým faktorom svedčiacim zvyčajne o pokročilom nádorovom ochorení. Viacero anatomických štúdií dokázalo, že axilárne aj parasternálne LU dostávajú lymfu zo všetkých kvadrantov prsníka. V lymfatických uzlinách sa môžu nájsť metastázy v rôznom štádiu - od izolovaných nádorových buniek až po metastázy vyplňajúce celú uzlinu, prípadne šíriace sa cez púzdro uzliny do okolia. Uzliny sa môžu takto fixovať medzi sebou a vytvárať tzv. **pakety**.

Od čias Halstedovej radikálnej mastektómie až do 90-tych rokov 20. storočia bola **exenterácia axily** (synonymá: **axilárna disekcia**, **lymfadenektómia**) štandardnou súčasťou každej operácie prsníka pre karcinóm. So zlepšovaním diagnostiky karcinómu prsníka a so zavedením skríningu sa počet pokročilých nádorov radikálne znížil. To prinieslo aj menej časté postihnutie regionálnych lymfatických uzlín. Mnohokrát teda chirurgovia robili axilárnu disekciu „zbytočne“, keďže lymfatické uzliny neboli infiltrované nádorovými bunkami. Morbidita z axilárnej disekcie, hlavne lymfedém, tak zbytočne invalidizovala pacientky.

Veľkým pokrokom bolo vypracovanie konceptu **sentinelovej uzliny**, ktorý priniesol metodiku zabezpečujúcu uzlinový staging a zároveň minimalizoval pooperačné komplikácie vyplývajúce z axilárnej disekcie. Sentinelová lymfatická uzlina (synonymá: strážna, primárna, prvá) je prvá drénujúca lymfatická uzlina (niekedy 2 aj viac LU), cez ktorú preteká lymfa z tumoru prsníka. Následne sa uzliny vetvia a vytvárajú skupiny vyšších etáží. Pri vyšetrení sentinelovej uzliny tak získame informáciu o prítomnosti nádorových buniek. Ak je prvá uzlina bez postihnutia metastázami z primárneho nádoru, je predpoklad, že aj ďalšie uzliny (vyššieho rádu) budú nepostihnuté. V takom prípade nie je nutné pokračovať v axilárnej disekcii. Ak sentinelová LU obsahuje metastázy karcinómu, je pravdepodobné, že aj ďalšie LU sú rovnako postihnuté, a preto je v indikovaných prípadoch nutné doplniť lymfadenektómiu (viď kapitolu 18.2.1).

### **Histopatologické vyšetrenie lymfatických uzlín**

Po chirurgickej extirpácii sentinelovej LU, resp. po exenterácii axily musí patológ vyšetriť všetky nájdené uzliny. Pri sentinelovej LU prebieha vyšetrenie počas operácie (peroperačná, tzv. rýchla histológia), vyšetovanie uzlín z disekcie sa realizuje po operácii.

Podľa rozsahu postihnutia LU rozlišujeme tri stupne postihnutia uzlín:

- **Izolované nádorové bunky (Isolated Tumour Cells, ITC):** ide o jednotlivé nádorové bunky, prípadne ich zhluky s priemerom  $\leq 0,2$  mm v najväčšom rozmere. Ich vyšetrenie klasickými morfológickými metódami je zvyčajne neúspešné, preto je nutné použiť imunohistochemické, resp. molekulárnobiologické metódy. ITC nevykazujú typické známky

metastatickej aktivity ako je proliferácia či stromálna reakcia a nevytvárajú penetráciu lymfatického sínusu uzliny. V patologickej TNM klasifikácii sa označuje ako **pN0 (i+)**. Nález ITC sa nepovažuje za klinicky významný a pristupuje sa k nemu ako ku negatívnym LU bez nutnosti axilárnej disekcie.

- **Mikrometastázy:** sú definované ako ložiská metastatického nádorového tkaniva s priemerom  $\leq 2$  mm v najväčšom rozmere (0,2 mm - 2 mm). Od normálnej metastázy (makrometastázy) sa líši rozmermi a býva rovnako detekovaná bežným histopatologickým vyšetrením. V patologickej TNM klasifikácii sa označuje ako **pN1mi**. Viacero klinických štúdií ukázalo, že doplnenie axilárnej disekcie nezlepšuje výsledky liečby, a preto sa exenterácia axily pri prítomnosti mikrometastáz v sentinelovej LU neindikuje.
- **Makrometastázy:** ide o metastatické postihnutie uzliny (uzlín) nádorovým tkanivom s priemerom  $> 2$  mm. Ide o pokročilé ochorenie s horšou prognózou. Pri postihnutí sentinelovej LU makrometastázami sa po zvážení všetkých faktorov môže doplniť exenterácia axily (viď kapitolu 18.2.1).

### 18.2.1 Manažment axilárnych lymfatických uzlín

Prístup k axilárnym lymfatickým uzlinám zaznamenal v poslednom desaťročí výrazné zmeny. Bolo realizovaných niekoľko veľkých štúdií, ktoré potvrdili bezpečnosť biopsie sentinelovej uzliny (SLU). V posledných rokoch zároveň čoraz častejšie dochádza ku minimalizácii chirurgických intervencií v axile. To má za následok zmenšenie morbidít vyplývajúcej z axilárnej disekcie pri zachovaní onkologickej bezpečnosti. V celom manažmente je najdôležitejšia správna indikácia typu výkonu v axile - biopsie sentinelovej uzliny resp. axilárnej disekcie. Pri rozhodovaní je nutné poznať klinický staging lymfatických uzlín. Pri jeho zisťovaní využívame **fyzikálne vyšetrenie** (palpovateľné LU hodnotíme ako cN+), **zobrazovacie metódy** (USG) a **biopsiu** (core-cut biopsia).

Zásadný prelom v prístupe k lymfatickým uzlinám priniesla veľká štúdia **ACOSOG Z0011**, ktorá výrazne zredukovala indikáciu axilárnej disekcie. Pacientky s **T1 alebo T2 tumorom**, s **prsníkom zachovávajúcou operáciou**, ktoré mali **1 alebo 2 pozitívne sentinelové uzliny** a absolvovali **adjuvantnú rádioterapiu** (bez predoperačnej neoadjuvantnej chemoterapie) **neboli** indikované na axilárnu disekciu. Išlo o výraznú zmenu, pretože dovtedy boli všetky pacientky s metastatickou LU indikované na exenteráciu axily. Pri porovnaní bolo 10-ročné celkové prežívanie v skupine so samotnou biopsiou sentinelovej LU s vynechaním axilárnej disekcie (napriek jednej, resp. dvom metastatickým LU) prakticky totožné so skupinou pacientok, u ktorých bol výkon v axile doplnený o exenteráciu.

Podľa **NCCN Guidelines** (National Comprehensive Cancer Network) pre chirurgický axilárny staging z roku 2021 sú pacientky s **nepalpovateľnými** axilárnymi LU, alebo  $\leq 2$  **suspektnými** LU podľa zobrazovacích vyšetrení, indikované na biopsiu sentinelovej LU. Podľa výsledku biopsie môžu nastať nasledujúce situácie:

- **negatívna SLU:** nie je indikovaný ďalší zákrok v axile
- **pozitívna SLU:** a) izolované nádorové bunky alebo mikrometastáza - nie je indikovaný ďalší zákrok v axile  
b) pacientky **spĺňajúce** všetky ACOSOG Z0011 kritéria (T1 alebo T2 tumor, 1 alebo 2 pozitívne SLU, prsník zachováajúca operácia, plánovaná pooperačná rádioterapia, absencia predoperačnej neoadjuvantnej liečby) - nie je indikovaný ďalší zákrok v axile

c) pacientky **nesplňajúce** všetky ACOSOG Z0011 kritéria (aspoň jedno kritérium nie je splnené) - indikovaná axilárna disekcia

- **neidentifikovaná SLU:** indikovaná axilárna disekcia

Pri klinicky suspektných LU (palpovateľné LU alebo  $\geq 3$  suspektné LU na zobrazovacích vyšetreniach) alebo u pacientok s neoadjuvantnou systémovou liečbou je indikovaná core-cut biopsia LU pod USG kontrolou. Pri pozitívnom náleze metastatických buniek pri biopsii je u pacientky indikovaná axilárna disekcia. Pri negatívnom náleze core-cut biopsie je pacientka indikovaná na chirurgickú biopsiu sentinelovej LU.

### 18.2.2 Biopsia sentinelovej uzliny

Metódu sentinelovej biopsie pri karcinóme prsníka použil ako prvý americký chirurg David N. Krag v roku 1993 s využitím rádiokoloidu. Ďalší americký chirurg, Armando E. Giuliano, publikoval v roku 1994 výsledky svojej práce, kde pri detekcii sentinelovej LU použil farbivo - izosulfánovú modrú. V nasledujúcich rokoch sa metóda štandardizovala a začala sa rutinne používať. Vďaka skriningovým programom a osvete sa darí diagnostikovať čoraz viac karcinómov vo včasných štádiách, kedy je metastatické šírenie do regionálnych lymfatických uzlín menej časté. Využitím metódy biopsie sentinelovej uzliny pri včasných štádiách nádorového ochorenia vieme uchrániť až 70% žien pred „zbytočnou“ exenteráciou axily a následnou morbiditou.

Na biopsiu SLU je **indikovaný** dokázaný včasný karcinóm prsníka (T1, T2) bez zjavných metastáz v axilárnych lymfatických uzlinách. Pokročilejšie tumory (T3, T4) môžu byť rovnako indikované na biopsiu SLU, avšak až v 70% sa musí následne doplniť axilárna disekcia. Kontraindikáciou na biopsiu SLU je jasná klinická axilárna lymfadenopatia a inflamatórny karcinóm.

K identifikácii SLU sa využívajú rôzne **lymfotropné látky**, ktoré sa aplikujú v oblasti primárneho tumoru subkutánne, resp. intradermálne a následne sa vstrebávajú do lymfatických ciev a sú odvádzané do spádových lymfatických uzlín. Ako indikátor sa môžu použiť vitálne farbivá, rádiokoloid, suspenzia supermagnetických častíc oxidu železitého. Relatívne novým spôsobom detekcie sentinelovej LU je použitie fluorescenčnej metódy a použitie ultrasonografie. V súčasnosti sa najčastejšie využíva značenie SLU pomocou rádiokoloidu, ktorý predstavuje zlatý štandard, alebo **kombinovaná metóda** s využitím rádiokoloidu a farbiva súčasne, čím sa zvyšuje presnosť a výťažnosť metódy. Za sentinelovú uzlinu je považovaná každá uzlina, ktorá vykazuje signifikantnú rádioaktivitu pri použití rádiokoloidu alebo zafarbenie pri použití farebnej metódy. Niekedy môžu byť aktívne alebo zafarbené aj uzliny vyššieho rádu.

**Metóda značenia rádiokoloidom** - lokalizácia sentinelovej LU sa vykonáva lymfoscintigrafiou, resp. gamasondou po aplikácii suspenzie koloidu značeného  $^{99m}\text{Tc}$ . Táto metóda je považovaná za zlatý štandard.

**Metóda farbením** - princípom je identifikácia makroskopicky zafarbenej lymfatickej uzliny po aplikácii farbiva. Najčastejšie využíva **patentná modrá V** (Patent Blue V), čo je syntetické potravinárske farbivo označované ako E131. V súčasnosti je samostatné použitie tejto metódy na ústupe.

**Magnetická metóda** - ide o metódu založenú na detekcii magnetických častíc, ktoré sa aplikujú do prsníka v mieste tumoru, a ktoré sa lymfatickými cestami dostanú do sentinelovej LU. Pri identifikácii

signálu sa využíva magnetometer (SentiMag®). Nevýhodou metódy je nutnosť používania nekovových inštrumentov ako aj nemožnosť realizovať MR vyšetrenie niekoľko týždňov po aplikácii magnetických častíc.

**Flourescenčná metóda** - ide o relatívne nový a menej rozšírený spôsob, kde sa ako indikátor používa **indocyandinová zeleň (ICG)** s následným mapovaním infračervenou detekčnou kamerou, ktorá v reálnom čase zobrazí priebeh lymfatických ciev a drenáž do axily s umiestnením SLU. Vyšetrenie sa musí vykonávať v tmavej miestnosti.

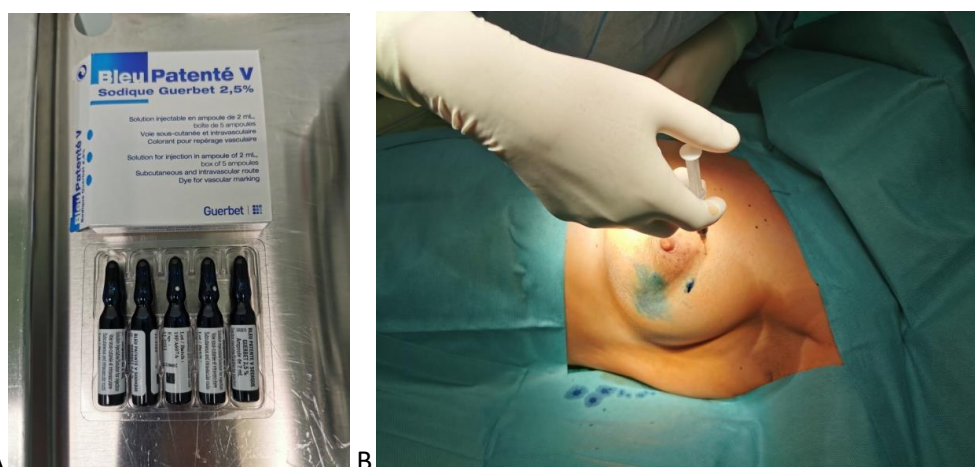
**Ultrasonografická metóda** - ide o metódu, pri ktorej sa využíva kontrastná látka na zosilnenie USG obrazu (tzv. CEUS). Ide o metódu, ktorá si vyžaduje materiálne vybavenie a dostatočne skúseného sonografistu.

### **Predoperačná príprava**

**Pri metóde farbením** sa farbivo aplikuje tesne pred operáciou (5-10 min) a miesto aplikácie sa následne jemne masíruje. Miesto aplikácie môže byť subkutánne blízko tumoru, resp. intradermálne okolo areoly vo všetkých kvadrantoch (Obr. 64). Množstvo podanej látky je 0,5-2 ml.

Farbivo má malú molekulu, preto je jeho transport cez lymfatický systém pomerne rýchly. Po aplikácii sa 1/3 objemu vychytá do 30 min., 2/3 do 1 hod. a 100% do 24 hod. Farbivo sa z tela eliminuje močom, žlčou a následne stolicou. V zriedkavých prípadoch môže dôjsť ku modrej tetováži kože, ktorá pretrváva niekoľko mesiacov.

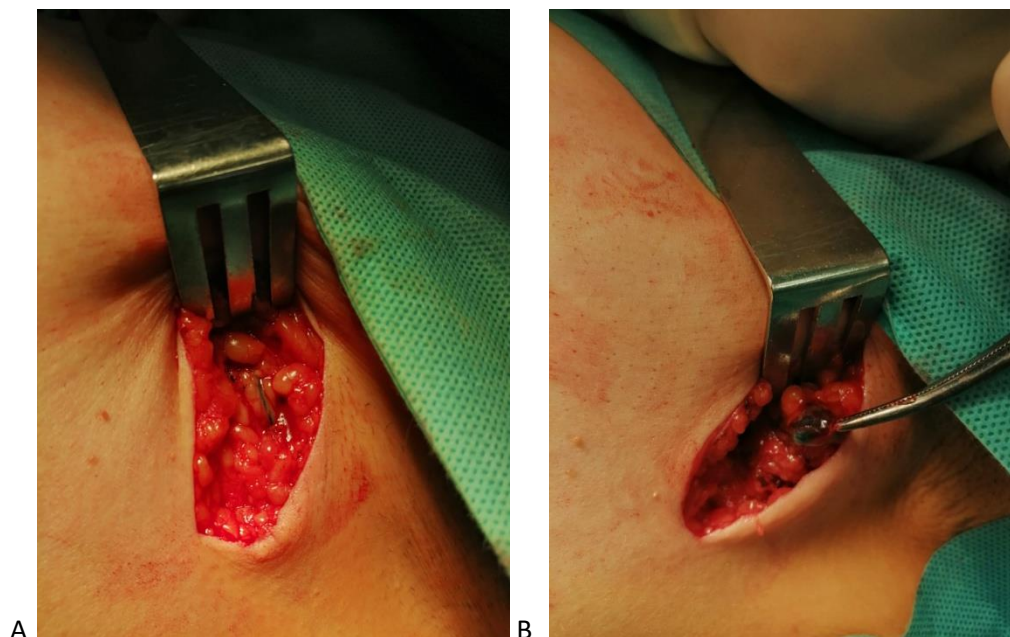
**Pri použití rádiokoloidu** je nutná spolupráca s pracoviskom **nukleárnej medicíny**, ktoré zabezpečí podanie značenej látky ako aj snímanie gamakamerou. Technika aplikácie rádiokoloidu je podobná ako pri použití farbiva. Nosič rádiokoloidu je fagocytovaný makrofágmi a následne sa transportuje do SLU. Množstvo podaného nanokoloidu je 0,2-0,5 ml s aktivitou 5-20 MBq. Pomocou gamakamery sa následne 15 min. po aplikácii robí lymfoscintigrafia, ktorá sa opakuje každých 30 min až do vizualizácie sentinelovej LU. Jej poloha sa zakreslí na kožu fixkou v dvoch projekciách. Pri tejto metóde sa môže použiť tzv. **jednodňový protokol** značenia, kedy sa operácia realizuje v rovnaký deň ako značenie, alebo tzv. **dvojdnňový protokol**, kedy sa operácia realizuje na nasledujúci deň. Výhodou dvojdnňového protokolu je lepšia logistika pacientky, nevýhodou je nutnosť vyššej dávky rádiokoloidu.



Obr. 64 Značenie sentinelovej LU farbením: A) lymfotropné farbivo patentná modrá V;  
B) technika aplikácie farbiva intradermálne periareolárne

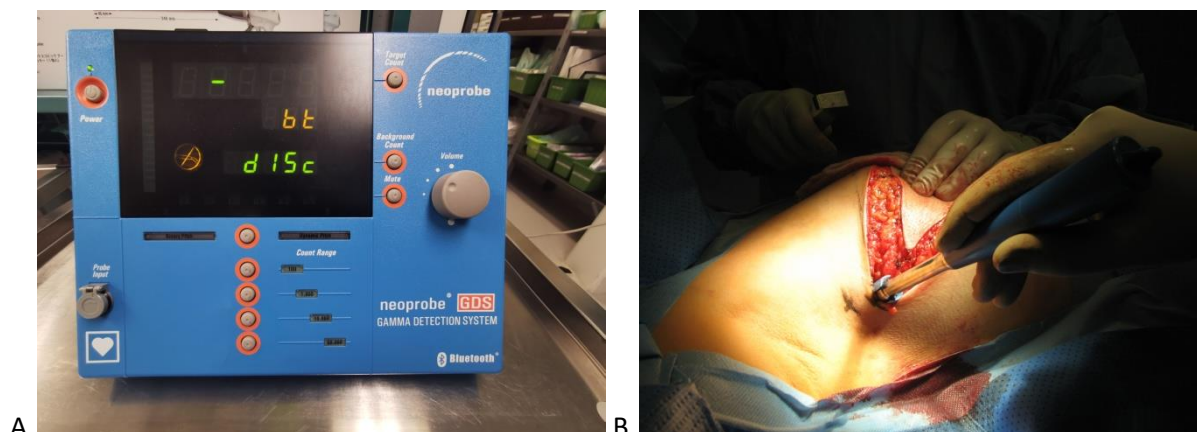
### Operačný postup

Biopsia sentinelovej LU býva súčasťou operácie prsníka. Len v zriedkavých prípadoch sa vykonáva samostatne (napr. po extirpácii tumoru, ktorý bol považovaný za benígny, ale pri definitívnom histologickom vyšetrení sa zistila prítomnosť malignity). Pacientka leží na chrbte s abdukovaným ramenom v 90° uhle. Chirurgický rez umiestňujeme tesne pod hranicou axilárneho ochlpenia. Pri metóde farbením preparujeme axilárny tuk a hľadáme zafarbené LU (Obr. 65). Po ich identifikácii ich extirpujeme a pošleme na peroperačnú histológiu.



