

SMERNICE DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Založil in izdal:

Onkološki inštitut Ljubljana

Sestavili:

Ana Blatnik

Andraž Perhavec

Barbara Gazić

Barbara Vidergar – Kralj

Erika Matos

Ivica Ratoša

Janez Žgajnar

Kristijana Hertl

Marko Hočevnar

Mateja Krajc

Nikola Bešič

Simona Borštnar

Snežna Paulin Košir

Tanja Marinko

Ulrika Klopčič

Uredil

Janez Žgajnar

Tehnično uredil

Andraž Perhavec

Oblikovala

Amela Duratović

KAZALO

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH	7
SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost za raka dojk do 15%)	7
ZMERNNA OGROŽENOST¹ (ogroženost za raka dojk med 15-30%)	7
VISOKA OGROŽENOST¹	7
Nosilke mutacij na <i>BRCA1</i> ali <i>BRCA2</i> genu, velja za zdrave ženske in za bolnice z rakom dojk	7
Ogroženost za raka dojk nad 20%, mutacije prisotne na drugih genih	8
Ogroženost za raka dojk nad 30% na podlagi izračuna ogroženosti	9
PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE MUTACIJ NA <i>BRCA1</i> ALI <i>BRCA2</i>	9
NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULATNO ZA BOLEZNI DOJK NA OI ZA SIMPTOMATSKE ŽENSKE	10
SIMPTOMATSKE ŽENSKE – HITER PREGLED (v dveh tednih od napotitve)	10
SIMPTOMATSKE ŽENSKE – PREGLED, KI NI HITER (v dveh mesecih od napotitve)	10
NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULANTO ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE	11
Kriteriji za napotitev na svetovanje za dedni rak dojk	11
TNM KLASIFIKACIJA	13
PRIMARNI TUMOR (T)	13
REGIONALNE BEZGAVKE (N)	14
Klinična klasifikacija	14
Patološka klasifikacija	14
ODDALJENI ZASEVKI (M)	15
STADIJI GLEDE NA TNM	17
REDKE MALIGNE BOLEZNI DOJK	18
MB. PAGET	18
RAK DOJK PRI MOŠKEM	19
RAK DOJK PRI NOSEČNICAH	19
OKULTNI RAK DOJK	21
FILODNI TUMORJI	22
VNETNI RAK DOJK	23
	3

SLIKOVNE METODE	25
MAMOGRAFIJA	25
TOMOSINTEZA	25
KONTRASTNA MAMOGRAFIJA	26
ULTRAZVOK (UZ)	26
MAGNETNA REZONANCA (MRI).....	27
DUKTOGRAFIJA	27
KLASIFIKACIJA	28
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TIPLJIVIH LEZIJ DOJK	29
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK	31
Slikovna diagnostika pri netipljivih lezijah dojk (tumorski formaciji (TF), asimetrični zgostitvi (AZ), strukturni motnji (SM), mikrokalcinacijah (MK))	31
Slikanje odstranjenega tkiva	31
CITOPATOLOGIJA	35
ODVZEM VZORCA Z ABTI	35
Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo	35
Ravnanje s citopatološkim materialom	36
SPREMNI DOKUMENT	36
OSEBJE.....	36
DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA	37
HISTOPATOLOGIJA	38
MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA	38
HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA	40
NETIPNE LEZIJE DOJK	43
HISTOLOŠKA OPREDELITEV PO DIAGNOSTIČNIH KATEGORIJAH ZA BIOPSIJE Z DEBELO IGLO	43
PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI	45
OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH I in II.....	45
OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH III in IV	45
DODATNE PREISKAVE	46
KIRURGIJA RAKA DOJK	47
EKSCIZIJSKA BIOPSIJA TIPNEGA TUMORJA	47
EKSCIZIJA PRIZADETEGA VODA IN LOBULA DOJKE	47
EKSCIZIJA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK	47
OHRANITVENA OPERACIJA DOJKE	48
ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA	49

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOŽE	50
MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOLOBARJA IN BRADAVICE	50
REKONSTRUKCIJA DOJKE	51
ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK	52
BIOPSIJA PRVE BEZGAVKE (SENTINEL NODE).....	53
EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SNOLL.....	54
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK	56
HORMONSKO ZDRAVLJENJE	56
ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI).....	57
ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI	58
ALGORITMI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK	60
DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE.....	60
Napovedni dejavniki izida bolezni in odgovora na zdravljenje, ki jih upoštevamo pri izbiri dopolnilnega sistemskega zdravljenja	60
Podtipi raka dojke	61
Trojno negativen	61
HR- HER2+	62
HR+ HER2+	62
LUMINALNI A in/ali majhen obseg bolezni (pT1a, pT1b, N0)	62
INTERMEDIARNI in/ali srednji obseg bolezni (pT1c, pT2, N0 ali pN1 (1-3))	62
LUMINALNI B in/ali velik obseg bolezni (pT3 ali N2-3)	63
PREDOPERATIVNA (NEOAJUVANTNA) SISTEMSKA TERAPIJA	63
Neoadjuvantna KT	63
Neoadjuvantna HT	64
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI.....	64
Izbira sistemskega zdravljenja	64
ZDRAVLJENJE HR+/HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK	66
ZDRAVLJENJE HER2+/HR- METASTATSKEGA RAKA DOJK	67
ZDRAVLJENJE HER2 +/- HR+ METASTATSKEGA RAKA DOJK	68
ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRB)	69
Podporno zdravljenje zasevkov v kosteh: bisfosfonati in denosumab	70
Trajanje posameznega reda sistemskega zdravljenja	70
Sledenje bolnic z metastatskim rakom dojke	71
SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA	71
OBSEVANJE RAKA DOJK	73
NEINVAZIVNI RAK	73

INVAZIVNI RAK, stadij I in II	73
Po ohranitveni operaciji dojke	73
Po mastektomiji	74
OBSEVANJE PO REKONSTRUKCIJI DOJKE Z REŽNJEM ALI S SILIKONSKO PROTEZO	75
OBSEVANJE PO NEOADJUVANTNI KT ALI HT	75
LOKALNI RECIDIV	75
METASTATSKI RAK DOJK	76
NEINVAZIVNI RAK DOJK	77
DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)	77
LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS).....	77
NADZOR BOLNIC Z RAKOM DOJK	80

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH

SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost¹ za raka dojk do 15%)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- presejalna mamografija (brez kliničnega pregleda) na dve leti od 50. do 69. leta v programu DORA

ZMERNNA OGROŽENOST¹ (ogroženost za raka dojk med 15-30%)

- mesečno samopregledovanje dojk (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- od 40. do 50. leta klinični pregled dojk z mamografijo (po oceni radiologa tudi ultrazvočna (UZ) preiskava dojk) na 12 mesecev
- od 50. leta naprej mamografija preko programa DORA vsaki dve leti, vmes klinični pregled in mamografija v območnem CBD

VISOKA OGROŽENOST¹

Nosilke mutacij na *BRCA1* ali *BRCA2* genu, velja za zdrave ženske in za bolnice z rakom dojk

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- redni polletni klinični pregled dojk (prvi pregled v 25. letu)

¹ Določitev kategorije ogroženosti (populacijska, zmerna in visoka) in programa individualiziranega spremljanja se v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje opravi na podlagi natančne in preverjene družinske anamneze, s pomočjo matematičnih modelov (izračuni ogroženosti) in po obravnavi na konziliju multidisciplinarnega tima onkološkega genetskega svetovanja. Priporočljivi programi za izračune ogroženosti: S-IBIS, BOADICEA.

➤ **RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJK**

- od 25 – 29 let: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa), oziroma individualizirano glede na družinsko drevo, npr. če je bil rak dojk v družini diagnosticiran pred 30. letom, je glede na sklep multidisciplinarnega konzilija Ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje (konzilij) možno s pregledi pričeti pred 25. letom
- od 30 – 75 let: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa in letno MRI dojk s kontrastom (UZ po priporočilu radiologa po mamografiji ali MRI)
- nad 75 let: individualizirano, glede na mnenje konzilija

➤ **PROFILAKTIČNE OPERACIJE**

- možnost preventivne mastektomije z ali brez rekonstrukcije (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju, poseg opravljen med 35. in 40. letom, oziroma glede na družinsko drevo in tip mutacije (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)

➤ **DRUGO**

- priporočen polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom (priporočilo ni podprto z dokazi)
- priporočeno polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.-10. dan menstruacijskega ciklusa), s pričetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)

Ogroženost za raka dojk nad 20%, mutacije prisotne na drugih genih¹

- spremljanje individualizirano in določeno na konziliju glede na prisotnost genetske okvare, vrsto najdene okvare in družinsko obremenitev z rakavimi boleznimi. Program spremljanja lahko v nekaterih primerih poleg priporočil glede spremljanja za dojke

¹ Seznam genov, ki so po podatkih iz literature, poleg genov *BRCA1* in *BRCA2*, povezani z zmerno ali visoko ogroženostjo za raka dojk: *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* in *TP53*

vsebuje tudi preventivne ukrepe, namenjene zgodnjemu odkrivanju drugih rakavih bolezni

Ogroženost za raka dojka nad 30% na podlagi izračuna ogroženosti

- mesečno samopregledovanje dojka od 18. leta starosti dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- redni polletni klinični pregled dojka (kdaj opraviti prvi pregled pri posameznici presodimo ob upoštevanju individualnega izračuna ogroženosti in glede na starost ob diagnozi raka dojka pri zbolelih sorodnicah)
- **RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJKA**
 - od 25 – 29 let: letni pregled dojka z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa), oziroma individualizirano glede na družinsko drevo, npr. če je bil rak dojka v družini diagnosticiran pred 30. letom je glede na sklep konzilija možno s pregledi pričeti pred 25. letom
 - od 30 – 75 let: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa in letno MRI dojka s kontrastom (UZ po priporočilu radiologa po mamografiji ali MRI)
 - nad 75 let: individualizirano, glede na mnenje konzilija

PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE MUTACIJ NA *BRCA1* ALI *BRCA2*

- samopregledovanje dojka s pričetkom pri 35. letih
- letni klinični pregled dojka, prvi pregled pri 35. letih
- po 45. letu za nosilce *BRCA2* mutacije (*BRCA1* nosilci se spremljajo glede na mnenje konzilija oz. klinika, ki jih obravnava):
 - merjenje PSA enkrat letno (po predhodnih navodilih: preiskovanec se vzdrži ejakulacije (spolnih odnosov) 24 ur pred odvzemom vzorca krvi; če je imel preiskovanec v roku 6 tednov predhodno vnetje prostate ali rektalni pregled, se ponudi nov datum)
 - PSA nad 3 ng/ml - napotitev k urologu

NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULATNO ZA BOLEZNI DOJK NA OI ZA SIMPTOMATSKE ŽENSKE

Vse ženske s sumom na raka dojk morajo biti čim hitreje napotene v Center za bolezni dojk. Nujnega pregleda se ne opravlja pri ženskah z znaki in simptomi, ki niso značilni za raka dojk in so največkrat povezani z benignimi spremembami v dojkah.