Obr. 65 Detekcia SLU použitím patentnej modrej: A) zafarbená aferentná lymfatická cieva; B) zafarbená sentinelová lymfatická uzlina (v peáne)

Pri metóde značenia rádiokoloidom sa používa **gamasonda**, ktorá je káblom alebo systémom bluetooth prepojená s detekčným systémom, ktorý zobrazuje intenzitu signálu (numericky aj zvukovou signalizáciou). Sila signálu umožňuje orientáciu v axile a umiestnenie rezu v mieste predpokladanej SLU. Pri následnej preparácii axilárneho tuku si overujeme správny smer preparácie opakovaným používaním gamasondy (Obr. 66). Pri lokalizácii nádoru v hornom laterálnom kvadrante musíme dávať pozor, aby sa neprekrýval signál z miesta aplikácie rádiokoloidu v prsníku so signálom zo SLU (tzv. shine-through efekt). Sentinelová LU má najvyššiu intenzitu. Po jej extirpácii skontrolujeme axilu gamasondou znova a pri prítomnosti ďalších aktívnych LU extirpujeme aj tie. Zbytkový signál je považovaná hodnota 10% z maximálnej nameranej hodnoty sentinelovej LU. Aktivitu extirpovaných LU overíme gamasondou aj ex vivo a následne pošleme na peroperačnú histológiu. Pokiaľ nie je indikovaná axilárna disekcia, ranu suturujeme. Drenáž zvyčajne nie je nutná.



Obr.66 Detekcia sentinelovej LU s použitím gamasondy: A) detekčný systém Neoprobe s bluetooth pripojením gamasondy; B) peroperačné použitie gamasondy pri lokalizácii SLU počas mastektómie

### Pooperačná starostlivosť

Pooperačná starostlivosť po biopsii sentinelovej uzliny zvyčajne nevyžaduje špeciálne intervencie a prekrýva sa s pooperačnou starostlivosťou operovaného prsníka. Pri obmedzení pohyblivosti v ramennom kĺbe je vhodné využiť spoluprácu rehabilitačného pracovníka.

### Pooperačné komplikácie

Komplikácie po biopsii sentinelovej uzliny nie sú časté, čo vyplýva hlavne z malej operačnej rany. Napriek tomu sa môžu vyskytnúť v súvislosti s použitím farbiva ako aj v spojitosti so samotným operačným výkonom. **Alergické reakcie** po použití farbiva sa vyskytujú v menej ako 1% prípadov. Zvyčajne sa prejavujú ako kožná urtikária, nauzea, hypotenzia. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť až anafylaktický šok. Napriek odstráneniu len jednej prípadne niekoľkých LU sa môže vyskytnúť aj **lymfedém** hornej končatiny, ktorý má však často len mierny alebo prechodný charakter. Pri poškodení senzitivných nervov sa vyskytujú **parestézie** alebo **hypestézie**. Krátko po operácii sa môže vyskytnúť aj prechodné **obmedzenie hybnosti v ramennom kĺbe**. Okrem uvedených špecifických komplikácií sa môžu vyskytnúť aj bežné chirurgické komplikácie, ako je krvácanie či infekcia v rane.

#### 18.2.2.1 Indikácia biopsie sentinelovej LU v špecifických situáciách

Okrem štandardných indikácií biopsie sentinelovej LU (T1, T2 karcinóm, bez klinických známk postihnutia axilárnych LU) sa chirurg často dostane do situácií, ktoré nie sú jednoznačné a vyžadujú individuálne posúdenie stavu pacientky ako aj starostlivé zváženie výkonu v axile. Medzi takéto špecifické situácie patrí:

- **Multicentrický karcinóm prsníka:** z poznania funkčnej anatómie lymfatickej drenáže prsníka je známe, že všetky kvadranty prsníka sú drénované do axilárnych lymfatických uzlín. Aj preto je možné využiť metódu biopsie sentinelovej LU. Pri multicentrických nádoroch je však mierne vyššia miera falošnej negativity vyšetrených SLU. Rovnako bývajú častejšie postihnuté aj mimoaxilárne LU (najčastejšie parasternálne).
- **Neinvazívny karcinóm prsníka (DCIS):** samotná definícia neinvazívneho karcinómu vylučuje možnosť metastatického šírenia lymfatickou alebo krvnou cestou. Napriek tomu sa môže pri definitívnom histopatologickom vyšetrení DCIS objaviť aj invazívna zložka karcinómu, ktorá sa môže šíriť do regionálnych LU. Preto sa odporúča biopsia sentinelovej LU pri **DCIS s vyšším**



**rizikom**, resp. pri **plánovanej mastektómii**. Neinvazívny karcinóm s vyšším rizikom je definovaný prítomnosťou **hmatného tumoru**, **denzným prsníkom** na mamografii, **zle diferencovaným DCIS** v biopsii a nálezom **rozsiahlych mikrokalcifikátov**. Pri plánovanej mastektómii sa odporúča realizovať biopsiu sentinelovej LU preto, lebo v prípade nálezu invazívneho karcinómu v teréne DCIS pri definitívnom histopatologickom vyšetrení je následná detekcia SLU výrazne sťažená (aj keď nie nemožná).

- **Karcinóm prsníka u muža:** biopsia SLU sa v súčasnosti považuje za zlatý štandard aj pri mužskom karcinóme prsníka. Vzťahujú sa na neho rovnaké indikačné kritériá a postupy ako pri ženskom karcinóme.
- **Karcinóm prsníka v gravidite:** použitie rádiokoloidu sa vo všeobecnosti považuje za bezpečné aj u tehotných žien, keďže množstvo absorbovanej rádioaktívnej látky je minimálne a nedosahuje prah potrebný pre prechod cez placentárnu bariéru. Napriek tomu musí byť indikovanie tohto vyšetrenia veľmi starostlivo zvážené. Pri tehotných ženách sa používa výlučne len **jednodňový protokol** značenia sentinelovej LU (nižšia radiačná záťaž). Použitie farbiva sa vo všeobecnosti neodporúča. Okrem alergických reakcií sa diskutuje aj o možnom teratogénnom vplyve farbiva.
- **Predchádzajúca operácia prsníka alebo axily:** predchádzajúce intervencie môžu poškodiť lymfatické dráhy a znížiť tak možnosť detekcie sentinelovej LU. Napriek tomu je biopsia SLU realizovateľná. Miera falošnej negativity, resp. nezobrazenie sentinelovej LU v dôsledku prerušenia lymfatických ciest je pomerne nízka. Aj preto je biopsia sentinelovej LU v takýchto prípadoch bezpečnou metódou.
- **Neoadjuvantná terapia:** u pacientok s N0 pred zahájením neoadjuvantnej liečby je biopsia sentinelovej LU indikovaná. U pacientok s klinicky pozitívnymi LU pred začiatkom neoadjuvancie je vhodné realizovať tenkoihlovú aspiračnú biopsiu sentinelovej LU a označiť ju mikrokliplom. Pri pozitívnej odpovedi na predoperačnú liečbu a konverzii z N+ na N0 je možné realizovať biopsiu SLU. Miera falošnej negativity je však viac ako 10%, preto sa pri výkone odporúča použiť kombinovanú metódu značenia SLU, extirpovať min. 3 LU (vrátane LU s mikrokliplom) a uzliny vyšetriť s použitím imunohistochemie. V prípade akéhokoľvek postihnutia LU (izolované nádorové bunky, mikrometastáza, makrometastáza) je indikovaná axilárna disekcia. Pri lymfadenopatii po neoadjuvancii je vždy indikovaná axilárna disekcia.
- **Biopsia parasternálnej sentinelovej LU:** identifikácia a chirurgická extirpácia parasternálnej SLU je veľmi problematická a vykonáva sa len zriedkavo. Klinický význam je neistý a preto sa pri postihnutí týchto uzlín preferuje cielená RT a agresívnejšia CHT. Biopsiu parasternálnych SLU možno zvážiť v prípade, ak to môže ovplyvniť ďalšiu liečbu a prognózu pacientky (napr. mladé pacientky bez pridružených ochorení, pri absencii lymfatickej drenáže do axily pri lymfoscintigrafii).

### 18.2.3 Exenterácia axily

Stav axilárnych lymfatických uzlín je dôležitým prognostickým faktorom karcinómu prsníka a má vplyv na ďalšiu adjuvantnú liečbu ako aj na lokálnu recidívu v axile. Prognóza pacientky závisí nie len od prítomnosti postihnutia uzlín, ale aj od ich počtu. Exenterácia axily bola štandardnou súčasťou operácii prsníka pre zhubné nádory do polovice 90.-tych rokov 20. storočia. Nový prístup k manažmentu axilárnych lymfatických uzlín zredukoval **indikačné kritéria** exenterácie len na prípady

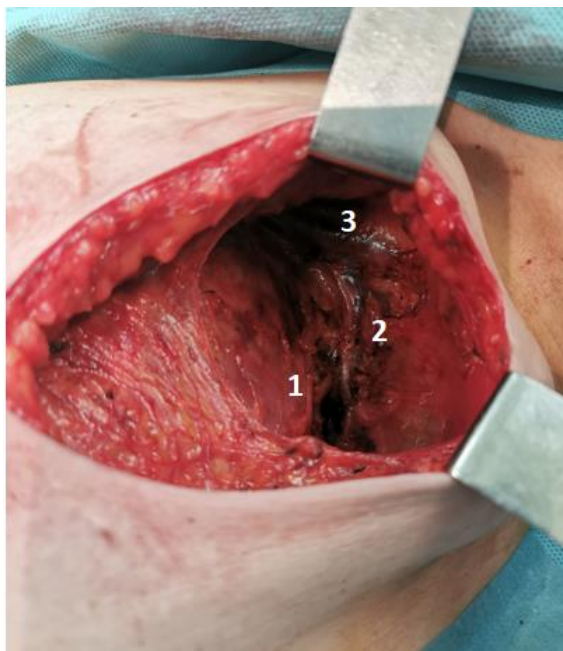
s klinicky alebo sonograficky postihnutými lymfatickými uzlinami, resp. pri histopatologickom potvrdení makrometastáz v sentinelovej LU. Lymfadenektómia je indikovaná aj pri inflamatórnom karcinóme po neoadjuvantnej liečbe a v prípadoch, kedy sa nepodari identifikovať sentinelovú LU.

### **Predoperačná príprava**

Pacientka pred exenteráciou axily nevyžaduje špeciálnu prípravu. Vždy musí byť dostatočne informovaná o zákroku v axile ako aj o pooperačných obmedzeniach, prítomnosti drenáže a o možných komplikáciách (viď ďalej). Na možnosť rozšírenia výkonu v axile upozorníme pacientku aj pred plánovanou biopsiou sentinelovej LU.

### **Operačný postup**

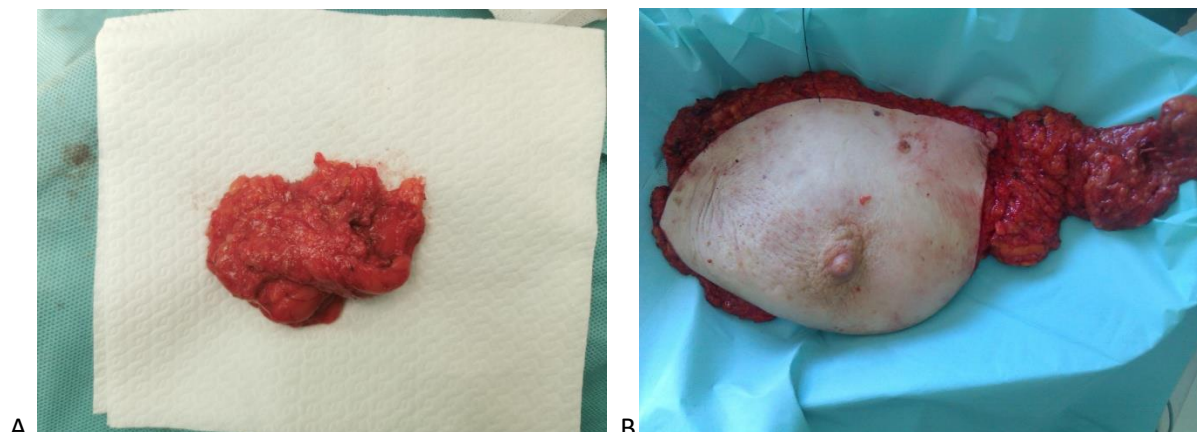
Na bezpečné zvládnutie operácie axily je nevyhnutné dôkladne poznať jej anatómiu a identifikovať všetky dôležité štruktúry - axilárnu žilu, torakodorzálny nervovo-cievny zväzok a n. thoracicus longus (Obr. 67, viď aj kapitolu 3.2 Anatómia axily a lymfatická drenáž). Pri štandardnej axilárnej disekcii sa odstraňujú LU z I. a II. etáže.



Obr. 67 Anatomické štruktúry axily: 1. n. thoracicus longus, 2. torakodorzálny zväzok, 3. axilárna žila

Pri modifikovanej radikálnej mastektómii a pri Crileho operácii robíme axilárnu disekciu z rovnakého chirurgického prístupu. Tukové teleso axily je tak odstránené en block s resekátom prsníka (Obr. 68 B). Pri ostatných typoch prsník zachovávajúcich operácií robíme samostatný oblúkový rez v axile tesne pod hranicou axilárneho ochlpenia. Preparáciou v axile postupne uvoľňujeme tukové teleso axily z mediálnej časti od predného okraja *m. pectoralis major* smerom k vrcholu axily k v. *axillaris*. Disekciu nerozširujeme nad axilárnu žilu, kde je lymfatická drenáž hornej končatiny. Poškodenie lymfatických ciev v tejto oblasti zhoršuje lymfedém. Na mediálnej strane axily je nutné identifikovať a chrániť n. *thoracicus longus*, ktorý prebieha pod tenkou fasciou *m. serratus anterior*. Pokračujeme odstránením LU uložených za *m. pectoralis minor* (II. etáž). Ďalej postupujeme kaudálnym smerom a laterálne k *m. latissimus dorsi*, kde bezpečne odpreparujeme axilárny tuk s LU od torakodorzálneho zväzku. V niektorých prípadoch je pri disekcii nutné prerušiť senzitívny

interkostobrachiálny nerv, čo spôsobí poruchy citlivosti (dysestézie) na vnútornej strane ramena. Po odstránení obsahu axily urobíme dôslednú hemostázu a zavedieme drén.



Obr. 68 Tukové teleso axily s LU: A) samostatný preparát; B) en block preparát s amputátom prsníka

### **Pooperačná starostlivosť**

Denne je nutné preväzovať operačnú ranu spolu s ranou na prsníku a kontrolovať event. prítomnosť infekcie. Každý deň zaznamenávame charakter a množstvo produkcie do drénu. Po exenterácii nechávame drén v axile zvyčajne niekoľko dní (5-10 dní) a extrahujeme ho, ak produkcia klesne pod 30ml/24 hod. Od prvého pooperačného dňa pacientka začína s postupnou rehabilitáciou hornej končatiny na operovanej strane, aby sa predišlo poruchám hybnosti v ramennom kĺbe (tzv. zamrznuté rameno) ako aj nadmernému lymfedému. Danú hornú končatinu chránime pred nadmerným zaťažovaním, nemeríme na nej krvný tlak a nezavádzame periférne venózne kanyly. Celotelová sprcha je vhodná najskôr 48 hodín po operácii, kúpanie vo vani po extrakcii drénu a zhojení operačných rán. Stehy sa extrahujú na 10.-12. pooperačný deň spolu so stehmi na prsníku.

### **Pooperačné komplikácie**

Pooperačné komplikácie po exenterácii axily sú oveľa častejšie ako po biopsii sentinelovej LU. Bežné komplikácie ako **krvácanie** či **infekcia v operačnej rane** sú všeobecnými chirurgickými komplikáciami. **Pooperačný seróm** nie je komplikáciou ale následkom lymfadenektómie. Väčší seróm vytvára mechanickú prekážku pri pohybe ramenom a môže sa aj sekundárne infikovať. Preto je vhodné urobiť punkciu a aspiráciu, často opakovanú.

Špecifické komplikácie vyplývajú z poškodenia anatomických štruktúr axily, ako aj z porušenej lymfatickej drenáže hornej končatiny a časti hrudníka.

- **Lymfedém:** sekundárny lymfedém je závažnou a dlhotrvajúcou komplikáciou po disekcii axily. Do značnej miery invalidizuje pacientku. Vyskytuje sa od 5-30% v závislosti od rozsahu disekcie ako aj od následnej rádioterapie. Lymfostáza je nie len v oblasti hornej končatiny, ale aj v oblasti operovaného prsníka a príľahlej časti hrudníka. Prejavuje sa zhrubnutím kože prsníka (tzv. pomarančová kôra) a opuchom hornej končatiny. Podľa stupňa opuchu rozlišujeme lymfedém ľahkého stupňa (obvod paže zväčšený do 3 cm), stredného stupňa (nárast obvodu o 3-5 cm) a ťažkého stupňa (nárast o viac ako 5 cm). Koža na postihnutej končatine stráca ochlpenie a je náchylná na infekcie (erysipel), ktoré môžu lymfedém ešte

viac zhoršiť. Liečba lymfedému je len symptomatická a zahŕňa použitie kompresívnych návliek a rôzne metódy rehabilitácie a lymfodrenáže. Efekt je však len čiastočný.

- **Poruchy citlivosti:** po operácii sa často vyskytujú poruchy citlivosti (parestézie, hypestézie) až bolestivosť na mediálnej strane ramena a na stene hrudníka v blízkosti prsníka. Sú spôsobené prerušením vetiev senzitívneho interkostobrachiiálneho nervu. Vďaka hustej senzorickej inervácii v oblasti ramena je možná čiastočná úprava citlivosti v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov.
- **Obmedzenie hybnosti ramena:** u niektorých pacientok sa vyskytuje včasné pooperačné obmedzenie hybnosti v ramennom kĺbe na podklade neúmerného šetrenia a bolesti. Zvyčajne ide o prechodný stav, ale vzácné sa môže vyskytnúť aj tzv. zamrznuté rameno, kedy je pohyblivosť dlhodobo výrazne obmedzená. Prevenciou je dostatočná analgézia a včasná rehabilitácia končatiny od 1. pooperačného dňa.
- **Axilárny web syndróm (aseptická lymfangoitída):** vyznačuje sa bolestivou tvorbou jazvovitého tkaniva s kontrakciou siahajúcou od axily až na predlaktie (Obr. 69). Fibrózne pruhy obmedzujú pohyblivosť v ramene a spôsobujú bolestivosť. Príčinou sú drobné fibrínové zrazeniny v lymfatických cievach, čo vedie k vzniku aseptického lymfangoitídy. Symptómy vymiznú spontánne do 2-3 mesiacov.



Obr. 69 Axilárny web syndróm po exenterácii axily

- **Poranenie axilárnych štruktúr:** pri operácii axily môže dôjsť ku iatrogénnej lézii ktorejkoľvek nervovo-cievnej štruktúry. Aj keď ide o výnimočné komplikácie, ich následky sú zvyčajne trvalé a invalidizujúce. Pri prerušení *n. thoracicus longus* dôjde ku poruche inervácie *m. serratus anterior*, ktorého hlavnou funkciou je fixácia lopatky k hrudníku. Pri strate tejto funkcie sa vytvorí **odstávajúca lopatka** (synonymá: scapula alata, winging scapula), ktorá obmedzuje pohyblivosť v ramene a deformuje chrbát. Najvýraznejšie odstáva dolný uhol lopatky. Posilňovaním synergických svalov môže dôjsť ku zmierneniu deformácie. Porušenie ciev **torakodorzálneho zväzku** sa klinicky neprejaví, avšak vylučuje použitie muskulokutánneho laloka z *m. latissimus dorsi* pri rekonštrukcii prsníka po mastektómii (pre

rekonštrukciu je nevyhnutné neporušené cievne zásobenie laloka). Prerušenie *n. thoracodorsalis* má za následok **poruchu addukcie ramena**, čo sa prejaví pri niektorých aktivitách (práca s motykou, šplh, ťahanie lana, pohyb na invalidnom vozíku a pod.).

Poškodenie **axilárnej žily** je častejšie mediálne, blízko prechodu do *v. subclavia*. Pri parciálnom poškodení možno cievu ošetriť nevstrebateľným monofilným stehom, pri kompletnej transekcii je možné cievu zošít end-to-end, resp. pri zdvojení axilárnej žily možno cievu podviazať. Pri stratovom poranení je niekedy nutné cievu podviazať aj keď nie je zdvojená. Napriek kolaterálam je tento stav spojený s chronickými venostatickými edémami hornej končatiny, hlavne po záťaži.