SIMPTOMATSKE ŽENSKE – HITER PREGLED (v dveh tednih od napotitve)

- ženske, ki zatipajo zatrdlino v dojki ali pazduhi
- ženske, ki imajo simptome in znake, sumljive za raka dojk:
 - razjede na dojkah
 - deformirana/vdrta koža ali bradavica
 - ekcem bradavice
 - izcedek iz ene bradavice, ki pušča sledi na obleki

SIMPTOMATSKE ŽENSKE – PREGLED, KI NI HITER (v dveh mesecih od napotitve)

- ženske, ki imajo:
 - asimetrično vozličavost, ki vztraja tudi po menstruaciji
 - absces
 - ponavljajočo se cisto (že verificirano)
 - vztrajajočo bolečino v dojkah
 - obojestranski spontan izcedek iz bradavice, ki pušča sledi na obleki

NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULANTO ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

V Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje lahko osebo napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki jo trenutno obravnava. Napotni zdravnik mora jasno navesti razlog napotitve in to obrazložiti z vsaj enim od naštetih kriterijev.

Na genetski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja).

Kriteriji za napotitev na svetovanje za dedni rak dojke

- **Bolnik z rakom¹**
 - bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
 - znana mutacija v družini,
 - rak dojke pred 45. letom,
 - trojno negativni (TN) rak dojke pred 60. letom,
 - dva primarna raka dojke (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
 - rak dojke in jajčnikov pri isti osebi,
 - rak jajčnikov (predvsem, če gre histološko za serozni karcinom visoke stopnje malignosti),
 - moški z rakom dojke,
 - rak dojke pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena sorodnica z rakom dojke in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojke v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).

- **Zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo**
 - znana mutacija v družini,
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 45. letom,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke,
 - sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojke (vsaj ena diagnoza raka dojke postavljena pred 50. letom),
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke stopnje malignosti),

¹ Besede bolnik, posameznik, preiskovanec ipd. v besedilu praviloma pomenijo obolelo ali preiskovano osebo ne glede na spol.

- dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali z rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojke postavljena pred 50. letom),
 - tri (ali več) sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.
- **Osebna ali družinska anamneza** v nadaljevanju naštetih obolenj po isti krvni veji (načeloma vsaj trije primeri v družini, odvisno od diagnoze), sploh če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom): rak trebušne slinavke, rak prostate, melanom, sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomski polipi prebavnega trakta.

TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija bolezni uporabljamo TNM klasifikacijo (7. revizija, 2010).

Pri uporabi TNM klasifikacije upoštevamo naslednja pravila:

- klasifikacija velja samo za karcinome
- nujna je histološka diagnoza bolezni
- pri sočasnem multifokalnem ali multicentričnem karcinomu bolezen klasificiramo po največjem tumorju (T)
- sočasni obojestranski karcinom klasificiramo ločeno

PRIMARNI TUMOR (T)

TX Velikosti primarnega tumorja ni možno oceniti

T0 Tumor ni najden

Tis Karcinom in situ

DCIS: duktalni karcinom in situ

LCIS: lobularni karcinom in situ

Mb. Paget bradavice (brez spodaj ležečega invazivnega karcinoma)¹

T1 ≤ 20 mm

T1mi: ≤ 1 mm

T1a: > 1 mm in ≤ 5 mm

T1b: > 5 mm in ≤ 10 mm

T1c: > 10 mm in ≤ 20 mm

T2 > 20 mm in ≤ 50 mm

T3 > 50 mm

T4 Tumor vrašča v steno prsnega koša (a) ali v kožo dojke (b) ne glede na velikost tumorja (razjede ali kožni zasevki, omejeni na isto dojko)

T4a: tumor pritrjen na steno prsnega koša

T4b: rdečina in edem kože (peau d'orange), razjede ali zasevki v koži, omejeni na isto dojko

T4c: T4a + T4b

¹ če je ob Mb. Paget bradavice prisoten tudi invazivni karcinom, ga klasificiramo glede na obseg invazivne komponente

T4d: vnetni karcinom¹

Patološka klasifikacija primarnega tumorja ustreza klinični klasifikaciji.

REGIONALNE BEZGAVKE (N)

Klinična klasifikacija

- NX** N ni možno oceniti (npr. bezgavke predhodno odstranjene)
- NO** Brez zasevkov v bezgavkah
- N1** Zasevki v premičnih istostranskih pazdušnih bezgavkah
- N2** Zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah, ki so zraščene med seboj ali z okolico (a) ali zasevki v bezgavkah ob istostranski a.mamarii interni, če ob tem pazdušne bezgavke niso prizadete (b)
- N2a:** Zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah, ki so zraščene med seboj ali z okolico
- N2b:** Zasevki v bezgavkah ob istostranski a.mamarii interni, če ob tem pazdušne bezgavke niso prizadete
- N3** Zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah (nivo III) z ali brez zasevkov v istostranskih pazdušnih bezgavkah (a) ali zasevki v istostranskih bezgavkah ob a.mamarii interni, če so ob tem prisotni zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah (b) ali zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah z ali brez prizadetosti pazdušnih bezgavk ali bezgavk ob a. mamarii interni (c)
- N3a:** Zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah
- N3b:** Zasevki v istostranskih bezgavkah ob a.mamarii interni, če so ob tem prisotni zasevki v istostranskih pazdušnih bezgavkah
- N3c:** Zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah

Patološka klasifikacija

- pNX** Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti (npr. predhodno odstranjene ali neodstranjene)
- pNO** Regionalne bezgavke brez zasevkov²

¹ rdečina in edem kože (peau d'orange) obsega > 1/3 kože dojke; diagnoza je klinična, ob histološko potrjenem invazivnem karcinomu; prisotnost tumorskih celic v limfatičnih žilah dermisa je pogosta, vendar za diagnozo vnetnega karcinoma ni nujna

² Izolirane tumorske celice (ITC; skupki celic enaki ali manjši od 0,2 mm v najdaljšem premeru ali skupek manj kot 200 celic v enem prerezu) so klasificirane kot pNO

- pN1** Mikrozasevki ali zasevki v 1-3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in/ali v bezgavkah ob a. mamarii interni; zasevki so bili klinično okulturni in ugotovljeni z biopsijo prve bezgavke
- pN1mi:** Mikrozasevki (večji od 0,2 mm (in/ali skupek več kot 200 celic) in manjši ali enaki od 2 mm)
 - pN1a:** Zasevki v 1-3 pazdušnih bezgavkah, vsaj en zasevek večji od 2 mm
 - pN1b:** Zasevki v bezgavkah ob a. mamarii interni
 - pN1c:** Zasevki v 1-3 pazdušnih bezgavkah in v bezgavkah ob a. mamarii interni
- pN2** Zasevki v 4-9 istostranskih pazdušnih bezgavkah ali klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob neprizadetih istostranskih pazdušnih bezgavkah
- pN2a:** zasevki v 4-9 istostranskih pazdušnih bezgavkah, od tega vsaj en večji od 2 mm
 - pN2b:** klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob neprizadetih istostranskih pazdušnih bezgavkah
- pN3** Zasevki v 10 ali več istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah (a) ali klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob zasevkih v istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v več kot 3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in klinično okulturni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah (b) ali zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah (c)
- pN3a:** Zasevki v 10 ali več istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v istostranskih infraklavikularnih bezgavkah
 - pN3b:** Klinično očitni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah ob zasevkih v istostranskih pazdušnih bezgavkah ali zasevki v več kot 3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in klinično okulturni zasevki v istostranskih parasternalnih bezgavkah
 - pN3c:** Zasevki v istostranskih supraklavikularnih bezgavkah

ODDALJENI ZASEVKI (M)

- MX** Oddaljeni zasevki niso opredeljeni
- M0** Brez oddaljenih zasevkov
- M1** Prisotni oddaljeni zasevki¹

¹ patološki TNM loči še cM0(i+): klinično in radiografsko ni znakov za oddaljene zasevke, vendar so molekularno ali mikroskopsko odkrite tumorske celice v cirkulaciji, kostnem mozgu ali drugih tkivih (razen regionalnih bezgavkah), pri čemer skupek celic ni večji od 0,2 mm

Predpona »γ«: označuje obseg bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju
Predpona »γс«: označuje klinično in radiografsko oceno obsega bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju
Predpona »γр«: označuje patološko oceno obsega bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju

STADIJI GLEDE NA TNM

STADIJ	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 ¹	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ¹	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ²	M0
	T1	N1 ²	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ¹	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	katerikoli T	N3	M0
IV	katerikoli T	katerikoli N	M1

¹ vključno s T1mi

² T0 in T1 z mikrozasevki v pazdušnih bezgavkah (N1mi) so stadij IB

REDKE MALIGNE BOLEZNI DOJK

MB. PAGET

- **Definicija**
 - neoplazma bradavice in/ali areole¹
- **Klinična slika**
 - enostransko ekcematoidno prizadeta bradavica in areola s krvavitvijo, ulceracijo, srbenjem
 - pogosto serozen ali serohemoragičen izcedek iz bradavice
 - pogosto sočasno tipen tumor
- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status
 - obojestranska mamografija (glede na izvid mamografije dodatne slikovne preiskave)
 - skarifikat ali kirurška biopsija najbolj spremenjenega dela areole in/ali bradavice
 - tanko- ali debeloigelnna biopsija sumljivih tumorjev, odkritih s slikovno diagnostiko
 - citološka preiskava izcedka
- **Zdravljenje**
 - **brez pridruženega invazivnega raka (Mb. Paget z ali brez DCIS)**
 - kirurgija
 - resekcija centralnega kvadranta (v zdravo)
 - mastektomija z biopsijo prve bezgavke
 - obsevanje
 - v primeru ohranitvene operacije
 - sistemska terapija
 - ev. tamoksifen (pre in pomenopavzalne) ali zaviralec aromataze (postmenopavzalne) 5 let
 - **s pridruženim invazivnim rakom**
 - zdravljenje glede na stadij bolezni (glej ustrezna poglavja)

¹ v 80-90% je pridružen rak (invazivni ali neinvazivni) drugje v dojki

RAK DOJK PRI MOŠKEM

Klinična slika, diagnostika in zamejitev bolezní so enaki kot pri raku dojk žensk.