## 18.3 Adjuvantná onkologická liečba

Aby sme dosiahli čo najlepšie výsledky liečby karcinómu prsníka, po primárnej onkochirurgickej liečbe musí nasledovať **adjuvantná liečba**. Účelom tejto liečby je zasiahnutie izolovaných nádorových buniek a mikrometastáz, ktoré sa môžu v organizme nachádzať aj po odstránení primárneho tumoru. Cieľom je znížiť riziko vzdialených metastáz ako aj lokálnej recidívy. Súčasťou adjuvantnej onkologickej liečby je **lokálne-regionálna liečba rádioterapiou** a **systémová liečba chemoterapiou, hormonálnou a biologickou** liečbou. Novou liečebnou modalitou, ktorá je predmetom skúmania, je **imunoterapia**. Pri plánovaní adjuvantnej liečby je koordinátorom klinický onkológ a rádioterapeut. Na základe histologického nálezu primárneho nádoru, patologického stagingu, gradingu, proloferačnej aktivity (Ki67), amplifikácie HER2, molekulárno-biologického typu nádoru, stavu lymfatických uzlín ako aj veku pacientky a pridružených ochorení sa indikuje individualizovaná adjuvantná liečba. Jednotlivé modalitty liečby nasledujú zvyčajne v poradí chemoterapia - rádioterapia - hormonálna liečba.

### 18.3.1 Chemoterapia (CHT)

Pri indikácii adjuvantnej CHT onkológ vychádza z molekulárno-biologického podtypu nádoru (viď kapitolu 13.5.2) a z pridružených ochorení a rizikových faktorov. Na základe týchto informácií určí predpokladanú odpoveď na systémovú liečbu a teda či je CHT u pacientky indikovaná alebo nie. Vo všeobecnosti sú na chemoterapiu indikované pacientky s **HER2 typom, triple-negatívnym** a **Luminal B - HER2 pozitívnym** karcinómom. Pacientky s karcinómami typu Luminal A a Luminal B - HER2 negatívny sú na CHT indikované individuálne podľa ďalších parametrov. Pacientky s vysokou pozitivitou hormonálnych receptorov, nízkou proliferačnou aktivitou (Ki67 < 15 %) a nepostihnutými LU (resp. s postihnutím max. 3 LU) sú indikované zvyčajne na samotnú hormonálnu adjuvantnú liečbu. Naopak, pri nízkej pozitivite hormonálnych receptorov (< 10 %), vysokej proliferačnej aktivite, vysokom gradingu (G3) a postihnutí  $\geq 4$  LU sa v adjuvantnej liečbe využíva chemoterapia aj hormonálna liečba. V prípade indikácie adjuvantnej chemoterapie aj hormonálnej liečby sa odporúča tzv. **sekvenčné podávanie** liečebných modalít (hormonálna liečba začína až po ukončení chemoterapie).

V adjuvantnej chemoterapii sa používa monoterapia, alebo častejšie kombinácia viacerých cytostatík (tzv. **polychemoterapia**). K najúčinnjším látkam patria **antracyklíny** (epirubicín, doxorubicín), **taxany** (paklitaxel, docetaxel) a **cyklofosamid**. Tieto látky majú rôznu mieru toxicity, a preto je nevyhnutné priebežné monitorovanie stavu pacientky a tolerancie liečby. Pri intolerancii je

nutné aktuálnu liečbu prerušiť a zmeniť preparát. Chemoterapia sa podáva v cykloch. Dĺžka liečby závisí od štádia ochorenia. Pri N0 štádiách (bez postihnutia LU) liečba obsahuje zvyčajne **4 cykly**, pri N+ štádiách (postihnutie LU) je liečba v trvaní **6-8 cyklov**. Jeden cyklus zahŕňa v sebe podanie preparátu (raz týždenne až raz za tri týždne) s nasledujúcim obdobím bez podávania liečby, ktoré je nevyhnutné na zotavenie pred začiatkom ďalšieho cyklu. Táto schéma sa opakuje podľa počtu indikovaných cyklov.

Podávanie chemoterapie sa môže realizovať formou hospitalizácie (starší pacienti s komorbiditami) alebo ambulantnou formou (Obr. 70). Najčastejšie ide o intravenóznú aplikáciu cez periférny **venózný katéter** (nutné pravidelné zavádzanie a extrakcia po skončení podania) alebo cez **port** implantovaný do podkožia, ktorý sa môže používať počas celej adjuvantnej liečby. Pred podaním sa skontroluje krvný obraz a biochemické parametre. Pri ťažkej leukopénii spôsobenej CHT je nutné zvážiť vynechanie cyklu, resp. zmeniť typ cytostatika.



Obr. 70 Aplikačná miestnosť pre ambulantné podávanie chemoterapie

### **Nežiaduce účinky**

Chemoterapia rakoviny prsníka so sebou nesie aj riziko vedľajších účinkov - niektoré sú dočasné a mierne, iné závažnejšie alebo dokonca trvalé.

Cytostatiká ničia rýchlo rastúce rakovinové bunky, avšak poškodzujú aj rýchlo rastúce zdravé bunky vo vlasových folikuloch, kostnej dreni a gastrointestinálnom trakte. To má za následok zvyčajne **krátkodobé vedľajšie účinky** ako je strata vlasov, únava, strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, zápcha alebo hnačka, afty v ústach, zmeny kože a nechtov, zvýšené riziko infekcií (kvôli leukopénii) a pod. Keďže fyziologické bunky majú zachovanú schopnosť regenerácie (na rozdiel od nádorových), tieto vedľajšie účinky po ukončení liečby spravidla ustúpia.

V niektorých prípadoch môže chemoterapeutická liečba spôsobiť **dlhodobé, resp. trvalé vedľajšie účinky**. Patrí sem **infertilita**, ktorá môže byť spôsobená narušením menštruačného cyklu, až amenoreou alebo predčasnou menopauzou. To má za následok aj predčasnú **osteopéniu** a **osteoporózu**. Antracyklíny a taxány môžu svojim kardiotoxickým účinkom spôsobiť **poškodenie**



**srdca** rôzneho rozsahu (kardiomyopatia, arytmie, srdcové zlyhanie). Niekoľko rokov po ukončení chemoterapie sa môže objaviť **leukémia**.

### 18.3.2 Hormonálna terapia (HT)

Hormonálna liečba je indikovaná ako súčasť adjuvantnej terapie u premenopauzálnych aj postmenopauzálnych žien, u ktorých nádory exprimujú steroidné receptory. Prítomnosť estrogénových receptorov (ER) predpokladá odpoveď nádorov na endokrinnú liečbu. Podľa molekulárno-biologickej klasifikácie ide o nádory typu **Luminal A** a **Luminal B**. Už minimálna expresia hormonálnych receptorov (1% ER) môže byť indikáciou na liečbu, avšak v praxi sa zvyčajne indikuje pri expresii estrogénových receptorov u viac ako 10% nádorových buniek. Čím viac nádorových buniek exprimuje hormonálne receptory, tým lepšiu odpoveď na liečbu môžeme očakávať.

Zníženie produkcie estrogénov, resp. blokádu signálu sprostredkovaného estrogénmi možno dosiahnuť niekoľkými spôsobmi:

- **Ablačná liečba:** ide o odstránenie orgánu produkujúceho estrogény (ovária), resp. jeho vyradenie z funkcie. Táto metóda sa indikuje u **premenopauzálnych žien**, kedy sú ovária funkčné. Metódy ablačnej liečby zahŕňajú **chirurgické** odstránenie ovárií (laparoskopická ovariectómia), **radiačnú** kastráciu (aplikácia RT na oblasť ovárií) a **farmakologickú** kastráciu použitím analógov gonadoliberínu, najmä LHRH (hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón, Luteinizing Hormone Releasing Hormone). Podávaním LHRH sa nadmerne stimuluje hypofýza, čo spôsobí jej vyčerpanie a následne pokles produkcie luteinizačného hormónu (LH) a folikulostimulačného hormónu (FSH) s následným centrálnym hypogonadizmom a navodením farmakologickej kastrácie. Kým chirurgická a radiačná kastrácia sú ireverzibilné, medikamentózna je vratná a po vysadení liečby je funkcia ovárií obnovená. Na Slovensku sa na farmakologickú kastráciu používa **goserelín (Zoladex)** subkutánnou aplikáciou depotnej dávky. Dĺžka liečby je 2-5 rokov.
- **Kompetitívna liečba:** mechanizmus účinku liečby je založený na obsadení väzbového miesta estrogénových receptorov alebo ich zničením. Tým dôjde ku vyblokovaniu funkcie estrogénu, ktorou je podpora rastu nádorových buniek. Látky, ktoré sú schopné naviazať sa na estrogénový receptor a znemožniť jeho funkciu sa nazývajú selektívne modulátory estrogénových receptorov (**SERM**). Z tejto skupiny je najznámejším liekom **Tamoxifen**, ktorý sa podáva perorálne. Dĺžka liečby je zvyčajne 5 rokov a je efektívny u premenopauzálnych aj postmenopauzálnych žien. Tamoxifen má duálny účinok. Okrem antiestrogénového účinku v prsníku pôsobí agonisticky na maternicu (zvyšuje riziko karcinómu endometria), redukuje hladinu cholesterolu, chráni pred osteoporózou. Naproti tomu čisté antiestrogény (bez duálneho účinku) spôsobujú nie len obsadenie receptora, ale ho aj degradujú. Nazývajú sa selektívne degradátory estrogénových receptorov (**SERD**). Patrí sem najmä **fulvestrant (Faslodex)**. Používa sa hlavne u postmenopauzálnych žien s metastatickým karcinómom prsníka.
- **Inhibícia syntézy estrogénov:** táto liečba je určená pre postmenopauzálnu ženu, kedy je produkcia estrogénov vaječníkmi zastavená a proces tvorby estrogénov je nahradený aromatizáciou androgénov produkovaných v nadobličkách. Proces aromatizácie prebieha hlavne v tukovom tkanive, pečeni, svaloch ako aj v nádorovom tkanive prsníka. Kľúčovým enzýmom je **aromatáza**, ktorá katalyzuje konverziu androstendionu na estrón a testosterónu na estradiol. Mechanizmus liečby je založený na blokáde enzýmu aromatázy tzv. **inhibítormi**

**aromatázy.** V súčasnosti sa používa ich tretia generácia. Rozdeľujú sa na nesteroidné inhibitory aromatáz, kam patrí **letrozol (Femara)**, **anastrozol (Anastrozol)** a steroidné inhibitory aromatáz, s prípravkom **exemestan (Aromasin)**. Vo všeobecnosti majú inhibitory aromatáz menej nežiaducich účinkov ako tamoxifen (nižší výskyt karcinómu endometria, pľúcnej embólie), na druhej strane chýbajúci agonistický efekt estrogénov zvyšuje výskyt osteoporózy a patologických fraktúr.

- **Aditívna liečba:** spočíva v podávaní gestagénov, čím sa mechanizmom negatívnej spätnej väzby zablokuje produkcia hormónov predného laloka hypofýzy s následným poklesom produkcie gonadotropínov (LH, FSH). Táto liečba sa používa po zlyhaní predchádzajúcej hormonálnej liečby. Jej uplatnenie je skôr v paliatívnom režime pri metastatickom karcinóme prsníka.

Vo všeobecnosti platí, že u **premenopauzálnych** žien je v adjuvantnej HT indikovaný tamoxifen podávaný samostatne alebo v kombinácii s analógmi gonadoliberínu, resp. s využitím niektorej inej ablačnej liečby (chirurgická alebo radiačná kastrácia). U **postmenopauzálnych** pacientok sa používajú inhibitory aromatáz alebo tamoxifen samostatne alebo sekvenčne. Dĺžka adjuvantnej HT je zvyčajne 5 rokov, v niektorých prípadoch sa predlžuje až na 10 rokov.

#### **Nežiaduce účinky**

Vedľajšie účinky adjuvantnej HT sú v porovnaní s vedľajšími účinkami adjuvantnej CHT relatívne malé a dobre znášané. Napriek tomu sa môžu vyskytnúť niektoré závažnejšie nežiaduce účinky. Pri liečbe tamoxifenom je zvýšené riziko vzniku karcinómu endometria, hlbokej venóznej trombózy s embóliou do pľúc, cievnej mozgovej príhody, steatózy alebo až cirhózy pečene. Pri liečbe inhibítormi aromatáz sa vyskytujú zápaly kĺbov, osteoporóza a hypercholesterolémia.

### **18.3.3 Cílená biologická liečba (BL)**

Biologická liečba je založená na ovplyvňovaní signálnej dráhy cytokínových receptorov, alebo iných molekúl, ktoré sú nevyhnutné na prežívanie a proliferáciu nádorových buniek. Možno ju použiť v terapii karcinómu prsníka v rámci adjuvantného, neoadjuvantného, ako aj paliatívneho režimu.

Cieľovými molekulami biologickej liečby pri karcinóme prsníka je receptor **HER2** a vaskulárny endoteliálny rastový faktor (**VEGF**).

HER2 patrí do rodiny receptorov pre epidernálny rastový faktor (epidermal growth factor receptor, EGFR). Pri jeho nadmernej expresii dochádza k agresívnejšej forme rakoviny v dôsledku zvýšenia proliferácie, mitotickej aktivity a angiogenézy.

V adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka sa používajú monoklonálne protilátky **trastuzumab (Herceptin)** a **neratinib (Nerlynx)**, ktoré sú namierené proti molekule receptora HER2 a blokujú jeho tyrozín-kinázovú aktivitu. Tým spomaľujú rast a delenie nádorových buniek a spôsobujú bunkovú smrť (apoptózu). Na takúto liečbu sú indikované pacientky s **HER2 typom** karcinómu podľa molekulárno-biologickej klasifikácie. Liečba trastuzumabom trvá jeden rok a podáva sa súčasne s chemoterapiou (**konkomitantne**). Liek sa aplikuje v dávke 600 mg intravenózne alebo subkutánne každé 3 týždne. Po skončení liečby trastuzumabom sa môže adjuvantný režim predĺžiť podávaním neratinibu v trvaní taktiež jeden rok. Liek sa užíva denne perorálne v dávke 240 mg. Podmienkou je predchádzajúca liečba trastuzumabom.

### Nežiaduce účinky

**Trastuzumab** je vo všeobecnosti dobre tolerovaný liek. Keďže ale ide o cudzorodú bielkovinu, môžu sa vyskytnúť alergické reakcie až anafylaktický šok. Taktiež je známy **kardiotoxický** účinok, preto sa pred liečbou, ako aj počas liečby (každé 3 mesiace), musí realizovať kontrolné echokardiografické vyšetrenie srdca. Pri známkach kardiálneho zlyhávania je biologická liečba trastuzumabom kontraindikovaná. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky **neratinibu** patrí hnačka, ktorá často vedie ku zníženiu dávky lieku. Pomerne často sa vyskytuje aj reverzibilná hepatotoxicita.

### 18.3.4 Rádioterapia (RT)

Liečba žiarením predstavuje jednu zo základných modalít v komplexnej terapii karcinómu prsníka, ktorá jednoznačne znižuje riziko lokálnej recidívy nádoru. Mechanizmus žiarenia je založený na **priamom** alebo **nepriamom** poškodení nádorových buniek. Ionizujúce žiarenie vytvára zlomy DNA, čím priamo narúša delenie buniek a navodzuje bunkovú smrť. Elektromagnetické žiarenie poškodzuje nádorové bunky nepriamo vytváraním kyslíkových radikálov rádiolýzou intracelulárnej vody. Jednotka dávky žiarenia je **1 gray (Gy)**, čo predstavuje energiu 1J na 1kg.

**Rádiosenzitivita** nádorov je priamo úmerná rýchlosti delenia buniek a nepriamo úmerná stupňu diferenciácie (to znamená, že na RT sú senzitivne rýchlo sa deliace bunky, vrátane nádorových, a zároveň bunky s nízkou diferenciáciou). Pomaly sa deliace a dobre diferencované bunky sú voči RT odolné a jednoduché poškodenie DNA rádioterapiou vie takáto bunka opraviť.

Rádioterapiu delíme na **externú (telerádioterapiu)** a na rádioterapiu z krátkej vzdialenosti - **brychyrádioterapiu**. Zdrojom žiarenia vonkajšej rádioterapie je lineárny urýchľovač (Obr. 71). Pri brachyrádioterapii je zdroj žiarenia zavedený priamo do prsníka k nádoru.

V adjuvantnej rádioterapii sú dve základné indikácie: ožiarenie prsníka po prsník zachovávaní výkone a ožiarenie ipsilaterálnej hrudnej steny po mastektómii. Podľa potreby sa ožarujú aj spádové lymfatické uzliny. Pri RT je cieľom ožiať maximum tkaniva prsníka, resp. hrudnej steny a zároveň chrániť pred ožiareními zdravé vnútrohrudné orgány (pľúca, srdce, miecha). Plánovanie cieľových objemov ožarovania vychádza z CT obrazu - tzv. **kontúrovanie** (contouring) (Obr. 72). Pomocou počítačových výpočtov sa určí klinický cieľový objem - **CTV (clinical target volume)**, za ktorý sa považuje lôžko po operácii tumoru s 10-15 mm lemom zdravého tkaniva, ktoré je miestom najvyššieho rizika výskytu lokálnej rekurencia. Rozsah ožiarenia tvorí tzv. plánovaný cieľový objem - **PTV (planning target volume)**, ktorý je tvorený pooperačnou kavitou a lemom zdravého tkaniva v rozsahu 2-3 cm, čo je rezerva, ktorá kompenzuje nepresnosti v závislosti od dýchacích pohybov pacienta a chýb nastavenia. Lepšie zacielenie rádioterapie sa dosiahne zameraním **titánových klipov**, ktoré sa aplikujú do dutiny po tumore počas operácie. Dýchacie pohyby sa minimalizujú pomocou zadržania dychu počas aplikácie žiarenia a použitím rôznych fixátorov.



Obr. 71 Lineárny urýchľovač



Obr. 72 Kontúrovanie so zakreslením klinického cieľového objemu (CTV) a plánovaného cieľového objemu (PTV)

### Režimy rádioterapie

Rádioterapia poškodzuje okrem nádorových buniek aj okolité zdravé tkanivá. Z toho dôvodu nie je možné aplikovať plánovanú terapeutickú dávku žiarenia v jednom sední, ale je nutné ju rozdeliť do viacerých **frakcií**. Čas medzi podaním jednotlivých frakcií je potrebný na reparáciu poškodených zdravých tkanív. V závislosti od spôsobu aplikácie frakcií žiarenia rozlišujeme niekoľko režimov:

1. **Štandardná frakcionácia:** podľa posledných odporúčaní ide o režim s dávkou 1,8 Gy/deň, 5 frakcií/týždeň, celkovo 25-28 frakcií. Niektoré pracoviská používajú aj starší režim 2 Gy/deň s 23-25 frakciami.