➤ Zdravljenje

- **Kirurgija**
 - modificirana radikalna mastektomija (s citološko dokazaními zasevki v pazdušnih bezgavkah)
 - mastektomija in biopsija prve bezgavke (pri klinično N0)
- **Radioterapija**
 - enako kot pri raku dojk pri ženskah
- **Sistemsko zdravljenje**
 - odločitev o kemoterapiji in anti-HER2 terapiji enako kot pri raku dojk pri ženskah
 - dopolnilna hormonska terapija s tamoksifenom 5 let pri hormonsko odvisnih rakih

➤ Preventiva

- moškím z rakom dojk priporočamo genetsko svetovanje

RAK DOJK PRI NOSEČNICAH

➤ Klinična slika

- v povprečju večji tumorji
- pogosteje prizadete pazdušne bezgavke
- pogosteje hormonsko negativni in HER2 pozitivni

➤ Diagnostika

- anamneza in klinični status
- obojestranska mamografija, ki jo opravimo z zaščitnimi ščiti
- ultrazvok dojk
- tanko- ali debeloigelna (priporočljivo) biopsija
- MRI dojk se v nosečnosti zaradi uporabe intravenskega kontrasta odsvetuje
- preiskave za zamejitev bolezní¹

¹ RTG pc opravimo s primerno zaščito, scintigrafija skeleta je kontraindicirana, namesto nje lahko opravimo MRI torakalne in lumbalne hrbtenice brez kontrasta; rezultati zamejitvenih preiskav lahko pomembno vplivajo na odločitev o prekinitvi nosečnosti

- pregled pri ginekologu (svetovanje glede morebitne prekinitve nosečnosti, ocena datuma poroda, ki pomembno vpliva na načrtovanje zdravljenja)

➤ Zdravljenje

- zdravljenje raka dojke pri nosečnicah je podobno kot pri drugih ženskah, razlikuje pa se izbira sistemske terapije in čas pričetka posameznega zdravljenja:
 - kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti, v drugem in tretjem trimesečju so sheme, ki temeljijo na doksorubicinu, ciklofosfamidu in fluorouracilu, varne¹
 - anti-HER2 terapija, taksani, hormonska terapija in obsevanje so kontraindicirani tekom celotne nosečnosti
- **prvo trimesečje**
 - razmislek o prekinitvi nosečnosti
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi)
 - adjuvantna kemoterapija v drugem trimesečju
 - adjuvantno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti
- **drugo trimesečje in začetek tretjega trimesečja**
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija ali ohranitvena operacija dojke z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi)
 - adjuvantna ali neoadjuvantna kemoterapija
 - adjuvantno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti
- **pozno tretje trimesečje**
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija ali ohranitvena operacija dojke z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi)
 - adjuvantna kemoterapija³

¹ ondansetron, lorazepam in deksametazon lahko uporabljamo v sklopu antiemetične terapije

² uporaba modrila je v času nosečnosti kontraindicirana

³ ne po 35. tednu nosečnosti ali znotraj 3 tednov od načrtovanega poroda

→ adjuvantno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti

➤ Preventiva

- nosečnicam z rakom dojk pod 45. letom starosti priporočimo genetsko svetovanje

OKULTNI RAK DOJK

➤ Klinična slika

- klinično prizadete pazdušne bezgavke brez sumljivih kliničnih znamenj v dojkah

➤ Diagnostika

- anamneza in klinični status
- laboratorijske preiskave (hemogram, jetrni testi, tumorski marker)
- tanko- ali debeloigelna biopsija pazdušnih bezgavk
- obojestranska mamografija ± ultrazvok in MRI dojk
- preiskave za zamejitev bolezni (CT vratu, prsnega koša in trebuha) in za izključitev drugih rakov, ki lahko zasevajo v pazdušne bezgavke (v primeru nekonkluzivne morfološke diagnoze in normalnih izvidov slikovnih preiskav dojk)

➤ Zdravljenje

- bolnice, ki jim s slikovno diagnostiko dojk v kombinaciji z debeloigelno biopsijo dokažemo rak dojk zdravimo glede na stadij bolezni
- **T0 N1 M0**
 - modificirana radikalna mastektomija ali odstranitev pazdušnih bezgavk z obsevanjem dojke z ali brez regionalnih bezgavk
 - adjuvantno sistemsko zdravljenje glede na histološki izvid
- **T0 N2-3 M0**
 - neoadjuvantna kemoterapija, ostala sistemska terapija glede na histološki izvid
 - modificirana radikalna mastektomija
 - obsevanje prsne stene in periklavikularnih bezgavk

FILODNI TUMORJI

- **Definicija**
 - redki tumorji dojč sestavljeni iz stromalnih in epitelijskih elementov
- **Klinična slika**
 - multinodularen, neboleč, pogosto velik in hitro rastoč tumor
 - lahko so benigni, mejno maligni ali maligni
 - vrh incidence je pri 40. letih (kasneje kot pri fibroadenomih in prej kot pri invazivnem duktalnem in lobularnem raku)
 - osebe z Li-Fraumeni sindromom so bolj ogrožene za nastanek filodnih tumorjev
 - bolezen se najpogosteje ponovi lokalno, najpogostejše mesto oddaljenih zasevkov so pljuča
- **Diagnostika¹**
 - anamneza in klinični status
 - mamografija pri ženskah nad 35 let
 - ultrazvok dojč glede na mnenje radiologa oz. pri ženskah pod 35. letom starosti
 - tanko- ali debeloigelna biopsija
- **Zdravljenje**
 - **zdravljenje lokalne bolezni**
 - kirurško
 - v primeru, da je diagnoza filodnega tumorja znana pred operacijo, napravimo široko ekscizijo (varnostni rob 1 cm)
 - v primeru, da je predoperativna diagnoza fibroadenom² ali je predoperativna diagnoza nekonkluzivna, opravimo ekscizijsko biopsijo in nato reekscizijo glede na histološki izvid
 - glede pooperativnega obsevanja po ohranitveni operaciji v primeru mejno malignega ali malignega tumorja se odločamo individualno
 - **zdravljenje lokalnega recidiva brez sistemske ponovitve**
 - kirurško
 - široka reekscizija
 - adjuvantno obsevanje v izbranih primerih

¹ predoperativne preiskave pogosto govorijo za fibroadenom, zato diagnozo pogosto dobimo šele po operaciji

² za operacijo fibroadenoma se odločimo, če je tumor velik in/ali hitro raste

- **zdravljenje sistemske ponovitve z ali brez lokalnega recidiva**
 - glej smernice za zdravljenje sarkomov

VNETNI RAK DOJK

➤ Klinična slika

- diagnoza vnetnega raka dojk je klinična: eritem in edem (peau d'orange) vsaj tretjine kože dojke pri bolnici z invazivnim rakom dojk
- diferencialno diagnostično prideta v poštev celulitis dojke ali mastitis
- histološko večkrat najdemo tumorske celice v limfnih žilah kože, ki pa niso niti potreben niti zadosten pogoj za diagnozo vnetnega raka dojk (diagnoza je klinična!)
- agresivna oblika raka dojk s slabšo prognozo, ki jo uvrščamo v stadij IIIB ali IIIC (glede na prizadetost pazdušnih bezgavk) ali stadij IV (v primeru oddaljenih zasevkov)
- pogosteje hormonsko negativen in HER2 pozitiven rak
- pogosteje se pojavlja pri mlajših ženskah

➤ Diagnostika

- anamneza in klinični status
- laboratorijske preiskave (hemogram, jetrni testi, alkalna fosfataza, tumorski marker)
- debeloigelna biopsija tumorja z določitvijo hormonskega in HER2 statusa
- obojestranska mamografija ± ultrazvok ± MRI dojk
- preiskave za zamejitev bolezni (scintigrafija skeleta, CT vratu, prsnega koša in trebuha)
- PET CT v primeru, da so preiskave za zamejitev bolezni nekonkluzivne
- genetsko svetovanje (za indikacije glej poglavje Indikacije za napotitev na svetovanje za dedni rak dojk in/ali jajčnikov)
- svetovanje glede hranjenja genetskega materiala pri ženskah v rodni dobi

➤ Zdravljenje

- zdravljenje pričnemo s **kemoterapijo** (antraciklini + taksani ± anti-HER2 terapija¹)
 - **dosežen odgovor na kemoterapijo:**
 - praviloma modificirana radikalna mastektomija brez rekonstrukcije

¹ ne sočasno z antraciklini

- obsevanje prsne stene in periklavikularnih bezgavk ± parasternalnih bezgavk
 - dokončanje enoletnega zdravljenja s anti-HER2 terapije, če je tumor HER2 pozitiven
 - hormonska terapija, če je tumor hormonsko odvisen
 - pri ostanku tumorja po neoadjuvantni kemoterapiji razmislek o dopolnilni KT s kapecitabinom, če je tumor trojno negativen
 - odložena rekonstrukcija dojke na željo bolnice
- **odgovora na kemoterapijo ni:**
- dodatna sistemska terapija in/ali predoperativno obsevanje; v primeru doseženega odgovora glej prejšnjo puščico, v nasprotnem primeru je zdravljenje individualno
- za zdravljenje vnetnega raka dojk z oddaljenimi zasevki glej poglavje Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

SLIKOVNE METODE

MAMOGRAFIJA

Je prva in osnovna diagnostična metoda pri simptomatskih ženskah starejših od 35 let. Vse ostale metode so dopolnilne. Mamografija naj bo opravljena v skladu z evropskimi smernicami in s kontrolo kakovosti.

- **Indikacije**
 - zgodnje odkrivanje raka dojk
 - netipljive lezije (glej stran 31)
 - tipljive lezije (glej stran 29)
 - citološko ali histološko potrjen malignom (ne glede na starost bolnice)
 - neuporaben ali negativen izvid tanko- ali debeloigelne biopsije (po 35. letu starosti)
- **Tehnika**
 - osnovni projekciji – poševna (MLO) in navpična (CC)
 - dodatne projekcije (za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti): ciljana povečava, ciljana kompresija in druge projekcije (za dodatno slikovno diagnostiko se odloči radiolog)
- **Mamografski izvid**
 - podatki o gostoti žleznega tkiva (ACR A-D)
 - podatki o obliki, številu, velikosti in o legi lezij
 - primerjava s starimi slikami
 - zaključek z BIRADS klasifikacijo glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja)

TOMOSINTEZA

Je dopolnilna ali osnovna diagnostična metoda kot nadomestilo klasične mamografije.