2. **Hypofrakcionácia:** ide o režim s nižším celkovým počtom frakcií, kedy sa ožaruje vyššou jednotlivou dávkou ale menej často za týždeň. Zvyčajne sa ožaruje obdeň, 2x týždenne, alebo dokonca len raz týždenne. Vyššia jednotlivá dávka znamená aj vyššie riziko neskorej postradiačnej morbidity, preto je nutné znížiť celkovú dávku žiarenia. Na výber sú režimy s 15 frakciami a s dávkou 2,67 Gy/deň, alebo 16 frakciami s dávkou 2,66 Gy/deň. Celková dávka tak dosahuje 40-42,5 Gy.
3. **Hyperfrakcionácia:** podľa definície ide o aplikáciu viac ako 5 frakcií za týždeň, zvyčajne 2 frakcie za deň. Dávka jednotlivých frakcií je preto znížená na 1,15-1,2 Gy. Hlavnou výhodou hyperfrakcionácie je vysoký počet frakcií, čo je efektívne hlavne pri rýchlo proliferujúcich nádoroch s dobrou rádiosenzitivitou. Druhou výhodou je možnosť aplikácie vysokej celkovej dávky žiarenia s nízkou neskorou postradiačnou morbiditou. Tá je závislá od veľkosti jednotlivej dávky, ktorá je pri tomto režime nižšia. Interval medzi dvoma frakciami v priebehu jedného dňa musí byť minimálne 6 hodín. Tento čas je nevyhnutný na regeneráciu zdravých tkanív. Kratší interval spôsobuje akumuláciu subletálnej dávky žiarenia.
4. **Akcelerované režimy:** podstatou akcelerovaných režimov je aplikácia rovnakej dávky za kratší čas, čo má vyšší biologický účinok. Pri štandardnej frakcionácii dochádza v treťom týždni ku akcelerovanej **repopulácii klonogénnych nádorových buniek**, čo vedie ku zvýšenému počtu nádorových buniek, ktoré sa nedajú rádioterapiou zničiť. Akcelerovaný režim zabraňuje tejto repopulácii, resp. ju obmedzuje na minimum, čím zlepšuje lokálnu kontrolu. Nevýhodou týchto režimov je zvýšená radiačná morbidita, a preto je pre pacienta podstatne náročnejšia. Indikovaná je len na kuratívnu liečbu. V praxi sa používa niekoľko rôznych akceleračných režimov:
  - a) **Normofrakcionovaná akcelerácia** - znamená jednoduché zvýšenie jednotlivej dávky pri zachovaní počtu frakcií za týždeň. Pacientka je ožarovaná jedenkrát denne vyššou dávkou (napr. 2,66 Gy/deň), čím sa skráti celková doba trvania adjuvantnej rádioterapie až o dva týždne. Nevýhodou je neskorá postradiačná toxicita, ktorá sa dá zmierniť zmenšením cieľového objemu (CTV, PTV). Tento režim je vhodný len na ožarovanie prsníka, pri ožarovaní spádových lymfatických uzlín hrozí poškodenie *plexus brachialis* s ťažkou invaliditou. Príklad normofrakcionovanej akcelerácie: 15x2,66 Gy, 1x denne, celková dávka 40 Gy za 3 týždne.
  - b) **Hyperfrakcionovaná akcelerácia** - tento režim rieši problém vysokej jednotlivej dávky pri normofrakcionovanej akcelerácii rozdelením dennej dávky na dve frakcie. V porovnaní so štandardnou hyperfrakcionáciou sa používajú vyššie dávky 1,5-1,6 Gy, čím sa denná dávka zvýši až na viac ako 3 Gy. Režim hyperfrakcionovanej akcelerácie sa používa pri brachyterapii.
  - c) **Konkomitantný boost** - ide o režim odvodený od hyperfrakcionovanej akcelerácie. Používajú sa dve ožarovania denne s podstatne vyššou dávkou ako pri klasickej hyperfrakcionovanej akcelerácii. Jedna denná frakcia je aplikovaná na základný cieľový objem (lôžko po tumore + okolie mikroskopického šírenia), druhá, menšia frakcia, sa aplikuje iba na lôžko po tumore. Cieľom tohto režimu je zvýšenie dávky žiarenia v mieste nádoru pri súčasnej minimalizácii akútnej a neskorej toxicity.
  - d) **Simultánny integrovaný boost (SIB)** - ide o špecifický druh konkomitantného boostu. Podstatou je ožarovanie rôznych oblastí vnútri cieľového objemu jedinou dennou frakciou pomocou techniky rádioterapie s modulovanou intenzitou zväzku, tzv. IMRT (intensity modulated radiation therapy). Modulovanie intenzity zväzku umožňuje nehomogénne

ožiarenie cieľového objemu s maximom dávky v tumore a nižšou dávkou v okolí mikroskopického šírenia. Táto metóda je náročná na presné kontúrovanie anatomických štruktúr.

### **Adjuvantná rádioterapia po prsník zachovávajúcim výkone**

Cieľom adjuvantnej rádioterapie je redukcia počtu lokoregionálnych recidív. Ide o **štandardnú súčasť** adjuvantnej liečby po prsník zachovávajúcich výkonoch. V prípade adjuvantnej CHT sa rádioterapia indikuje až po jej skončení. V indikovaných prípadoch sa ožarujú aj regionálne lymfatické uzliny.

Pri ožarovaní celého prsníka sa aplikuje RT na na oblasť od povrchu kože až po vonkajší okraj rebier. Odporúčaný je **hypofrakcionačný režim** s celkovou dávkou 40-42,5 Gy v 15-16 frakciách, v indikovaných prípadoch (vek pod 40 rokov, extenzívna lymfovaskulárna invázia, tumor > 2 cm) sa aplikuje 45-50,4 Gy v 25-28 frakciách. Po skončení tohto režimu sa u pacientok s vyšším rizikom rekurencie (tesné okraje, vek pod 40 rokov, extenzívna lymfovaskulárna invázia, tumor > 2 cm) aplikuje **boost** na lôžko tumoru s dávkou 10-16 Gy v 4-8 frakciách. Na regionálne LU sa aplikuje 45-50,4 Gy v 25-28 frakciách. Po axilárnej disekcii a odstránení I. a II. etáže LU sa ožaruje len III. etáž axilárnych LU.

Podľa charakteristík tumoru a postihnutia lymfatických uzlín sa indikuje niektorý s nasledujúcich režimov:

- **Negatívne axilárne LU (vrátane negatívnej sentinelovej LU):** rádioterapia na oblasť celého prsníka ± boost na lôžko u pacientok s tumorom > 2 cm, nízkym vekom alebo extenzívnou lymfovaskulárnou inváziou. U pacientok s nízkym rizikom recidívy možno použiť akcelerovaný režim. U pacientok starších ako 70 rokov, s pozitívnymi estrogénovými receptormi (adjuvantná HT) a s tumorom T1 možno adjuvantnú rádioterapiu vynechať.
- **Pozitívne 1-3 axilárne lymfatické uzliny:** rádioterapia na oblasť celého prsníka ± boost na lôžko. U pacientok bez neoadjuvantnej CHT, s malým tumorom (T1, T2) a s postihnutím ≤ 2 LU nie je nutné ožiarovanie regionálnych lymfatických uzlín. Pri väčších nádoroch (T3) alebo postihnutí 3 LU je indikované aj ožiarovanie intramammárnych, axilárnych, supraklavikulárnych a infraklavikulárnych LU.
- **Pozitívne ≥ 4 axilárne LU:** rádioterapia na oblasť celého prsníka ± boost na lôžko a ožiarovanie intramammárnych, axilárnych, supraklavikulárnych a infraklavikulárnych LU.

### **Adjuvantná rádioterapia po mastektómii**

Rádioterapia na oblasť hrudnej steny po totálnej mastektómii nie je štandardnou súčasťou adjuvantnej liečby a indikuje sa len u vybraných rizikových pacientok (tumor > 5 cm, postihnutie 4 a viac axilárnych LU, tesné resekčné okraje, infiltrácia kože). Ožarovaná oblasť hrudnej steny siaha od povrchu kože po vonkajší okraj rebier. Vymedzenie plochy v kaudálnom smere určuje kontralaterálny prsník, kraniálne klavikula, mediálne sternum a laterálne stredná axilárna čiara. Odporúčaná dávka predstavuje 45-50,4 Gy v 25-28 frakciách. Podľa potreby sa dopĺňa boost na oblasť jazvy v dávke 1,8-2,0 Gy na frakciu v celkovej dávke 60-66 Gy.

Podľa charakteristík tumoru a postihnutia lymfatických uzlín sa indikuje niektorý s nasledujúcich režimov:



- **Negatívne axilárne LU, tumor  $\leq 5$  cm, resekčné okraje  $\geq 1$  mm:** bez indikácie adjuvantnej RT
- **Negatívne axilárne LU, tumor  $\leq 5$  cm, tesné resekčné okraje ( $< 1$  mm):** individuálne zváženie RT na oblasť hrudnej steny, u rizikových pacientok (nízky vek, extenzívna lymfovaskulárna invázia) je možné doplniť aj ožiarenie intramamárnych, axilárnych, supraklavikulárnych a infraklavikulárnych LU.
- **Negatívne axilárne LU, tumor  $> 5$  cm:** individuálne zváženie RT na oblasť hrudnej steny  $\pm$  ožiarenie intramamárnych, axilárnych, supraklavikulárnych a infraklavikulárnych LU.
- **Pozitívne 1-3 axilárne lymfatické uzliny:** zváženie RT na oblasť hrudnej steny a ožiarenie intramamárnych, axilárnych, supraklavikulárnych a infraklavikulárnych LU.
- **Pozitívne  $\geq 4$  axilárne LU:** paušálna RT na oblasť hrudnej steny a ožiarenie intramamárnych, axilárnych, supraklavikulárnych a infraklavikulárnych LU.

### Nežiaduce účinky

Biologické účinky žiarenia vplývajú, okrem nádorových buniek, aj na zdravé tkanivá, čo sa prejaví postradiačnou reakciou. Z časového hľadiska rozlišujeme **akútne** a **chronické** (neskoré) postradiačné reakcie. Akútna postradiačná reakcia je veľmi častá, ale nepredstavuje významný problém a zvyčajne sa pomerne rýchlo stratí. Vyskytuje sa už počas ožarovania a môže pretrvávať niekoľko dní až týždňov po jej skončení. Najčastejším prejavom je erytém až flegmóna kože (Obr. 73).



Obr. 73 Akútna postradiačná reakcia (flegmóna kože) na pravom prsníku počas adjuvantnej RT

Chronické následky rádioterapie sú pomerne vzácne, ale predstavujú závažný klinický problém a v niektorých prípadoch významne zhoršujú morbiditu pacientky. Možnosť liečby chronických komplikácií rádioterapie je veľmi limitovaná, a preto má význam hlavne prevencia ich vzniku. Tú dosiahneme správnym kontúrovaním cieľového objemu a použitím vhodného režimu. Medzi najčastejšie chronické postradiačné reakcie patrí:

- **Postradiačná pneumonitída:** vzniká hlavne v apikálnej oblasti pri ožarovaní supraklavikulárnych LU. Jej následkom je apikálna fibróza. Klinicky za zvyčajne neprejavuje. U pacientok s pridruženými pľúcnymi ochoreniami sa môže prejaviť kašľom alebo dušnosťou.

- **Postihnutie srdca:** vzniká pri ožarovaní ľavého prsníka. Negatívny efekt na srdce je znásobený pri súčasnom použití chemoterapie. Prejavuje sa ischemickou chorobou srdca, kardiomyopatiou s fibrózou myokardu, endokardu a perikardu.
- **Lymfedém:** vzniká pri ožarovaní regionálnych lymfatických uzlín. Ide o komplikáciu, ktorá významne invalidizuje pacientku a je veľmi ťažko terapeuticky ovplyvniteľná.
- **Postihnutie brachiálneho plexu:** incidencia tejto komplikácie závisí na veľkosti celkovej dávky žiarenia ako aj dávky jednotlivej frakcie. Môže vzniknúť hlavne pri hypofrakcionálnych režimoch a pri normofrakcionovanej akcelerácii. Prejavuje sa významným motorickým a senzorickým postihnutím hornej končatiny.
- **Postradiačná nekróza:** ide o chronickú, nehojacú sa ranu s infekciou, fistulami až nekrózou, ktorá môže imitovať recidívu karcinómu. Vzniká pri poranení kože alebo po operácii v mieste predchádzajúcej rádioterapie. Liečba spočíva v chirurgickej excízii defektu do zdravého tkaniva s primárnou sutúrou, alebo rekonštrukciou kožnými štepami.
- **Sekundárne malignity:** pravdepodobnosť vzniku sekundárnych malignít po adjuvantnej RT je veľmi nízka. Zvyčajne však ide o veľmi agresívne nádory, ktoré sú zle terapeuticky ovplyvniteľné a majú vysokú smrtnosť. Ide hlavne o **postradiačný angiosarkóm** (viď. kapitola 16.2.2 Sekundárny angiosarkóm) a **spinocelulárny karcinóm**.

### 18.3.5 Imunoterapia

Protinádorová imunoterapia je založená na aktivácii vlastného imunitného systému pri rozpoznávaní a ničení nádorových buniek. Ide o nový spôsob protinádorovej liečby, ktorý je stále predmetom klinických štúdií. Nádorové bunky, resp. nádor infiltrujúce imunitné bunky môžu exprimovať **ligand receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1)**, ktorý sa podieľa na inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede v mikroprostredí nádoru. Tento mechanizmus potláčania imunity možno narušiť podávaním monoklonálnej protilátky **atezolizumab (Tecentriq)**, ktorá sa viaže priamo na PD-L1, čím tento ligand blokuje. To vedie ku reaktivácii protinádorovej imunitnej odpovede. V súčasnosti sa v našej krajine tento spôsob liečby používa len pri karcinóme pľúc a pri uroteliálnom karcinóme. Podmienkou použitia tejto liečby je stanovenie expresie PD-L1 v nádorových bunkách. Klinické štúdie sa zameriavajú na použitie tejto liečby hlavne pri triple negatívnom karcinóme prsníka.

## 19 LOKÁLNE POKROČILÝ KARCINÓM A NEOADJUVANTNÁ LIEČBA

Na podanie neoadjuvantnej predoperačnej chemoterapie sú indikované lokálne pokročilé karcinómy prsníka (T3, T4, N2), primárne inoperabilné karcinómy a inflamatórny karcinóm. Cieľom je dosiahnutie zmenšenia nádoru (down-staging) a vytvoriť tak lepšie podmienky na operačnú liečbu s možnosťou prsník zachováajúcej operácie (okrem inflamatórneho karcinómu, kde je aj po neoadjuvancii indikovaná totálna mastektómia), resp. so zmenou inoperabilného nálezu na operabilný. Ďalšou výhodou je hodnotenie chemosenzitivity nádoru *in vivo*, kedy môžeme meraním zmeny veľkosti nádoru stanoviť odpoveď na liečbu. Podľa reakcie na chemoterapiu môže dôjsť ku čiastočnému zmenšeniu (**PR - partial remission**) až úplnému vymiznutiu známkov nádoru (**CR - complete remission**). V niektorých prípadoch je ochorenie stabilizované (**SD - stable disease**) alebo dokonca progreduje (**PD - progressive disease**), čo signalizuje chemorezistenciu nádoru na podávanú

chemoterapiu. V takomto prípade je nutné liečbu zmeniť, alebo prerušiť a indikovať operáciu. Hodnotenie liečebnej odpovede robíme klinickým vyšetrením a porovnaním zobrazovacích vyšetrení (hlavne MRI) pred liečbou a po liečbe.

Pri kompletnej klinickej remisii nastáva problém s určením pôvodných hraníc tumoru. Problémom môžu byť aj multicentrické nádory, ktoré vytvárajú veľký prekrývajúci sa konglomerát, imitujúc tak jeden veľký tumor. Po neoadjuvantnej liečbe sa zmenšené nádory môžu znova ohraničiť na jednotlivé centrá. Lokalizáciu pôvodných tumorov zaisťujeme aplikáciou mikroklipe do centra nádoru po odbere biopsie. Takýmto spôsobom dokážeme určiť miesto pôvodného nádoru aj pri úplnom vymiznutí na zobrazovacích vyšetreniach.

Z neoadjuvantnej liečby najviac profitujú pacientky s negatívnymi estrogénovými a progesterónovými receptormi, s nádormi s vysokým gradingom a vysokou proliferáciou, s HER2 pozitívnymi a s triple negatívnymi nádormi. Zvyčajne sa podáva **6-8 cyklov** chemoterapie na báze antracyklínov a taxánov. Pri HER2 pozitívnych nádoroch sa v neoadjuvantnej liečbe okrem chemoterapie používa aj biologická liečba (trastuzumab, pertuzumab), pri triple negatívnych nádoroch je chemoterapia jedinou liečebnou modalitou. Pri nádoroch exprimujúcich hormonálne receptory sa u postmenopauzálnych žien môže použiť aj hormonálna neoadjuvantná liečba (tamoxifen, letrozol), ktorá má však pomalý nástup účinku, a preto sa musí podávať dlhšie (minimálne 4 mesiace, niekedy dokonca 6-12 mesiacov). Jej účinnosť je však v porovnaní s chemoterapiou menej významná.

Po neoadjuvancii a následnom operačnom odstránení nádoru je možné stanoviť histopatologickú odpoveď na podávanú liečbu. Pri úplnom vymiznutí nádoru stav hodnotíme ako **kompletnú patologickú odpoveď - pCR** (pathological complete response), čiastočné zmenšenie nádoru ako **parciálnu patologickú odpoveď - pPR** (pathological partial response) a stav bez reakcie nádoru na podávanú neoadjuvantnú liečbu ako **žiadnu patologickú odpoveď - pNR** (pathological no response). Pacientky, ktoré majú po neoadjuvantnej chemoterapii potvrdenú pCR, dosahujú lepšie prežívanie oproti pacientkám, ktoré pCR nedosiahli. Pri nádoroch typu Luminal A sa pCR dosiahne u 7,5 % pacientok, zatiaľ čo u triple negatívnych u 31 % a HER2 pozitívnych dokonca až u 36 %.

## 19.1 Operačná liečba po neoadjuvancii

Chirurgická liečba po neoadjuvantnej liečbe sa riadi rovnakými pravidlami ako primárna chirurgická liečba. Po ukončení neoadjuvantnej liečby je nutné doplniť aktuálny staging nádoru (tzv. restaging). Pokiaľ hodnotíme klinický staging po neoadjuvantnej liečbe, používame označenie **ycTNM**, po histopatologickom vyšetrení **ypTNM**.

Časový interval medzi ukončením neoadjuvantnej liečby a chirurgickým výkonom nie je presne definovaný, avšak vo všeobecnosti sa odporúča plánovať operáciu 4-6 týždňov po ukončení neoadjuvantnej chemoterapie a 2-3 týždne po ukončení hormonálnej liečby.

Vzhľadom na možnosť výskytu kompletnej remisie je nutné pred začiatkom neoadjuvancie zaviesť do miesta tumoru titánový klip, ktorý umožní neskoršiu orientáciu pri operácii. Operačná liečba je indikovaná aj pri úplnom vymiznutí nádoru. V takom prípade sa odstraňuje časť žľazy, v ktorej je umiestnený klip. Pri absencii klipu a dosiahnutí kompletnej klinickej remisie je nutné vykonať totálnu mastektómiu. Totálna mastektómia je vždy indikovaná aj pri inflamatórnom karcinóme, bez ohľadu na klinickú odpoveď po neoadjuvantnej liečbe.

Biopsia sentinelovej uzliny je indikovaná u pacientok, ktoré mali pred začiatkom neoadjuvancie nepostihnuté LU pri klinickom a USG vyšetrení (cN0). Pri suspektnom postihnutí LU sa odporúča pred neoadjuvanciou urobiť tenkoihlovú biopsiu LU a označiť ju mikrokliplom. Pri odpovedi na predoperačnú liečbu a konverzii z N+ na N0 sa označená sentinelová LU a najbližšie 2 LU extirpujú. Pri náleze akéhokoľvek postihnutia LU (izolované nádorové bunky, mikrometastáza, makrometastáza) sa doplní axilárna disekcia. Pri pretrvávajúcom postihnutí LU po neoadjuvancii (N+) je vždy indikovaná exenterácia axily.

## 19.2 Následná onkologická liečba

Pri podaní neoadjuvantnej chemoterapie v trvaní 6-8 cyklov sa adjuvantná chemoterapia už nepodáva. Pokračuje sa len v adjuvantnej hormonálnej terapii a biologickej liečbe v indikovaných prípadoch (pozitívne hormonálne receptory, HER 2+ nádory). Pri skrátenom predoperačnom režime chemoterapie (3-4 cykly) sa však zvyčajne podávajú ďalšie 3-4 cykly pooperačne. Pooperačná rádioterapia sa riadi rovnakými princípmi ako u pacientok bez neoadjuvancie.

## 20 RECIDÍVA KARCINÓMU PRSNÍKA

Lokoregionálna recidíva predstavuje nový výskyt nádoru v oblasti prsníka alebo regionálnych lymfatických uzlín v mieste, kde už bol v minulosti liečený. Recidíva v oblasti hrudnej steny po mastektómii má vo všeobecnosti horšiu prognózu ako recidíva po prsník zachovávajúcim výkone. Často sa objavuje so synchronnými alebo metachrónnymi metastázami vo vzdialených orgánoch.

Medzi najvýznamnejšie faktory predikcie recidívy patrí **biologická charakteristika** nádorov. Lokoregionálna recidíva sa vyskytuje častejšie u mladých pacientok (< 35 rokov), pri pozitívnych regionálnych LU, väčších tumoroch, pri prítomnosti extenzívnej intraduktálnej komponenty (ložiská DCIS v okolí invazívneho karcinómu) a negatívnych hormonálnych receptoroch. Medián vzniku recidívy u pacientok s pozitívnymi hormonálnymi receptormi je 6,8 roka, zatiaľ čo pri negatívnych hormonálnych receptoroch je to len 3,6 roka. Veľmi dôležitým parametrom pri posudzovaní rizika recidívy je aj veľkosť resekčného okraja. Pri tesných resekčných okrajoch (< 0,5 mm) je riziko recidívy zvýšené a pri pozitívnych resekčných okrajoch je miera recidívy veľmi vysoká. V oboch prípadoch je nutné zvážiť radikalizáciu výkonu (rereseckia, resp. mastektómia).

### **Diagnostika**

Medzi základné klinické príznaky patrí palpácia tuhej rezistencie v oblasti jazvy na prsníku alebo v axile, či zmeny na koži (difúzna infiltrácia a indurácia s malými škvrnitými ulceráciami). Pri podozrení na recidívu je nutné doplniť zobrazovacie vyšetrenia - mamografiu, USG, MRI. Každý nový nález musí byť vyšetrený aj histologicky a musí sa zrealizovať nový staging ochorenia (tzv. restaging). Pri potvrdení lokoregionálnej recidívy je nutné doplniť aj vyšetrenia na posúdenie prítomnosti vzdialených metastáz (scintigrafia skeletu, CT hrudníka a brucha, PET/CT), čo má zásadný vplyv na ďalšiu terapiu.

## Liečba

Pri súčasnom výskyte vzdialených metastáz je indikovaná systémová onkologická liečba. Chirurgická liečba v takomto štádiu nezlepšuje prognózu pacientky, iba zhoršuje morbiditu. Pri **izolovanej lokálnej recidíve** je indikovaný chirurgický zákrok. Rozsah a typ zákroku závisí od chirurgickej liečby primárneho nádoru. Po predchádzajúcom prsník zachovávajúcom výkone s adjuvantnou rádioterapiou je pri recidíve indikovaná **totálna mastektómia**. Dôvodom je nemožnosť opakovania terapeutickkej rádioterapie. Po predchádzajúcej mastektómii je indikovaná **radikálna excízia** s dosiahnutím negatívnych resekčných okrajov. Pri rozsiahlom kožnom postihnutí je chirurgická liečba technicky veľmi náročná a často nie je možná. V takýchto prípadoch sa indikuje systémová liečba.

Výkon na regionálnych lymfatických uzlinách rovnako závisí od predchádzajúceho chirurgického výkonu. Pri primárnej biopsii sentinelovej LU je možné aj pri lokálnej recidíve znova realizovať biopsiu sentinelovej uzliny. Pri postihnutí regionálnych LU (klinické známky, potvrdenie zobrazovacími vyšetreniami a biopsiou) robíme disekciu axily, resp. redisekciu. Recidíva v axile sa môže vyskytnúť aj po predchádzajúcej exenterácii. Dôvodom sú ponechané LU pri primárnom výkone.

Okrem chirurgickej liečby sa pri recidivujúcom karcinóme prsníka uplatňuje aj systémová onkologická liečba (chemoterapia, hormonálna liečba, biologická liečba).

## 21 METASTATICKÝ KARCINÓM A PALIATÍVNA LIEČBA

Metastatický karcinóm prsníka (IV. štádium) je nevyliciteľné ochorenie. Liečba takýchto nádorov sa zameriava na paliatívne ciele, ktorými sú zmiernenie symptómov, predĺženie života, a zlepšenie jeho kvality. Výber terapeutických možností závisí od typu nádoru a klinického stavu pacienta.

Karcinóm prsníka metastázuje najčastejšie do **kostí, pľúc, pečene a mozgu**. Väčšinou ide o **metachróne metastázy**, objavujúce sa s odstupom času po liečbe primárneho karcinómu. Iba malé množstvo pacientok s oligometastatickým postihnutím profituje z lokálnej liečby. Väčšina z nich vyžaduje systémovú liečbu vo forme chemoterapie, hormonálnej liečby, biologickej liečby a podpornej terapie, vrátane psychologической pomoci. Medián prežívania pacientov s metastatickým karcinómom prsníka je 18-24 mesiacov.

Pri restagingu nádoru je nutné doplniť aj rebiopsiu z prsníka alebo z metastázy, pretože nádor môže zmeniť svoju biologickú povahu, ktorá sa líši od primárneho histologického vyšetrenia (napr. zmena HER2 negativity na pozitivitu, zmena ER- na ER+ a pod.). To umožní cielenú paliatívnu terapiu.

### 21.1 Chirurgická liečba metastatického karcinómu

Chirurgická liečba primárneho nádoru prsníka pri metastatickom ochorení zvyčajne nie je indikovaná. Cieľom chirurgickej liečby je zmiernenie lokálnych komplikácií, ako sú exulcerácia, krvácanie, inflamácia a penetrácia nádoru do hrudnej steny. Zvyčajne je indikovaná tzv. **sanačná (hygienická) mastektómia**. Rozsah výkonu musí byť indikovaný tak, aby bol čo najšetrnejší s dosiahnutím požadovaného paliatívneho účinku pri čo najmenšej perioperačnej morbidite. Pri veľkých nádoroch môže vzniknúť problém s prekrytím defektu po mastektómii. Pri infikovanej rane je

možné ponechať ranu na hojenie *per secundam intentionem* s následným definitívnym ošetrovaním po zvládnutí infekcie. Pri čistej rane je možné použiť primárne dermoepidermálny štep, alebo lalokovú plastiku.

## 21.2 Chirurgická liečba vzdialených metastáz

Chirurgická liečba metastáz má zvyčajne symptomatický charakter, no v zriedkavých prípadoch, pri oligometastatickom postihnutí, sa môžeme pokúsiť aj o R0 resekciu s kuratívnym potenciálom.

### 21.2.1 Chirurgická liečba kostných metastáz

Kostné metastázy karcinómu prsníka majú osteolytický charakter, ktoré sa manifestujú bolesťou a patologickými fraktúrami. Chirurgická liečba kostných metastáz je indikovaná hlavne vtedy, pokiaľ ide o solitárne ložisko, ktoré je možné odstrániť amputačnou liečbou. Pri kostných metastázach však v drvivej väčšine ide o diseminované postihnutie skeletu, bez možnosti kuratívnej chirurgickej liečby. Oveľa častejšie je indikovaná paliatívna liečba za účelom stabilizácie postihnutých kostí, najmä stavcov chrbtice, čím sa zmenší riziko patologických fraktúr s poškodením miechy.

### 21.2.2 Chirurgická liečba pľúcnych metastáz

Chirurgická resekčná liečba je indikovaná pri solitárnych metastázach, ktoré sa však vyskytujú len u 1% pacientok s karcinómom prsníka. Pri výskyte viacpočetných pľúcnych metastáz nemá chirurgická liečba význam. Z klinického hľadiska má význam prítomnosť malígneho fluidothoraxu, ktorý sa vyskytuje hlavne pri karcinóze pleury. Prejavuje sa reštrikčnou ventilačnou poruchou, dušnosťou a bolesťou na hrudníku. Pri objemnom fluidothoraxe je nutná opakovaná odľahčovacia punkcia výpotku, resp. hrudná drenáž. Ako prevenciu opakovanej tvorby výpotku je možné urobiť **chemickú pleurodézu (tzv. talkáž)** podaním roztoku talku (mastenca), ktorý spôsobí aseptický zápal pleury s následným zlepením viscerálneho a parietálneho listu, čím zanikne voľný priestor pre hromadenie tekutiny.

### 21.2.3 Chirurgická liečba pečenej metastáz

Pri solitárnych pečenej metastázach a zároveň absencii mimopečenej metastáz je možná chirurgická liečba s kuratívnym potenciálom. Do úvahy prichádzajú resekčné výkony (neanatomické, resp. anatomické resekcie), ako aj ablačné výkony (rádiofrekvenčná ablácia, mikrovlnná ablácia). Pri početných metastázach v oboch lalokoch pečene a pri súčasnom výskyte metastáz aj v iných orgánoch nie je chirurgická liečba indikovaná.

### 21.2.4 Chirurgická liečba mozgových metastáz

Mozgové metastázy sa väčšinou manifestujú symptómami intrakraniálnej hypertenzie, ako sú kŕčové stavy a neurologické deficity. Prognóza týchto pacientov je vo všeobecnosti veľmi zlá. Pri



solitárnej metastáze je možná aj chirurgická liečba, ktorá dokáže zlepšiť kvalitu života odstránením neurologických príznakov, ako aj predĺžiť život pacienta. Pri mozgových metastázach je najefektívnejšou modalitou **rádioterapia** vo forme ožiarenia **celého mozgu** (tzv. whole brain radiotherapy - WBRT) alebo použitím **stereotaktickej rádioterapie** pomocou **gama noža**.

### 21.3 Rádioterapia metastatického karcinómu

Paliatívna rádioterapia je indikovaná pri pokročilom karcinóme prsníka, metastatickom postihnutí skeletu, pľúc, mozgu, pečene, kože a lymfatických uzlín. Podľa lokalizácie metastatického postihnutia sa využívajú hypofrakcionované a akcelerované režimy. Najčastejšou indikáciou paliatívnej rádioterapie sú **kostné metastázy**. Pri ich ožarovaní dochádza ku deštrukcii nádorových buniek s následnou reosifikáciou, čím sa znižuje riziko patologických fraktúr a zároveň sa výrazne zmierňuje bolesť. Ďalšou typickou indikáciou sú mozgové metastázy (viď vyššie).

### 21.4 Systémová onkologická liečba

Systémová onkologická liečba predstavuje dôležitú liečebnú modalitu paliatívneho režimu. Uplatňuje sa hormonálna liečba, chemoterapia aj biologická liečba. Liečba sa podáva až do progresie ochorenia. Prerušenie liečby je nutné aj pri nezvládnuteľných vedľajších účinkoch a neakceptovateľnej toxicite.

Pacientky s **pozitívnymi hormonálnymi receptormi** a s **pomaly progredujúcim nádorom** sú v paliatívnom režime liečené primárne hormonálnou liečbou. U premenopauzálnych žien sa uprednostňuje **ablatívna liečba** (ovarektómia, radiačná kastrácia, analógy LHRH), u postmenopauzálnych žien sa v prvej línii používa **tamoxifen**. Po strate jeho účinku sa v druhej línii používajú inhibítory aromatázy.

Pri negatívnych hormonálnych receptoroch, rýchlo progredujúcich nádoroch a početných metastázach je indikovaná paliatívna chemoterapia. Pri indikovaní chemoterapeutickej liečby musíme vždy posúdiť celkový stav pacientky a únosnosť plánovanej terapie, hlavne pri dlhodobej liečbe. Predliečené pacientky majú vo všeobecnosti horšiu odpoveď na paliatívny režim. Pri zlyhávaní liečby je nutné použiť iné preparáty, tzv. **druhú líniiu chemoterapie** (následne tretiu). Súčasné podávanie hormonálnej liečby a chemoterapie sa neodporúča.

Pri HER2 pozitívnych metastatických karcinómoch sa používa s chemoterapiou aj biologická liečba. Zvyčajne sa podáva kombinácia **pertuzumabu (Perjeta)** a **trastuzumabu (Herceptin)** s docetaxelom alebo **lapatinib (Tyverb)** s trastuzumabom, resp. kapecitabínom. Pri HER2 negatívnom metastatickom karcinóme možno použiť monoklonálnu protilátku **bevacizumab (Avastin)** proti endoteliálnemu rastovému faktoru (VEGF). Neutralizáciou VEGF pomocou bevacizumabu dochádza ku zablokovaniu neoangiogenézy v nádoroch a tým k zastaveniu nádorového rastu.

### 21.5 Liečba bisfosfonátmi

Kostné metastázy majú osteolytický charakter a môžu spôsobovať bolesť, patologické zlomeniny, kompresiu miechy, hyperkalcémiu a poruchy krvotvorby. Na prevenciu a redukciu týchto príznakov sa využívajú bisfosfonáty (**ibandronát, pamidronát, risedronát, zoledronát, klodronát**),

ktoré efektívne inhibujú kostnú resorpciu spôsobenú osteoklastami. K dispozícii sú perorálne aj intravenózne preparáty. Liečba by sa mala začať čo najskôr od diagnostikovania kostných metastáz a jej trvanie by malo byť až 2 roky. Medzi nežiadúce účinky liečby bisfosfonátmi patrí hypokalcémia, nefrotoxicita, gastrointestinálne príznaky a osteonekróza čeluste.

## 22 REKONŠTRUKCIA PRSNÍKOV

Rekonštrukcia prsníkov po mastektómii je dôležitou súčasťou chirurgickej liečby karcinómu prsníka a mala by byť ponúknutá každej vhodnej pacientke pred chirurgickou liečbou. Skutočný počet rekonštrukcií však v našich podmienkach výrazne zaostáva za západnou Európou. Na Slovensku patria rekonštrukčné operácie prsníkov do kompetencie plastických chirurgov. Úzka spolupráca mammárneho a plastického chirurga je preto nevyhnutnosťou.

Rekonštrukčné výkony závisia od druhu vykonanej mastektómie a môžu byť klasifikované podľa času operácie a typu rekonštrukcie. Na základe času operačného výkonu sa rozdeľujú na **okamžité rekonštrukcie** a **odložené rekonštrukcie**. Okamžité rekonštrukcie sa vykonávajú v rovnakom čase ako mastektómia. Sú indikované v počiatočných štádiách ochorenia, pri ktorých je riziko potreby rádioterapie nízke. Rádioterapia môže spôsobiť kapsulárnu kontraktúru, a tým neželanú deformáciu rekonštruovaného prsníka. Hlavnou výhodou okamžitej rekonštrukcie je, že mastektómia aj rekonštrukcia sa uskutočnia v jednom sedení. Neoadjuvantná chemoterapia nie je kontraindikáciou okamžitej rekonštrukcie.

Odložené rekonštrukcie sú indikované pri pokročilých karcinómoch, kedy je potrebná aj rádioterapia. Odložené rekonštrukcie sa uskutočňujú až po kompletnej ukončení adjuvantnej liečby.

Techniky rekonštrukcie sú rôzne. Podľa použitého materiálu môžeme rekonštrukčné operácie rozdeliť na **autológne**, s použitím vlastného materiálu (**stopkaté a voľné laloky**) a **aloplastické rekonštrukcie**, s použitím implantátov a expandérov. V niektorých prípadoch sa používajú kombinácie oboch metód. Čoraz populárnejšou metódou rekonštrukcie prsníka je aplikácia vlastného tuku (**lipofiling, lipografting**).

### 22.1 Autológne rekonštrukcie

Rekonštrukcia s autológnym tkanivom poskytuje pacientke vytvorenie prsníka s použitím vlastného tkaniva, čo odstraňuje potenciálne komplikácie spojené s reakciou na cudzorodý materiál (implantát, expandér). Nevýhodou tejto metódy je vytvorenie jazvy v mieste odberu laloka a s tým spojená morbidita.

**Voľné laloky** sa používajú u pacientok s vyššími hodnotami BMI (nadváha až obezita), u fajčiarok a u žien po predchádzajúcej rádioterapii. Voľné laloky môžu byť svalové alebo na princípe perforátorov. Pred ich použitím je nevyhnutné overiť ich cievne zásobenie zobrazovacím vyšetrením (duplexná sonografia, CT angiografia, MR angiografia). Vypreparovaný a odobratý lalok sa našíva pomocou mikrovaskulárnej rekonštrukcie na prijímajúcu cievu. Najčastejšie je to *a. et v. mammaria interna* a *a. et v. thoracodorsalis*.

Laloky pochádzajú z rôznych miest odberu - z brucha (**TRAM, DIEP, SIEA laloky**), gluteálnej oblasti (**SGAP a IGAP laloky**) a mediálnej časti stehna (**TUG a TMG laloky**).

- **Voľný TRAM lalok:** v porovnaní so stopkatým TRAM lalokom (viď nižšie) je pri voľnom laloku nižší rozsah odstráneného svalu a zlepšená perfúzia. Voľný TRAM lalok sa používa u rizikových pacientok, nevhodných pre použitie stopkatých lalokov, pri nedostatočnom zásobovaní dolnými epigastrickými cievami a pri požiadavke na objem laloku presahujúci 800 g.
- **DIEP lalok** (deep inferior epigastric perforators flap): ide o zmenšenú variantu voľného TRAM laloka, pri ktorom sa odoberá len malý úsek *m. rectus abdominis* s vypreparovaným perforátorom dolných epigastrických ciev. Výhodou je zmenšenie defektu brušnej steny.
- **SIEA lalok** (superficial inferior epigastric artery flap): ide o adipokutánný lalok perfundovaný priamymi perforátormi dolnej epigastrickej artérie. Výhodou tohto laloka je, že nevyžaduje fasciotómiu alebo myotómiu.
- **Gluteálne laloky SGAP a IGAP** (superior/inferior gluteal artery perforator flap): laloky z gluteálnej oblasti sa používajú u pacientok, ktoré nemajú dostatok kožného a tukového tkaniva na bruchu. Cievne zásobovanie lalokov prebieha cez perforátory horných, resp. dolných gluteálnych ciev. Gluteálne laloky sú veľmi odolné (nekróza je zriedkavá) vďaka početným a odolným subdermálnym vaskulárnym plexom. Nevýhodou týchto lalokov je krátka cievna stopka a malý kaliber. Ide o veľmi zriedkavo používaný typ laloka.
- **Laloky z mediálnej časti stehna TUG a TMG** (transverse upper/myocutaneous gracilis flap): medzi kandidátky na rekonštrukciu prsníka s použitím lalokov z mediálnej časti stehna patria pacientky s plochým bruchom avšak dostatočným množstvom tkaniva na stehnách. Ide o menej často využívaný typ laloka.

**Stopkaté laloky** sú po vypreparovaní stále pripojené svalovo-cievny zväzok v mieste pôvodného cievneho zásobenia. Vytvorením stopky je možné presunúť lalok na hrudník do oblasti rekonštrukcie prsníka. Stopka nesmie byť zaškrtená, pod ťahom, alebo zrotovaná, pretože hrozí ischémia až nekróza laloka. Medzi najpoužívanjšie stopkaté laloky v rekonštrukcii prsníka patrí **TRAM lalok** z *m. rectus abdominis* (transverse rectus abdominis musculocutaneous flap) a **LD lalok** z *m. latissimus dorsi*.

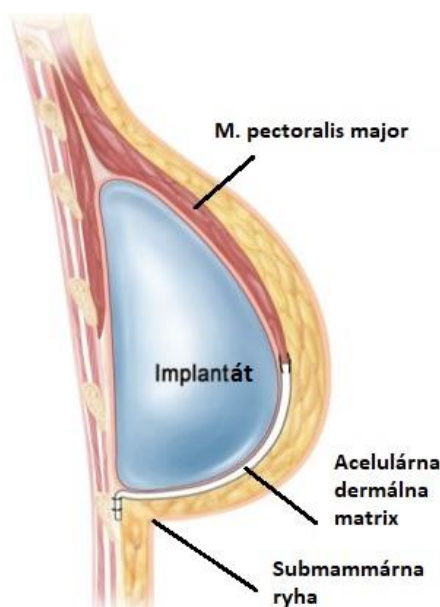
- **Stopkatý TRAM lalok** - ide o lalok, ktorý sa získava z podbruška. Jeho výhodou je, že umožňuje použitie veľkého objemu kože a tuku pre korekčnú operáciu. Lalok so svalovo-cievnu stopkou sa prevlečie cez podkožie a umiestni sa v mieste rekonštrukcie. Cievne zásobenie stopky je zabezpečené hornými epigastrickými cievami (*a. et v. epigastrica superior*). Nevýhodou tejto rekonštrukcie je oslabenie brušnej steny v mieste odberu laloka. Rizikové pacientky, hlavne silné fajčiarky a pacientky s obezitou nie sú vhodné na tento typ rekonštrukcie, pretože hrozí riziko ischémie svalovo-cievnej stopky.
- **LD lalok** - je spoľahlivý a bohato vaskularizovaný lalok. Jeho blízkosť k prednej hrudnej stene ho robí ideálnym pre poskytnutie potrebného svalového, tukového a kožného tkaniva na rekonštrukciu. Použitie svalu *latissimus dorsi* vytvára len zanedbateľný funkčný deficit. Lalok sa preniesie cez axilu na prednú hrudnú stenu. U žien s veľkými prsiami sa pod lalok môže vložiť implantát. Cievne zásobenie laloka poskytuje torakodorzálny zväzok (*a. et v. thoracodorsalis*). Najčastejšou komplikáciou pri použití LD laloka je vytvorenie serómu v mieste odberu tkaniva. Drén sa ponecháva často aj niekoľko týždňov.