- **Indikacije**
 - za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti (namesto ciljane kompresije)
 - kot samostojna preiskava namesto klasične mamografije (obvezno skupaj s sintetično 2D sliko)

➤ Tehnika

- dojki sta stisnjeni enako kot pri mamografiji
- slikanje je rentgensko in podobno mamografskemu, le da se dojki slikata po plasteh; na tak način bolje prikažemo patološke strukture v dojki in se izognemo prekrivanju tkiv

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA

Je dopolnilna diagnostična metoda. Gre za novo preiskavo, pri kateri so natančnejše indikacije in tudi omejitve še v fazi raziskav.

➤ Indikacije

- enake kot pri MRI dojk
- pri ženskah, kjer je MRI dojk kontraindiciran ali neizvedljiv (npr. klavstrofobija, kovinski delci v telesu)

➤ Tehnika

- slikanje je podobno mamografiji, le da pred slikanjem v žilo vbrizgamo jodni kontrast (enak kot pri CT preiskavi). Sledi rentgensko slikanje z žarki dveh različnih energij. Kontrast se kopiči v patoloških lezijah v dojki.

ULTRAZVOK (UZ)

Je dopolnilna ali osnovna diagnostična metoda.

➤ Indikacije

- osnovna diagnostična metoda pri mlajših od 35 let, pri katerih je mamogram običajno nepregleden
- razlikovanje cist od drugih lezij
- identifikacija lezij v mamografsko nepreglednem tkivu za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti
- »second look« UZ glede na MRI vidne spremembe
- UZ vodena tanko- ali debeloigelna biopsija
- predoperativni pregled pazdušnih bezgavk pri klinično N0, če bo opravljena mastektomija
- predoperativni pregled pazdušnih bezgavk pri bolnicah s tumorji večjimi od 2 cm in klinično N0, če bo opravljena ohranitvena operacija dojk (pri bolnicah s T1 N0 tumorjih, pri katerih bo opravljena ohranitvena operacija, UZ pazduhe ne priporočamo)
- vstavev klipa v tumor pred pričetkom neoadjuvantne kemoterapije

- vstavitev klipa v patološko bezgavko pred pričetkom neoadjuvantne kemoterapije
- **Tehnika**
 - za uspešno UZ preiskavo je nujna oprema, katere minimalne zahteve so linearna UZ sonda s frekvenco najmanj 7,5 MHz in z velikostjo vidnega polja najmanj 4 cm
- **UZ izvid**
 - podatki o obliki, številu, velikosti in legi lezij (lega opisana z uro, oddaljenost od prsne bradavice, od kože in pektoralne mišice)
 - ocena istostranskih pazdušnih bezgavk
 - zaključek z BIRADS klasifikacijo glede na najsumljivejšo letijo (glej nadaljevanje poglavja)

MAGNETNA REZONANCA (MRI)

- **Indikacije**
 - predoperativna izključitev morebitnega multifokalnega ali multicentričnega karcinoma v obeh dojkah pri mamografsko gostih dojkah (predvsem pri invazivnem lobularnem raku)
 - sumljiv ali pozitiven izvid proste punkcije ter negativna mamografija in UZ
 - origo ignota ob zasevkih v pazdušnih bezgavkah – iščemo origo v dojki
 - po rekonstrukciji dojke s silikonskimi vložki (po odstranitvi dojke zaradi raka) – pri sumu na recidiv
 - za redne letne kontrole visoko ogroženih žensk
 - za oceno uspešnosti predoperativne KT
 - ločevanje brazgotin od raka
 - pri sumu na poškodbo silikonske proteze
- **MRI izvid**
 - podatki o gostoti žleznega tkiva
 - podatki o obliki, številu, velikosti in o legi lezij
 - zaključek z BIRADS klasifikacijo glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja)

DUKTOGRAFIJA

- **Indikacije**
 - spontan serozen ali krvav izcedek iz ene dojke (unilateralen) in iz enega voda (monoduktalen)

- citološko sumljiv izcedek

Danes se duktografija redko izvaja, saj jo je nadomestila MRI.

KLASIFIKACIJA

- Radiolog razvršča mamografsko, UZ in MR vidne lezije glede na stopnjo sumljivosti v 6-7 razredov (R0 – 6 za mamografsko vidne lezije, U0 – 6 za ultrazvočno vidne lezije in M 0-6 za MR vidne lezije). Uporabljamo ameriško klasifikacijo BIRAD-S:
 - **R0 ali U0 ali M0:** Potrebna je dodatna slikovna diagnostika in/ali primerjava s starimi slikami (pri mamografiji)
 - **R1 ali U1 ali M1:** normalno
 - **R2 ali U2 ali M2:** jasno benigno
 - **R3 ali U3 ali M3:** verjetno benigno – za kontrolo čez 6-12 mesecev
 - **R4 ali U4 ali M4:** sumljivo – za stereotaktično, UZ ali MR vodeno tanko- ali debeloigelnno biopsijo.
Pri mamografiji in UZ ločimo še:
 - **R4a ali U4a:** manj sumljivo
 - **R4b ali U4b:** bolj sumljivo
 - **R4c ali U4c:** zelo sumljivo
 - **R5 ali U5 ali M5:** zelo sumljivo – za stereotaktično, UZ ali MR vodeno tanko- ali debeloigelnno biopsijo
 - **R6 ali U6 ali M6:** citološko ali histološko potrjen malignom

O nadaljnjih postopkih odloča radiolog po pogovoru s kirurgom in patologom.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TIPLJIVIH LEZIJ DOJK

➤ Indikacije

○ **pozitiven izvid tanko- ali debeloigelne biopsije**

S slikovno diagnostiko ugotavljamo obseg bolezni.