## 22.2 Aloplastické rekonštrukcie

Použitie implantátov a kožných expandérov je najstaršia a zároveň najjednoduchšia metóda rekonštrukcie prsníkov. Ide o najčastejšie používanú techniku na celom svete. Je vhodná najmä pre okamžitú rekonštrukciu. Naopak, nie je vhodná pre pacientky s postradiačnými kožnými zmenami.

### 22.2.1 Implantáty

V súčasnosti sa používa piata generácia silikónových implantátov, ktoré obsahujú vysoko viskózný a tvarovo stabilný gél. Implantáty sú dostupné v dvoch základných tvaroch - okrúhly a anatomický tvar, ktoré sa líšia šírkou, výškou a profilom. Predpokladom použitia implantátu je adekvátny kožný obal, ktorý umožňuje jeho pokrytie. Zvyčajne je zavedený submuskulárne a oddeľuje mediálne úpony *m. pectoralis major* od rebier. Rekonštrukcia s použitím implantátov je vhodná u žien, ktoré nechcú lalokovú plastiku, resp. nemajú žiadne vhodné miesto na odber laloka. Okolo implantátu sa postupne vytvára väzivová **kapsula**. Pri infekcii alebo iných lokálnych komplikáciách môže dôjsť ku tzv. kapsulárnej kontraktúre až ruptúre implantátu s nutnosťou reoperácie (kapsulotómia, kapsulektómia, výmena, resp. odstránenie implantátu). Na zlepšenie kozmetického výsledku pri použití implantátov sa môže použiť aj špeciálna sieťka, tzv. **acelulárna dermálna matrix (ADM)** obsahujúca kolagén a komponenty medzibunkovej hmoty. Telo ich nerozpoznáva ako cudzie a nevytvára tak žiadnu imunitnú zápalovú odpoveď. ADM sa prišije ku dolnej hrane *m. pectoralis major* a ku svalom brušnej steny, čím vytvorí nosnú časť lôžka pre implantát, zníži riziko kapsulárnej kontrakcie a vytvára prirodzenú rekonštrukciu inframammárneho záhybu a konečných kontúr prsníka (Obr. 74). Zároveň zlepšuje toleranciu rádioterapie. Nevýhodou použitia ADM je jej vysoká cena, technická náročnosť výkonu, ako aj pooperačné komplikácie, nezriedka vyžadujúce reoperáciu.



Obr. 74 Použitie acelulárnej dermálnej matrix (sagitálny rez)

### 22.2.2 Tkanivové expandéry

Technika expanzie sa používa na vytvorenie dostatočného množstva kožného krytu pomocou postupnej expanzie kože, ktorá ostala po mastektómii. Po vytvorení dostatočného subkutánneho priestoru sú expandéry odstránené a rekonštrukcia je dokončená vložením implantátu. Medzi výhody tejto metódy patrí relatívne nízka náročnosť operácie, málo komplikácií, ako aj možnosť dodatočnej korekcie prsníka pri druhej operácii. Nevýhodou tejto metódy sú časté návštevy u lekára za účelom dopĺňania objemu expandéra použitím fyziologického roztoku, ako aj potreba ďalšej operácie. Medzi komplikácie patrí infekcia, kapsulárna kontraktúra a perforácia kože.

### 22.3 Rekonštrukcia pomocou tukového tkaniva

Pri rekonštrukcii pomocou tuku sa využíva špeciálne spracovaný vlastný tuk, ktorý sa získava liposukciou zo stehien, brucha, alebo zadku podľa objemu tukového tkaniva a rozhodnutia pacientky. Následne sa injekčne aplikuje do oblasti kde je potrebné doplniť objem. Medzi dve základné metódy rekonštrukcie s použitím tuku patrí **lipofiling** a **lipografting**. Aj keď sa tieto termíny často zamieňajú, existujú medzi nimi určité rozdiely. V praxi sa používajú na vymodelovanie celého prsníka, alebo len na úpravu časti už zrekonštruovaného prsníka pomocou implantátu alebo laloka. Tuk sa odoberá tenkými kanylami a po sedimentácii alebo odstredení je následne aplikovaný do požadovanej oblasti prsníka z malých vpichov, ktoré nezanechávajú jazvy. Celý výkon sa zvyčajne realizuje v lokálnej anestézii. V závislosti na veľkosti prsníka, ktorý pacientka požaduje, podstúpi niekoľko aplikácií tuku v priebehu 3-6 mesiacov.

- **Lipofiling** - odber tukových buniek sa realizuje veľkou striekačkou a vyšším podtlakom. Celková hmotnosť implantovaného tukového tkaniva je väčšia. Výživa a kyslík sa dostáva iba k povrchovo uloženým bunkám, ktoré majú najlepšie podmienky na prežitie. Hlbšie uložené tukové bunky majú nižší príjem kyslíka a živín, a preto časom odumierajú a vstrebávajú sa, čo má za následok pokles objemu prsníka. Preto sa zvyčajne aplikuje väčšie množstvo tuku, než je potrebné.
- **Lipografting** - odber sa realizuje malou striekačkou s nízkym podtlakom a s tenkou kanylou s malými otvormi, aby sa získali len malé tukové bunky. Aplikčná kanyla je na konci zaoblená, aby sa neporušili cievy a nervy. Tuk sa aplikuje po malých čiastočkách - partikulách. Tie spolu navzájom nesplývajú a sú úplne obklopené a od seba oddelené hostiteľským tkanivom. Keďže sú tukové čiastočky malé, výživa a kyslík sa dostávajú ku všetkým bunkám, čo výrazne zvyšuje šancu na prežitie a vhojenie transplantovaného tuku bez vstrebávania. Preto sa, na rozdiel od lipofilingu, nemusí aplikovať väčší objem tuku.

### 22.4 Rekonštrukcia bradavky

Cieľom rekonštrukcie areolomammilárneho komplexu je vytvorenie bradavky, ktorá bude mať adekvátny tvar, veľkosť, farbu, textúru a vhodné umiestnenie na prsníku. Na rekonštrukciu sa môžu použiť autológne tkanivá, ako aj protetické pomôcky. Zvyčajne sa realizuje 2-3 mesiace po rekonštrukcii prsníka.

Bežné rekonštrukčné postupy pozostávajú z použitia miestnych lalokov, štepov alebo ich kombinácie. Medzi najlepšie metódy rekonštrukcie bradavky patrí odber štepu z kontralaterálnej bradavky, resp. areoly. Pri nemožnosti odberu štepu z druhostranného prsníka sa bradavka vytvorí miestnym kožným lalôčikom a areola sa dotvorí tetovážou.

## 23 SLEDOVANIE PO LIEČBE - DISPENZARIZÁCIA

Napriek radikálnej chirurgickej liečbe a ukončenej onkologickej terapii pretrváva riziko recidívy malígneho ochorenia. Všetci pacienti sú preto dlhodobo sledovaní onkológom - **dispenzarizovaní** (angl. follow-up). Cieľom dispenzarizácie je včasná identifikácia recidívy ochorenia a následný terapeutický zásah. Dispenzárna starostlivosť je spravidla realizovaná prostredníctvom dispenzárných ambulancií pri onkologických oddeleniach, resp. klinikách. Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) vo svojich odporúčaní na sledovanie po onkologickej liečbe rozlišuje dve hlavné skupiny pacientok s karcinómom prsníka: pacientky s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu (tzv. early stage, štádium I- IIIA) a pacientky s karcinómom prsníka v pokročilom štádiu ochorenia (tzv. advanced breast cancer, štádium IIIB- IV).

Medzi základné vyšetrovacie metódy využívané pri dispenzarizácii pacientok s karcinómom prsníka patrí **anamnéza a fyzikálne vyšetrenie** (vrátane základného biochemického a hematologického laboratórneho vyšetrenia), **diagnostické zobrazovacie metódy** a **vyšetrovanie onkomarkerov**.

- **Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie:** Intenzita kontrol závisí od doby po ukončení liečby:
  - prvé dva roky každé 3-4 mesiace,
  - tretí až piaty rok každých 6 mesiacov,
  - od šiesteho roka raz ročne dlhodobo.
- **Diagnostické zobrazovacie metódy:** Mamografia je základná vyšetrovacia modalita pri sledovaní pacientok po operačnej a následnej onkologickej liečbe karcinómu prsníka. Podľa rozsahu operácie sa vykonáva kontrolná mamografia oboch prsníkov (prsník zachovávané operácie), zdravého prsníka a reziduálneho tkaniva (po parciálnej operácii), prípadne len jedného prsníka (po totálnej mastektómii). Mamografia sa v rámci dispenzarizácie realizuje raz ročne, prvé vyšetrenie je zvyčajne 6 mesiacov po ukončení adjuvantnej rádioterapie. U mladých pacientok, najmä pacientok s denznými prsníkmi a/alebo s genetickou predispozíciou, sa odporúča preferovať vyšetrenie magnetickou rezonanciou v rámci rádiologického sledovania. Ostatné zobrazovacie vyšetrenia ako je USG, CT, PET/CT a scintigrafia skeletu sa indikujú individuálne podľa potreby u konkrétnej pacientky.
- **Onkomarkery:** Onkomarkery sú biologické markery využívané v detekcii nádorového ochorenia, jeho relapsu alebo pri sledovaní jeho vývoja. Sú produkované priamo tumorom alebo k ich produkcii dochádza v dôsledku odpovede makroorganizmu na prítomnosť malígneho ochorenia. Pri karcinóme prsníka má význam sledovanie onkomarkerov **CA 15-3, CA 27-29 a CEA**:

**Karcinómový antigén 15-3 (CA 15-3)** - je to glykoproteín s molekulovou hmotnosťou 300 - 400 kDa a biologickým polčasom 7 dní. Predpokladá sa, že CA 15-3 sa zúčastňuje procesov bunkovej adhézie. Imunohistochemicky sa zisťuje najmä v tkanivách karcinómov mliečnej žľazy, ale aj u ovariálnych karcinómov, adenokarcinómov pľúc a endometria. Vysoké hladiny



CA 15-3 predoperačne sú spojené s nepriaznivou prognózou a majú vzťah k veľkosti nádoru. V rámci dispenzarizácie sa využíva na včasnú diagnózu relapsu alebo metastáz. Fyziologická hodnota je do 28 IU/ml. Mierne zvýšené hodnoty bývajú v tehotenstve a pri benígnych ochoreniach prsníka (mammárna dysplázia, fibroadenóm).

**Karcinómový antigén 27-29 (CA 27-29)** - je rozpustný glykoproteín, ktorý je nadmerne exprimovaný v nádoroch obsahujúcich žľazové bunky, vrátane karcinómu prsníka. Využíva sa na včasný záchyt recidívy karcinómu prsníka, kedy zvýšené hladiny onkomarkera sú prítomné aj niekoľko mesiacov pred klinickou manifestáciou recidívy. Fyziologická hodnota je do 38 IU/ml. Mierne zvýšené hodnoty sa vyskytujú aj pri benígnych ochoreniach prsníka, ovariálnych cystách a chorobách pečene.

**Karcinoembryonálny antigén (CEA)** - je to nemucinózny glykoproteín s molekulovou hmotnosťou 180-200 kDa a biologickým polčasom 14 dní. Hlavné využitie CEA je v oblasti kolorektálneho karcinómu. V oblasti karcinómu prsníka je hladina CEA zvýšená pri diseminácii metastáz a jej kolísanie sa využíva pri monitorovaní odpovede pacientov na paliatívnu liečbu. Fyziologická hodnota je do 4 ng/ml, u fajčiarov je normálna hodnota zvýšená až do 10 ng/ml.

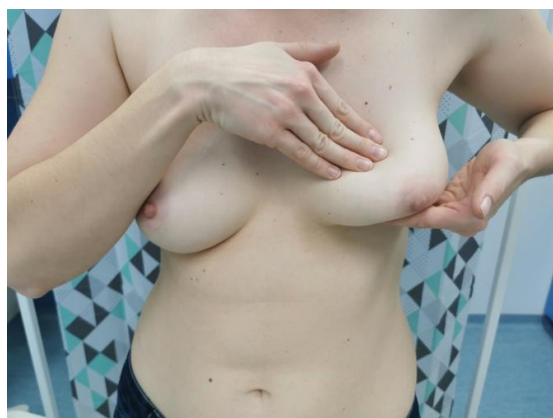
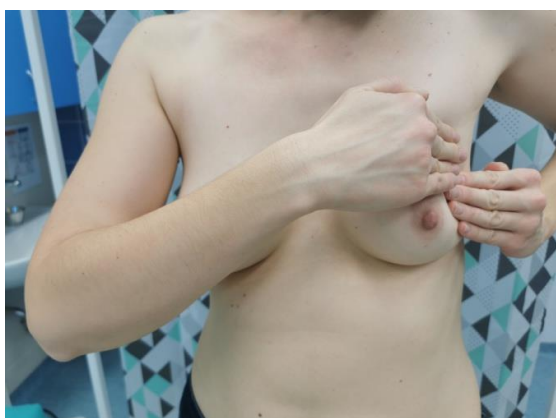
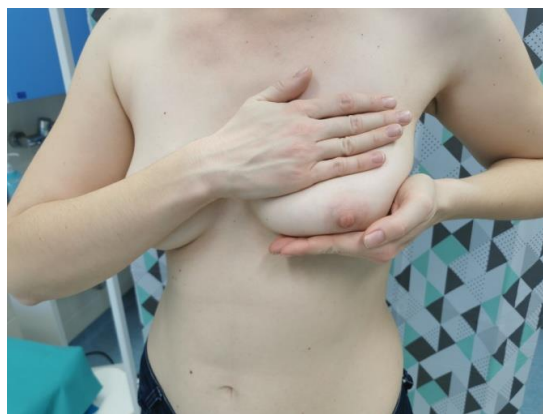
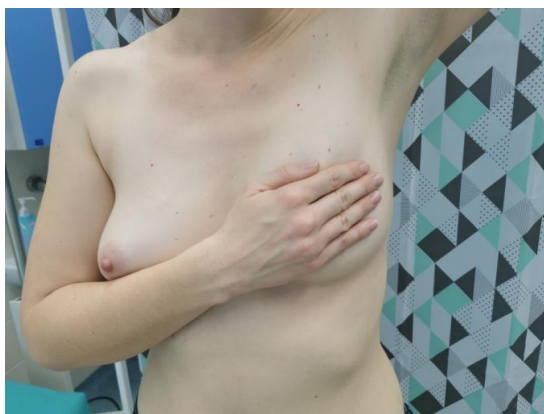
## 24 SAMOVYŠETROVANIE PRSNÍKOV A MAMMÁRNY SKRÍNING

Úspešnosť liečby nádorových ochorení ako aj prežívanie pacientov závisí od množstva faktorov. Medzi najvýznamnejšie patrí včasná diagnostika zhubného nádoru. Vďaka osвете, propagácii samovyšetovania prsníkov a rôznym skríningovým programom sa darí diagnostikovať karcinóm prsníka čoraz častejšie v skorých štádiách. Tieto metódy tvoria tzv. **sekundárnu prevenciu** karcinómu prsníka.

### 24.1 Samovyšetovanie prsníkov

Pravidelné samovyšetovanie prsníkov patrí ku základným metódam včasného záchytu ochorenia. Napriek edukácii si ho pravidelne vykonáva stále iba malé množstvo žien. Ide o nebolestivé, jednoduché, a pritom efektívne vyšetrenie, ktoré si realizuje sama žena v pohodlí domáceho prostredia. Aj napriek pravidelným lekárskeym vyšetreniam je možné zachytiť nádor, ktorý v čase vyšetrenia lekárom ešte nebol manifestný (lézia zistená medzi dvoma lekárskeymi prehliadkami, resp. dvoma skríningovými mamografiami) - tzv. **intervalový karcinóm**.

Samovyšetovanie by si mala dospelá žena realizovať každý mesiac, ideálne **3.-4. deň po skončení menštruácie**, kedy sú prsia mäkkšie a nebolestivé. Vyšetovanie je dobré realizovať po sprchovaní alebo po kúpeli, kedy sú pokožka aj prsia voľnejšie. Samovyšetovanie sa robí v stoji a ideálne pred zrkadlom. Najskôr si žena skontroluje pohľadom obe prsia a všíma si prípadné príznaky ochorenia (asymetria, vťahnutie kože alebo bradavky, zmeny farby kože, výtok z bradavky, lézie podobné ekzému a pod.). Následne si vyšetří bruškami prstov rúk jemnými krúživými pohybmi postupne obe prsia. Vyšetrenie má byť systematické, od periférie smerom k bradavke vo všetkých kvadrantoch. Okrem samotného prsníka je nutné vyšetriť aj axily a supraklavikulárne oblasti (Obr. 75). Pri zistení akéhokoľvek podozrivého nálezu je nutné vyhľadať špecialistu (gynekológa, mammárneho chirurga).



Obr. 75 Samovyšetovanie prsníkov: vyšetrenie všetkých kvadrantov oboch prsníkov, vrátane bradavky a axily

## 24.2 Mammárny skrining

Hlavnou metódou mammárneho skriningu je mamografické vyšetrenie zamerané na asymptomatické ženy. V Slovenskej republike upravuje náležitosti mammárneho skriningu **Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu prsníka metódou populačného skriningu - skriningová mamografia** (štandardný postup číslo 018), ktorý bol schválený ministrom zdravotníctva SR 15.5.2021. Na základe tohto dokumentu sa skriningové mamografické vyšetrenie uskutočňuje v **dvojročných intervaloch** u žien bez príznakov ochorenia vo vekovej kategórii **50-69 rokov**.

Na mamografický skrining sú indikované aj ženy bez príznakov ochorenia s pozitívnou rodinnou anamnézou karcinómu prsníka alebo s osobnou anamnézou potvrdennej genetickej mutácie, ktoré absolvujú pravidelné mamografické vyšetrenie 1x ročne. Kontraindikáciou je tehotenstvo.

Skriningové mamografické vyšetrenie sa vykonáva na základe pozývacieho listu od zdravotnej poisťovne, ktorá odporučí žene skriningové mamografické pracovisko podľa geografickej dostupnosti. Mamogram sa vyhodnocuje nezávisle dvoma lekármi a nález obsahuje vyjadrenie o prítomnosti či absencii známkov malignity, údaje o denzite (typ žľazy), záver a odporúčanie podľa hodnotiaceho systému BI-RADS. Popis **negatívneho** nálezu musí byť vyhotovený max. **do 3 pracovných dní**, v prípade nutnosti ďalších doplňujúcich vyšetrení rádiológ indikuje a uskutočňuje ďalšie nutné vyšetrenia (sonografiu prsníka a biopsiu) tak, aby bola účastníčka skriningu vyšetrená maximálne **do 14 pracovných dní**. V prípade **pozitívneho** nálezu zabezpečí rádiológ okamžité odoslanie pacientky na klinické konzílium alebo do špecializovanej mamologickej ambulancie.

## 25 REHABILITÁCIA A PSYCHOLOGICKÁ STAROSTLIVOSŤ

### 25.1 Rehabilitačná starostlivosť

Rehabilitáciu pacientok s karcinómom prsníka môžeme rozdeliť na **včasnú rehabilitáciu** po operácii prsníka a axily a na **rehabilitáciu zameranú na neskoré následky** chirurgickej a onkologickej liečby, hlavne na **lymfedém**.

Včasná pooperačná rehabilitácia začína od prvého pooperačného dňa pod vedením rehabilitačného pracovníka, neskôr môže žena po dostatočnej edukácii vykonávať cviky aj sama. Cvičenie je nutné opakovať 3-5 krát denne. Základom je pohybová terapia. Cieľom včasnej rehabilitácie je dosiahnutie správneho tonusu svalov pletenca hornej končatiny na operovanej strane, nebolestivý a neobmedzený pohyb v ramennom kĺbe, správne držanie tela (vyhýbanie sa antalgickému držaniu ramena), ako aj prevencia lymfedému. Základné cviky pooperačnej rehabilitácie sú na nasledujúcich obrázkoch (Obr. 76 A-H):

A) Cvičenie v sede. Ruka na operovanej strane je dlaňou hore, upažená. Pacientka sa snaží dotknúť ucha na druhej strane.



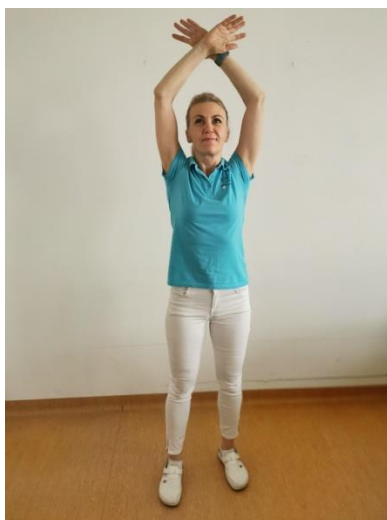
B) Cvičenie v stoji. Stoj rozkročný. Ruky sú spojené dlaňou a chrbtom ruky, mierne predpažené. Pacientka ich dvíha nad hlavu a následne ich umiestni za hlavu. Následne ich vráti do východzej polohy.



C) Cvičenie na zlepšenie jemnej motoriky. Pacientka sa postaví k stene, rukou sa dotýka steny v úrovni ramena. Postupne sa pohybuje prstami po stene a dvíha tak ruku až do úplného vzpaženia. Následne postupne zostupuje do východzej polohy.



D) Krúženie pažami. Stoj rozkročný, paže sú prekrížené pred telom. Pacientka krúži pažami v protismere tak, aby opísala imaginárny kruh. Strieda pomalé a rýchle pohyby.





E) Stoj rozkročný, horné končatiny predpažené. Pacientka švihom zapažuje a predpažuje horné končatiny až do úrovne ramien. Pri švihu mierne pokrčí kolená.



F) Stoj rozkročný, ruky spojené za hlavou. Pacientka tlačí lakťe dopredu a k sebe a následne ich vráti do východzej polohy.

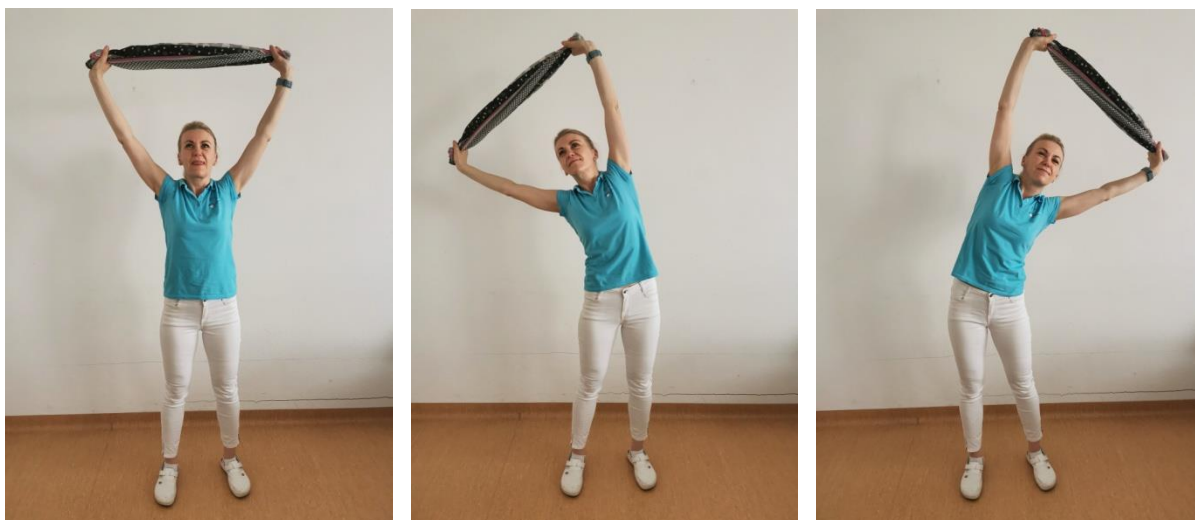




G) Stoj rozkročný, ruky upažené. Pacientka robí rukami zväčšujúce sa kruhy, následne ich opäť zmenšuje. Po ukončení krúženia ruky pripaží a nechá voľne visieť.



H) Cvičenie so šatkou. Pacientka drží nad hlavou šatku, ruky sú vzdialené 60-80 cm od seba. Ukláňa sa so vzpriamenými rukami na obe strany.



Obr. 76 Pohybová rehabilitácia po operácii prsníka. Jednotlivé cviky sa opakujú 6 krát. Cvičenie prebieha podľa tolerance pacientky

## 25.2 Lymfedém

Sekundárny lymfedém ipsilaterálnej hornej končatiny vzniká približne u 20-40% pacientok po exenterácii axilly a u malej časti pacientok po biopsii sentinelovej uzliny (cca 3%). Ide o nepríjemnú a limitujúcu komplikáciu radikálnej liečby karcinómu prsníka ako aj následnej rádioterapie. Pri poškodení lymfatických ciev dochádza ku narušeniu prietoku lymfy, čo vedie k akumulácii tekutiny, distenzii periférnych lymfatických ciev, dysfunkcii chlopní a refluxu. Výsledkom je opuch, ktorý vzniká

nahromadením tekutiny bohatej na bielkoviny, tuky, bunky, bunkovú drť a iné látky v interstíciu. Podľa štádia ochorenia sa môžu tieto nahromadené látky tlakom prsta (pitting) presúvať. Vzniká jamka, ktorá o pár sekúnd vymizne. V neskorom štádiu je koža nestlačiteľná (non pitting), tkanivová tekutina sa nedá posunúť. Po operácii prsníka sa lymfostáza vysktuje nie len v oblasti hornej končatiny, ale aj v oblasti operovaného prsníka a príľahlej časti hrudníka. Prejavuje sa zhrubnutím kože prsníka (tzv. pomarančová kôra).

Podľa rýchlosti vzniku rozoznávame akútne a chronický lymfedém. Akútne lymfedém je väčšinou sekundárny a vzniká ako reakcia na traumu, zápal, operáciu alebo rádioterapiu. Niekedy môže vzniknúť aj ako dekompenzácia primárneho lymfedému, napríklad v dôsledku traumy alebo inflamácie. Chronický lymfedém je charakterizovaný postupným nástupom.

### 25.2.1 Klasifikácia lymfedému

V odbornej literatúre sa môžeme stretnúť s viacerými klasifikáciami lymfedému, ktoré sa však líšia len minimálne. Na komplexné posúdenie lymfedému bola skupinou talianskych lekárov vypracovaná klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická klasifikácia lymfatického edému označovaná ako **CEAP – L**. Pre správnu indikáciu rehabilitácie je najdôležitejšia jej **klinická klasifikácia štádií lymfedému**, ktorá má 5 stupňov, označovaných C1-C5:

- **C 1** - žiadny edém (predklinické štádium)
- **C 2** - edém mizne počas nočného pokoja
- **C 3** - edém pretrváva aj po nočnom pokoji
- **C 4** - fibrotický edém
- **C 5** - elefantiáza so zmenami kože.

Podľa stupňa opuchu rozlišujeme lymfedém **ľahkého stupňa** (obvod paže zväčšený do 3 cm), **stredného stupňa** (nárast obvodu o 3-5 cm) a **ťažkého stupňa** (nárast o viac ako 5 cm) (Obr. 77).



Obr. 77 Lymfedém pravej hornej končatiny ťažkého stupňa po parciálnej mastektómii a exenterácii axily

### 25.2.2 Diagnostika lymfedému

Na rozdiel od primárneho lymfedému je diagnostika sekundárneho lymfedému jednoduchšia, pretože príčinne súvisí s operáciou v axile (exenterácia, resp. biopsia sentinelovej LU). Pri fyzikálnom vyšetrení nájdeme nebolestivý opuch hornej končatiny na operovanej strane. Koža často stráca ochlpenie a je bledšia. Typickým je tzv. **Stemmerovo znamenie**, t.j. nemožnosť vytvorenia kožnej riasy na dorze postihnutej ruky. Pri každom vyšetrení je nutné odmerať obvod postihnutej končatiny vo viacerých etážach (zápästie, predlaktie, rameno).

Na potvrdenie diagnózy, resp. na sledovanie úspešnosti rehabilitačnej liečby je možné použiť aj USG vyšetrenie, pri ktorom sa zisťuje hyperplázia podkožia, pri dlhšom trvaní sklerotizácia s určitým stupňom fibrotizácie. Meria sa hrúbka podkožia, typický je tvar „rybárskej siete“ s masívnymi ložiskami tekutiny, s veľkými okami. Ultrazvukové vyšetrenie slúži aj na oddiferencovanie lymfedému od venózneho trombozy. **Rádionuklidová scintigrafia** je metóda s najväčšou výpovednou hodnotou, ktorá poskytuje presné informácie o rozsahu poškodenia lymfatického systému a o transportnej kapacite lymfatického riečiska.

### 25.2.3 Liečba lymfedému

Sekundárny lymfedém je chronické ochorenie, ktorého úplné vyliečenie nie je možné. Liečba je symptomatická a efekt je len čiastočný. Liečebno-rehabilitačný proces je dlhodobý a má dva hlavné ciele: **redukciu lymfedému** a **stabilizáciu lymfedému**. Na dosiahnutie týchto cieľov sa využívajú rôzne metódy rehabilitácie, kompresívne návleky a lymfodrenáže (manuálne a prístrojové). Pri rehabilitácii lymfedému musí mať pacientka základné onkologické ochorenie v remisii.

- **Redukcia lymfedému:** manuálna lymfodrenáž 5x týždenne kombinovaná s prístrojovou lymfodrenážou (pneumatický návlak na hornú končatinu a hrudník). Po lymfodrenáži sa nakladá kompresívna bandáž. Kompresívny návlak nie je v tejto fáze vhodný, pretože sa mení obvod končatiny. Táto fáza liečby trvá zvyčajne dva týždne.
- **Stabilizácia lymfedému:** manuálna lymfodrenáž jedenkrát za dva týždne a nosenie kompresívneho návleku. Pacientka je poučená o autorehabilitácii, ktorú vykonáva doma. Postihnutú končatinu nesmie preťažovať.

## 25.3 Psychologická starostlivosť

Častou komplikáciou u pacientok s karcinómom prsníka je vznik depresívneho syndrómu a chronického únavového syndrómu. Karcinóm prsníka je ochorenie, ktoré má významné psychosociálne následky a výrazne zasahuje do pracovných možností pacientky, rodinných vzťahov a sexuality. Okrem strachu z onkologického ochorenia a jeho liečby (strata vlasov, nevoľnosť, vracanie, únava) sa pridáva aj strach zo zmeny alebo straty ženského symbolu, ktorým prsník nepochybne je. Estetický význam prsníka nemôže byť podceňovaný a kladený až na druhé miesto za onkologickú starostlivosť. Pacientke musí byť v prípade potreby poskytnutá psychologická podpora počas liečby, prípadne aj po jej ukončení. Konzultácie psychológa u nás však zatiaľ stále nie sú štandardnou súčasťou liečby onkologických pacientov, napriek tomu, že množstvo chorých takúto pomoc vyžaduje. Psychologická, resp. psychiatrická pomoc v indikovaných prípadoch pomáha pacientkám vyrovnať sa s diagnózou a zlepšuje ich spoluprácu s lekárom pri liečbe.

## ZÁVER A POĎAKOVANIE

Dynamicky sa rozvíjajúca doba kladie veľké nároky na neustále vzdelávanie a sledovanie nových trendov. V medicíne to platí dvojnásobne. Aj preto som sa rozhodol napísať učebné texty zamerané na najčastejší karcinóm v ženskej populácii, v liečbe ktorého sa uplatňujú stále nové postupy, čo prispieva ku zlepšovaniu prežívania pacientok s týmto ochorením, ako aj ku zvyšovaniu kvality ich života . Verím, že tieto učebné texty si nájdu svojich čitateľov, ako z radov študentov, tak aj z radov kolegov lekárov, a získané informácie prispejú k rozšíreniu vedomostí o ochoreniach prsníka a prispejú k ich úspešnej liečbe.

Napísanie tejto publikácie by nebolo možné bez pomoci a spolupráce mojich kolegov, priateľov ako aj rodiny. Zvlášť by som sa chcel poďakovať MUDr. Jurajovi Marcinekovi, PhD. z Ústavu patologickej anatómie UNM a JLF UK za poskytnuté fotografie histologických nálezov, ako aj za konzultácie pri ich interpretácii a popise a MUDr. Mariánovi Ďuroškovi z Onkologického centra UNM a JLF UK za konzultácie pri tvorení kapitoly o rádioterapii karcinómu prsníka.

## ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1	Skórovacia tabuľka Van Nuyského prognostického indexu
Tabuľka 2	Odporúčanie terapie DCIS na základe VNPI
Tabuľka 3	Počet mitóz na 10 zorných polí mikroskopu (HPF) podľa veľkosti zorného poľa
Tabuľka 4	Klinické štádium karcinómu prsníka určené na základe TNM klasifikácie
Tabuľka 5	Topografická klasifikácia karcinómu prsníka podľa MKCH
Tabuľka 6	Tabárová klasifikácia denzity žľazy
Tabuľka 7	BI-RADS kategórie hodnotenia mamografického nálezu

## ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1	Ebersov a Smithov chirurgický papyrus (3000-2500 p.n.l.)
Obrázok 2	Halstedove rytiny zobrazujúce radikálnu mastektómiu
Obrázok 3	William Halsted vykonávajúci radikálnu mastektómiu v John Hopkins Hospital, Baltimor, rok 1904
Obrázok 4	Mliečne lišty
Obrázok 5	Polythélia a polymastia
Obrázok 6	Anatómia prsnej žľazy
Obrázok 7	Arteriálne zásobenie prsníka
Obrázok 8	Anatomické štruktúry axily
Obrázok 9	Axilárne lymfatické uzliny
Obrázok 10	Klinická topografia prsníka
Obrázok 11	Terminálna duktálno-lobulárna jednotka
Obrázok 12	Idiopatická granulomatózna mastitída
Obrázok 13	Fibrocystická choroba (farbenie HE, zväčšenie 100x)
Obrázok 14	Sklerotizujúca adenóza (farbenie HE, zväčšenie 40x)
Obrázok 15	Cysta prsníka
Obrázok 16	Duktektázia (farbenie HE, zväčšenie 40x)
Obrázok 17	Tuková nekróza, (farbenie HE, zväčšenie 200x)
Obrázok 18	Gynekomastia ľavého prsníka (A); bilaterálna pseudogynekomastia (B)
Obrázok 19	Intraduktálny papilóm: A) sangvinolentná sekrécia z bradavky; B) histologický obraz (farbenie HE, zväčšenie 40x)
Obrázok 20	Fibroadenóm: A) extirpované FA; B) histologický obraz (farbenie HE, zväčšenie 40x)
Obrázok 21	Hamartóm prsníka s prevahou tukového tkaniva - adenolipóm
Obrázok 22	Mäkký fibróm ľavej bradavky
Obrázok 23	Benígny fyloidný nádor: A) zakreslený tumor na prsníku predoperačne; B) peroperačný nález; C) histologický obraz (farbenie HE, zväčšenie 100x)
Obrázok 24	Malígny fyloidný tumor: A) klinický nález; B) histologický nález (farbenie HE, zväčšenie



200x)

- Obrázok 25 Histologický obraz DCIS (farbenie HE, zväčšenie 40x)
- Obrázok 26 Mamografická snímka DCIS so zavedenými lokalizačnými vodičmi
- Obrázok 27 Pagetova choroba: A) klinický nález; B) stav po operácii - odstránenie centrálného segmentu
- Obrázok 28 Odhadovaná vekovo štandardizovaná celosvetová incidencia karcinómu prsníka v roku 2020
- Obrázok 29 Zmiešaný karcinóm prsníka (farbenie HE, zväčšenie 40x)
- Obrázok 30 Bližšie neurčený invazívny karcinóm NST (farbenie HE, zväčšenie 100x)
- Obrázok 31 Lobulárny invazívny karcinóm (farbenie HE, zväčšenie 200x)
- Obrázok 32 Tubulárny karcinóm (farbenie HE, zväčšenie 100x)
- Obrázok 33 Metaplastický karcinóm s chondroidnou metapláziou (farbenie HE, zväčšenie 100x)
- Obrázok 34 Karcinóm ľavého prsníka u mužov
- Obrázok 35 Inflamatórny karcinóm pravého prsníka
- Obrázok 36 Postradiačný angiosarkóm prsníka
- Obrázok 37 Fyzikálne vyšetrenie ľavého prsníka a axily
- Obrázok 38 Asymetria prsníkov podmienená tumorom v ľavom prsníku
- Obrázok 39 Pokročilý karcinóm prsníka: A) viacpočetné exulcerácie, vtiahnutie bradavky a deformácia ľavého prsníka; B) krvácajúci exulcerovaný karcinóm ľavého prsníka
- Obrázok 40 Lentikulárne metastázy v koži
- Obrázok 41 Inverzia bradavky pravého prsníka podmienená nádorom centrálného segmentu
- Obrázok 42 Paket lymfatických uzlín v ľavej axile (MTS postihnutie pri karcinóme prsníka)
- Obrázok 43 Exulcerácia metastatických lymfatických uzlín v ľavej axile
- Obrázok 44 Mamografické vyšetrenie v kraniokaudálnej projekcii
- Obrázok 45 Karcinóm pravého prsníka (denzné, nehomogénne, neostro ohraničené ložisko)
- Obrázok 46 Ultrasonografický nález karcinómu prsníka
- Obrázok 47 Typy kriviek (TIC) hodnotenia enhancemet
- Obrázok 48 Kontrastné MR vyšetrenie s patologickým sýtením v pravom prsníku (karcinóm)
- Obrázok 49 Aspirácia cysty pod USG kontrolou

Obrázok 50	Tkanivová (core-cut) biopsia: A) technika odberu s USG kontrolou; B) bioptické delo
Obrázok 51	Stereotaktická vákuová mamotómia: A) technika odberu; B) detail zavedenej odberovej ihly; C) odobraté bioptické vzorky
Obrázok 52	Crileho operácia ľavého prsníka
Obrázok 53	Predoperačné označenie polohy tumoru
Obrázok 54	Pektorálny blok pod USG kontrolou
Obrázok 55	Intradermálna sutúra periareolárnej rany po lumpectomii (rozhranie dolných kvadrantov) a rany v axile po biopsii sentinelovej LU
Obrázok 56	Punkcia pooperačného serómu po parciálnej mastektómii
Obrázok 57	Onkoplastické výkony podľa jednotlivých kvadrantov (pravý prsník) (upravené podľa R.V. Péreza)
Obrázok 58	Round-block operácia: A) predoperačné zakreslenie polohy tumoru a oblasti dekortikácie; B) dekortikovaná koža periareolárne, C) resekcia tumoru a sutúra kože, D) stav po zhojení
Obrázok 59	Vertikálna mammoplastika pravého prsníka
Obrázok 60	Atypická mastektómia pri lokálne pokročilom karcinóme prsníka
Obrázok 61	Predoperačné zakreslenie plánovanej incízie kože (priečna incízia)
Obrázok 62	Totálna mastektómia: A) pooperačný nález (šikmý rez) - intradermálna sutúra kože; B) resekát prsníka
Obrázok 63	Kompresívna bandáž hrudníka po pravostrannej mastektómii
Obrázok 64	Značenie sentinelovej LU farbením: A) lymfotropné farbivo patentná modrá V; B) technika aplikácie farbiva intradermálne periareolárne
Obrázok 65	Detekcia SLU použitím patentnej modrej: A) zafarbená aferentná lymfatická cieva; B) zafarbená sentinelová lymfatická uzlina (v peáne)
Obrázok 66	Detekcia sentinelovej LU s použitím gamasondy: A) detekčný systém Neoprobe s bluetooth pripojením gamasondy; B) peroperačné použitie gamasondy pri lokalizácii SLU počas mastektómie
Obrázok 67	Anatomické štruktúry axily
Obrázok 68	Tukové teleso axily s LU: A) samostatný preparát; B) en block preparát s amputátom prsníka
Obrázok 69	Axilárny web syndróm po exenterácii axily
Obrázok 70	Aplikačná miestnosť pre ambulantné podávanie chemoterapie

Obrázok 71	Lineárny urýchľovač
Obrázok 72	Kontúrovanie so zakreslením klinického cieľového objemu (CTV) a plánovaného cieľového objemu (PTV)
Obrázok 73	Akútna postradiačná reakcia (flegmóna kože) na pravom prsníku počas adjuvantnej RT
Obrázok 74	Použitie acelulárnej dermálnej matrix (sagitálny rez)
Obrázok 75	Samovyšetovanie prsníkov: vyšetrenie všetkých kvadrantov oboch prsníkov, vrátane bradavky a axily
Obrázok 76	Pohybová rehabilitácia po operácii prsníka
Obrázok 77	Lymfedém pravej hornej končatiny ťažkého stupňa po parciálnej mastektómii a exenterácii axily

## ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

ABRAHÁMOVÁ J. Adjuvantní hormonální léčba časného karcinomu prsu. *Onkologická péče* 2008; 12(2):6-10.

ALFASI A, BEN-AHARON I. Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 28;11(11):1669.

ALVES I, MARQUES JC. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: a retrospective analysis of 15 years' experience at an oncology center. *Radiol Bras*. 2018 Sep-Oct;51(5):281-286.

ANDROUTSOS G. William Halsted (1852-1922): one of America's greatest surgeons and the surgical treatment of breast cancer. *J BUON*. 2005 Jul-Sep;10(3):415-421.

ARLEN M, HIGINBOTHAM NL, HUVOS AG, et al. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. 1971 Nov;28(5):1087-1099.

AYDINER A, İGCI A, Soran A. (Eds.). (2016). *Breast Disease*. Cham (Switzerland): Springer International Publishing; 2016, p. 305.

BAHAROON S. Tuberculosis of the breast. *Ann Thorac Med*. 2008 Jul;3(3):110-114.

BAHL M. Management of High-Risk Breast Lesions. *Radiol Clin North Am*. 2021 Jan;59(1):29-40.

BARRIO AV, DOWNS-CANNER S, EDELWEISS M, et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1617-1624.

BASELGA J, CORTÉS J, KIM SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109-119.

BECKER HD, HOHENBERGER W, JUNGINGER T, SCHLAG PM. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada; 2005, s. 115-164.

BEDARD PL, CARDOSO F, PICCART-GEBHART MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009 Mar;14(1):55-66.

BLECH H, FRIEBE K, KRAUSE W. Inflammation of Montgomery glands. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(1):93-94.

BOHÁČ M. *Rekonštrukcia prsníka*. Bratislava: Univerzita Komenského; 2017, 80 s.

BOILEAU JF, POIRIER B, BASIK M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-264.

BOLAND GP, CHAN KC, KNOX WF, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg*. 2003 Apr;90(4):426-432.

BONNEFOI H, LITIÉRE S, PICCART M, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1128-1136.

BOUGHEY JC, SUMAN VJ, MITTENDORF EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-1461.

BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.

BRUNICARDI FC, ANDERSEN DK, BILLIAR TR, et al. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York (USA): McGraw-Hill, Health Pub. Division; 2005, p. 2000.

BRUNT AM, HAVILAND JS, SYDENHAM M, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3261-3272.

BÜCHLER T. Biologická léčba karcinomu prsu. *Onkologická péče* 2008; 12(2):10-12.

CAHAN WG, WOODARD HQ, HIGINBOTHAM NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. 1948 May;1(1):3-29.

CAMPEAU PM, FOULKES WD, TISCHKOWITZ MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*. 2008 Aug;124(1):31-42.

CARDOSO F, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1674.

CORDEIRO CN, GEMIGNANI ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J.* 2017 Mar;23(2):200-205.

COUFAL O. Možnost eliminace axilárních disekcí u pacientek s karcinomem prsu pomocí neoadjuvantní léčby [The possibility of eliminating axillary dissection in breast cancer patients using neoadjuvant treatment]. *Rozhl Chir.* 2016 Fall;95(11):381-385.

COUFAL O, FAIT V, a kol. Chirurgická léčba karcinomu prsu. Praha: Grada; 2011, 416 s.

COUFAL O, ZAPLETAL O, GABRIELOVÁ L, et al. Targeted axillary dissection and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy - a retrospective study. *Rozhl Chir.* 2018 Winter;97(12):551-557.

CUI Q, DAI L, LI J, et al. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020 May 29;18(1):112.

ČAPOV I, et. al. Chirurgie orgánových metastáz. Praha: Galén; 2008, 182 s.

ČERNÝ J, a kol. Špeciálna chirurgia 3: Chirurgia hrudníka. Martin: Osveta; 1996, s. 37-118.

DONKER M, VAN TIENHOVEN G, STRAVER ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1303-10.

DUBAR S, BOUKRID M, BOUQUET DE JOLINIERE J, et al. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg.* 2017 Oct 23;4:51.

DŽUPINA A. Lymfedém a možnosti jeho léčby. *Vask. med.*, 2020;12(1):30-40.

EARLY Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.

EARLY Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):27-39.

EBERL MM, FOX CH, EDGE SB, et al. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *J Am Board Fam Med.* 2006 Mar-Apr;19(2):161-4.

ELSTON CW, ELLIS IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.

EROGLU A, KARASOY D, KURT H, et al. National practice in antibiotic prophylaxis in breast cancer surgery. *J Clin Med Res*. 2014 Feb;6(1):30-5.

ESEN G, TUTAR B, URAS C, et al. Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy in the diagnosis and management of suspicious microcalcifications. *Diagn Interv Radiol*. 2016 Jul-Aug;22(4):326-333.

ETHIER JL, OCAÑA A, RODRÍGUEZ LA, et al. Outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:199-205.

EVERS BM, TOWNSEND CM. Atlas of general surgical techniques. Philadelphia (USA): Saunders Elsevier; 2010, p. 107-160.

FENTIMAN IS. Surgical options for male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Dec;172(3):539-544.

FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-1953.

FIALA L, COUFAL O, FAIT V, et al. Karcinom prsu u mužů-naše zkušenosti [Male breast cancer-our experience]. *Rozhl Chir*. 2010 Oct;89(10):612-8.

FORTNER RT, KATZKE V, KÜHN T, et al. Obesity and Breast Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:43-65.

GALIMBERTI V, COLE BF, VIALE G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1385-1393.

GARCÍA-ARANDA M, REDONDO M. Immunotherapy: A Challenge of Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*. 2019 Nov 20;11(12):1822.

GASBARRO V, MICHELINI S, ANTIGNANI PL, et al. The CEAP-L classification for lymphedemas of the limbs: the Italian experience. *Int Angiol*. 2009 Aug;28(4):315-24.

GATĚK J, DUDA M. Chirurgie karcinomu prsu - taktika a technika operací [Surgery of breast carcinoma - tactics and surgical technic]. *Rozhl Chir*. 2012 Mar;91(3):172-80.



GIULIANO AE. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. *Breast J.* 2020 Jan;26(1):17-21.

GOLDHIRSCH A, WOOD WC, COATES AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.

GOLDMAN R. History of breast cancer. Healthline; 2020. Dostupné na: <https://www.healthline.com/health/history-of-breast-cancer> [citované 6.1.2021].

GUCALP A, TRAINA TA, EISNER JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(1):37-48.

HAMMOND ME, HAYES DF, DOWSETT M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 1;28(16):2784-95. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28(21):3543.

HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, OSBORNE KC, editors. *Diseases of the breast.* 4th ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2009, p. 1174.

HASSAN O. What is the Nottingham combined histologic grade (modified Scarff-Bloom-Richardson grade) system for breast tumors?. Medscape. Updated: Mar 20, 2019. Dostupné na: <https://www.medscape.com/answers/1668113-181367/what-is-the-nottingham-combined-histologic-grade-modified-scarff-bloom-richardson-grade-system-for-breast-tumors> [citované 14.5.2021].

HEARLE N, SCHUMACHER V, MENKO FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006 May 15;12(10):3209-15.

HEROKOVÁ J. Chirurgická léčba karcinomu prsu. *Onkologická péče* 2008; 12(2):1-2.

HOUSSAMI N, TURNER RM, MORROW M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Sep;165(2):273-283.

INTERNATIONAL Agency for Research on Cancer WHO: Dostupné na: <https://gco.iarc.fr/today/home> [citované 31.5.2020]

KAJO K. Menej časté nádory prsníka z pohľadu patológa. *Onkológia (Bratisl.)*, 2020;15(1):36-43.

KAPELLER K, POSPÍŠILOVÁ V. Embryológia človeka. Martin: Osveta; 2001, s. 332-336.

KARABA M, BENCA J, LAUKOVÁ T, et al. Význam neoadjuvantnej liečby pacientov s včasným karcinómom prsníka z pohľadu chirurga. Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(2): 111–115.

KIM M, KIM HJ, CHUNG YR, et al. Microinvasive Carcinoma versus Ductal Carcinoma *In Situ*: A Comparison of Clinicopathological Features and Clinical Outcomes. J Breast Cancer. 2018 Jun;21(2):197-205.

KOH VCY, THIKE AA, NASIR NDM, et al. Size and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. Virchows Arch. 2018 Apr;472(4):615-621.

KOHN GE, RODRIGUEZ KM, HOTALING J, et al. The History of Estrogen Therapy. Sex Med Rev. 2019 Jul;7(3):416-421.

KOHÚTEK F, STRATENÁ M, ROSÍK A, et al. Sledovanie pacientov po onkologickej liečbe. Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 148–156.

KUCHENBAECKER KB, HOPPER JL, BARNES DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416.

KUEHN T, BAUERFEIND I, FEHM T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):609-618.

KUHL CK, SCHRADING S, STROBEL K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. J Clin Oncol. 2014 Aug 1;32(22):2304-10.

LAGIOS MD, SILVERSTEIN MJ. Ductal carcinoma in situ: recent history and areas of controversy. Breast J. 2015 Jan-Feb;21(1):21-6.

LAUKOVÁ T, BYSTRICKÁ N. Idiopatická granulomatózna mastitída. Onkológia (Bratisl.), 2018;13(6):420-424.

LEENSTRA BS, SCHAAP CCM, BESSEMS M, et al. Primary Actinomyces in the breast caused by *Actinomyces neuii*. A report of 2 cases. IDCases. 2017 Apr 1;8:70-72.

LI J, YEN C, LIAW D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science. 1997 Mar 28;275(5308):1943-1947.

MADDOX JC, EVANS HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. Cancer. 1981 Oct 15;48(8):1907-21.

MALHERBE K, FATIMA S. Fibrocystic Breast Disease. 2021 Jan 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—.

MALIK BH, KLOCK JC. Breast Cyst Fluid Analysis Correlations with Speed of Sound Using Transmission Ultrasound. Acad Radiol. 2019 Jan;26(1):76-85.

MANDAL A. History of breast cancer. Medical news, 2019. Dostupné na: <https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer.aspx> [citované 6.1.2021].

MARTIN AJ. Academy Papyrus to be Exhibited at the Metropolitan Museum of Art. The New York Academy of Medicine. Archived from the original on November 27, 2010 [citované 6.1.2021].

MASCIARI S, LARSSON N, SENZ J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. J Med Genet. 2007 Nov;44(11):726-31.

MECHL Z. Bisfosfonáty v léčbě kostních metastáz. Nové směrnice mezinárodního panelu expertů. Onkologická péče 2008; 12(2):16-18.

MULHOLLAND MW, LILLEMORE KD, DOHERTY GM, et al. Greenfield's surgery: scientific principles and practice. 4th ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2006, p. 2277.

MUŽLAYOVÁ P, COUFAL O, FABIAN P, et al. Phyllodes tumours - a retrospective review of 83 clinical cases. Rozhl Chir. 2019 Summer;98(9):362-369.

NAKHLIS F. How Do We Approach Benign Proliferative Lesions? Curr Oncol Rep. 2018 Mar 23;20(4):34.

NCCN Guidelines Invasive Breast Cancer. Version 3.2021.

NEORAL Č, BOHANES T, et al. Biopsie sentinelové uzliny. Praha: Galén; 2012, 142 s.

NG AK, TRAVIS LB. Radiation therapy and breast cancer risk. J Natl Compr Canc Netw. 2009 Nov;7(10):1121-8.

NOVOTNÝ J, VÍTEK P, KLEIBL Z, a kol. Onkologie v klinické praxi - 2. vydání. Praha: Mladá fronta; 2016, s. 338-378.

OKELLO J, KISEMBO H, BUGENZA S, et al. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. BMC Med Imaging. 2014 Dec 30;14:41.

ONDRUŠOVÁ M, MARDIAK J, PŠENKOVÁ M. Vybrané ukazovatele epidemiologie karcinómu prsníka na Slovensku. Onkológia (Bratisl.), 2015;10(4):210-213.

PAN S, LIU W, JIN K, et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy using Mammotome biopsy system for detection of breast cancer: results from two high volume hospitals. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Jan 15;7(1):239-246.

PAVLIŠTA D, a kol. *Neinvazivní karcinomy prsu*. Praha: Maxdorf; 2008, 184 s.

PENCO S, RIZZO S, BOZZINI AC, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Nov;195(5):1255-1260.

PEPPERCORN J, PEROU CM, CAREY LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest*. 2008 Feb;26(1):1-10.

PÉREZ RV. Incision patterns in breast oncoplastic surgery. Cantabria (Spain): Universidad de Cantabria; 2015, p. 25.

PEROU CM, SØRLIE T, EISEN MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.

PERRE CI, HOEFNAGEL CA, KROON BB, et al. Altered lymphatic drainage after lymphadenectomy or radiotherapy of the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 1996 Sep;83(9):1258.

PLESCA M, BORDEA C, EL HOUCHEIMI B, et al. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. 2016 Apr-Jun;9(2):183-6.

PODGRABINSKA S, SKOBE M. Role of lymphatic vasculature in regional and distant metastases. *Microvasc Res*. 2014 Sep;95:46-52.

POHLODEK K. *Základy mamológie*. Bratislava: Univerzita Komenského; 2014, 96 s.

RADHAKRISHNA S, AGARWAL S, PARIKH PM, et al. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian J Cancer*. 2018 Apr-Jun;7(2):69-71.

RAUOVÁ K, LEHOTSKÁ V, POLÁK Š. Radiálna jazva prsníka – úskalia diagnostiky. *Onkológia (Bratisl.)*, 2010; roč. 5 (1): 39–42.

RAYTER Z. *History of breast cancer therapy*. Cambridge University Press; 2003. Dostupné na: [assets.cambridge.org/97805214/96322/excerpt/9780521496322\\_excerpt.pdf](https://assets.cambridge.org/97805214/96322/excerpt/9780521496322_excerpt.pdf) [citované 6.1.2021].

RIIS M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Jun 23;56:95-107.

ROMBOUTS AJM, HUISING J, HUGEN N, et al. Assessment of Radiotherapy-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer Treatment in a Dutch Population-Based Study. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):267-269.

ROMERO P, BENHAMO V, DENIZIAUT G, et al. Medullary Breast Carcinoma, a Triple-Negative Breast Cancer Associated with BCLG Overexpression. *Am J Pathol.* 2018 Oct;188(10):2378-2391.

ROSA M, AGOSTO-ARROYO E. Core needle biopsy of benign, borderline and in-situ problematic lesions of the breast: Diagnosis, differential diagnosis and immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol.* 2019 Dec;43:151407.

SCHMAUSS D, MACHENS HG, Harder Y. Breast Reconstruction after Mastectomy. *Front Surg.* 2016 Jan 19;2:71.

SCIENTIFIC AMERICAN CUSTOM MEDIA. 137 years of cancer therapeutics. Dostupné na: <https://static.scientificamerican.com/sciam/assets/media/multimedia/msktimeline/index.html> [citované 6.1.2021].

SEO BF, JUNG SN. Fibroma of the nipple. *Breast J.* 2012 Sep;18(5):494-5.

SERLETTI JM. Breast reconstruction with the TRAM flap: pedicled and free. *J Surg Oncol.* 2006 Nov 1;94(6):532-7.

SHEN J, ELLENHORN J, QIAN D, et al. Skin-sparing mastectomy: a survey based approach to defining standard of care. *Am Surg.* 2008 Oct;74(10):902-905.

SILVERSTEIN MJ. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Controversial Issues. *Oncologist.* 1998;3(2):94-103.

SILVERSTEIN MJ, LAGIOS MD. Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) prognostic index. *Breast J.* 2015 Mar-Apr;21(2):127-32.

SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

STEWART FW, TREVES N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948 May;1(1):64-81.

SWAIN SM, BASELGA J, KIM SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.

ŠLAMPA P, a kol. Radiační onkologie v praxi. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2011, 319 s.

ŠTANDARDNÝ POSTUP na vykonávanie lekárskeho ožiarovania a na výkon prevencie - skriningová mamografia / Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu prsníka metódou populačného skriningu - skriningová mamografia. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Postupy-Prevencia> [citované 14.6.2021].

TAO Z, SHI A, LU C, et al. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys. 2015 Jun;72(2):333-8.

THOMAS M, PHILIP FA, MATHEW AP, et al. Intraoperative pectoral nerve block (Pec) for breast cancer surgery: A randomized controlled trial. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2018 Jul-Sep;34(3):318-323.

THOMPSON BUUM HA, KOEHLER L, TUTTLE TM. Venturing Out on a Limb: Axillary Web Syndrome. Am J Med. 2017 May;130(5):e209-e210.

TORRES KE, RAVI V, KIN K, et al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013 Apr;20(4):1267-74.

TSANG JYS, TSE GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol. 2020 Jan;27(1):27-35.

TUFANO AM, TEPLINSKY E, LANDRY CA. Updates in Neoadjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2021 Feb;21(1):1-9.

TURČAN I, TÓTH C, MIKLÁŠ P, et al. Chirurgické riešenie nehmatného karcinómu prsníka SNOLL metódou. Slov. chir., 2013; 10(2):56-58.

TURNBULL L, BROWN S, HARVEY I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet. 2010 Feb 13;375(9714):563-71.

TVRDÍK E. Ultrasonografia prsníkov. Prievidza: Lipoprint; 2020, 132 s.

VAN UDEN DJ, VAN LAARHOVEN HW, WESTENBERG AH, et al. Inflammatory breast cancer: an overview. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Feb;93(2):116-26.

VANĎÁSEK J. Radioterapie karcinomu prsu. Onkologická péče 2008; 12(2):3-6.

VASEI N, SHISHEGAR A, GHALKHANI F, et al. Fat necrosis in the Breast: A systematic review of clinical. *Lipids Health Dis.* 2019 Jun 11;18(1):139.

VASUDEVAN D, JAYALAKSHMY PS, KUMAR S, et al. Assessment of Pathological Response of Breast Carcinoma in Modified Radical Mastectomy Specimens after Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Breast Cancer.* 2015;2015:536145.

VERONESI U, CASCINELLI N, MARIANI L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.

VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546-53.

VERONESI U, SACCOZZI R, DEL VECCHIO M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981 Jul 2;305(1):6-11.

VREEMANN S, VAN ZELST JCM, SCHLOOZ-VRIES M, et al. The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast Cancer Res.* 2018 Aug 3;20(1):84.

VRTĚLOVÁ P, COUFAL O, FAIT V, et al. Lymfedém po operacích na spádových lymfatických uzlinách pro karcinom prsu [Lymphoedema Following Regional Lymph Node Surgery for Breast Cancer]. *Klin Onkol.* 2017 Winter;30(1):34-40.

WAPNIR IL, KHAN A. Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. *Oncology (Williston Park).* 2019 Jan 17;33(1):19-25.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2), p. 358.

WOJCINSKI S, STEFANIDOU N, HILLEMANN S, et al. The biology of malignant breast tumors has an impact on the presentation in ultrasound: an analysis of 315 cases. *BMC Womens Health.* 2013 Nov 19;13:47.

WOLFSWINKEL EM, LEMAIN V, WEATHERS WM, et al. Hyperplastic breast anomalies in the female adolescent breast. *Semin Plast Surg.* 2013 Feb;27(1):49-55.



YAM C, MANI SA, MOULDER SL. Targeting the Molecular Subtypes of Triple Negative Breast Cancer: Understanding the Diversity to Progress the Field. *Oncologist*. 2017 Sep;22(9):1086-1093.

YAMAUCHI H, WOODWARD WA, VALERO V, et al. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn. *Oncologist*. 2012;17(7):891-899.

YANG X, ZHU C, GU Y. The prognosis of breast cancer patients after mastectomy and immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 May 29;10(5):e0125655.

YAP J, CHUBA PJ, THOMAS R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1231-7.

YUCUMÁ D, BELTRÁN DFT, CORTÉS JCC, et al. Soft fibroma of the nipple: Clinical and histopathological characteristics. *Rev Senol Patol Mamar*. 2020; 34:60-61.

ZAHOOR S, HAJI A, BATTOO A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update. *J Breast Cancer*. 2017 Sep;20(3):217-227.

ZELEŇÁK K, ŠTEVÍK M, a kol. Atlas elementárnych rádiologických nálezov - I.diel. Turany: P+M, s.r.o.; 2017, 379 s.

ZEMANOVA M, MACHALEKOVA K, SANDOROVA M, et al. Clinical management of secondary angiosarcoma after breast conservation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Aug 23;19(1):37-46.

ZUIANI C, LONDERO V, BESTAGNO A, et al. Proliferative high-risk lesions of the breast: contribution and limits of US-guided core biopsy. *Radiol Med*. 2005 Nov-Dec;110(5-6):589-602.

ZURRIDA S, VERONESI U. Milestones in breast cancer treatment. *Breast J*. 2015 Jan-Feb;21(1):3-12.