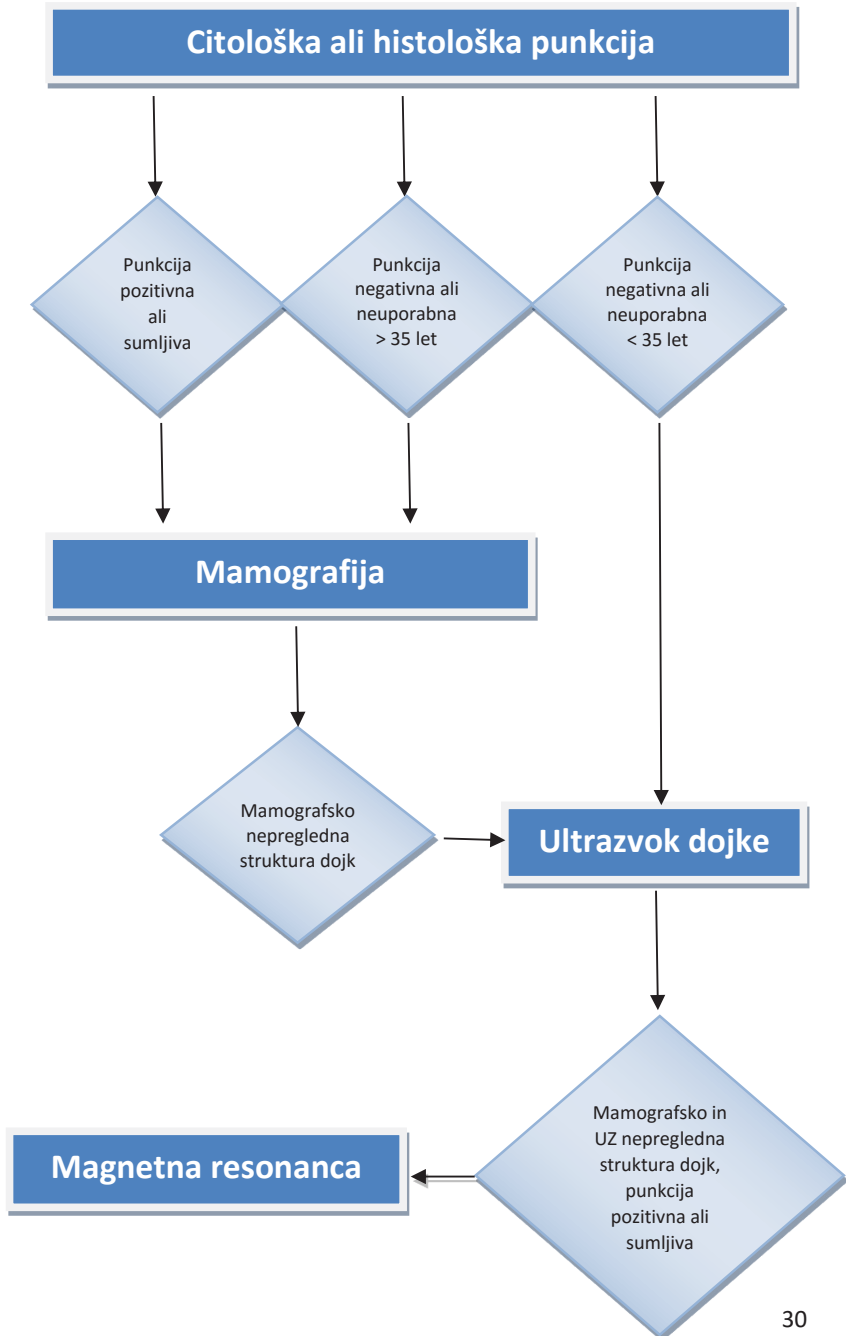
- obojestranska mamografija
- UZ dojk ob mamografsko slabo preglednih dojkah
- MRI pri mamografsko in UZ nepregledni strukturi dojk in pri invazivnem lobularnem karcinomu (zaradi pogostejše, multifokalnosti, multicentričnosti in bilateralnosti)

○ **neuporaben ali negativen izvid tanko- ali debeloigelne biosije**

- pred 35. letom starosti
 - UZ dojk
- po 35. letu starosti
 - obojestranska mamografija
 - pri mamografsko nepreglednih dojkah še UZ dojk

O nadaljnji diagnostično/terapevtski obdelavi tipljivih sprememb odloča klinik (kirurg) po dogovoru z radiologom, citopatologom in/ali patologom na konziliju za tipne lezije.

**ALGORITEM SLIKOVNE DIAGNOSTIKE TIPLJIVIH
TUMORJEV DOJK**



SLIKOVNA DIAGNOSTIKA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK

Slikovna diagnostika pri netipljivih lezijah dojk (tumorski formaciji (TF), asimetrični zgostitvi (AZ), strukturni motnji (SM), mikrokalcinacijah (MK))

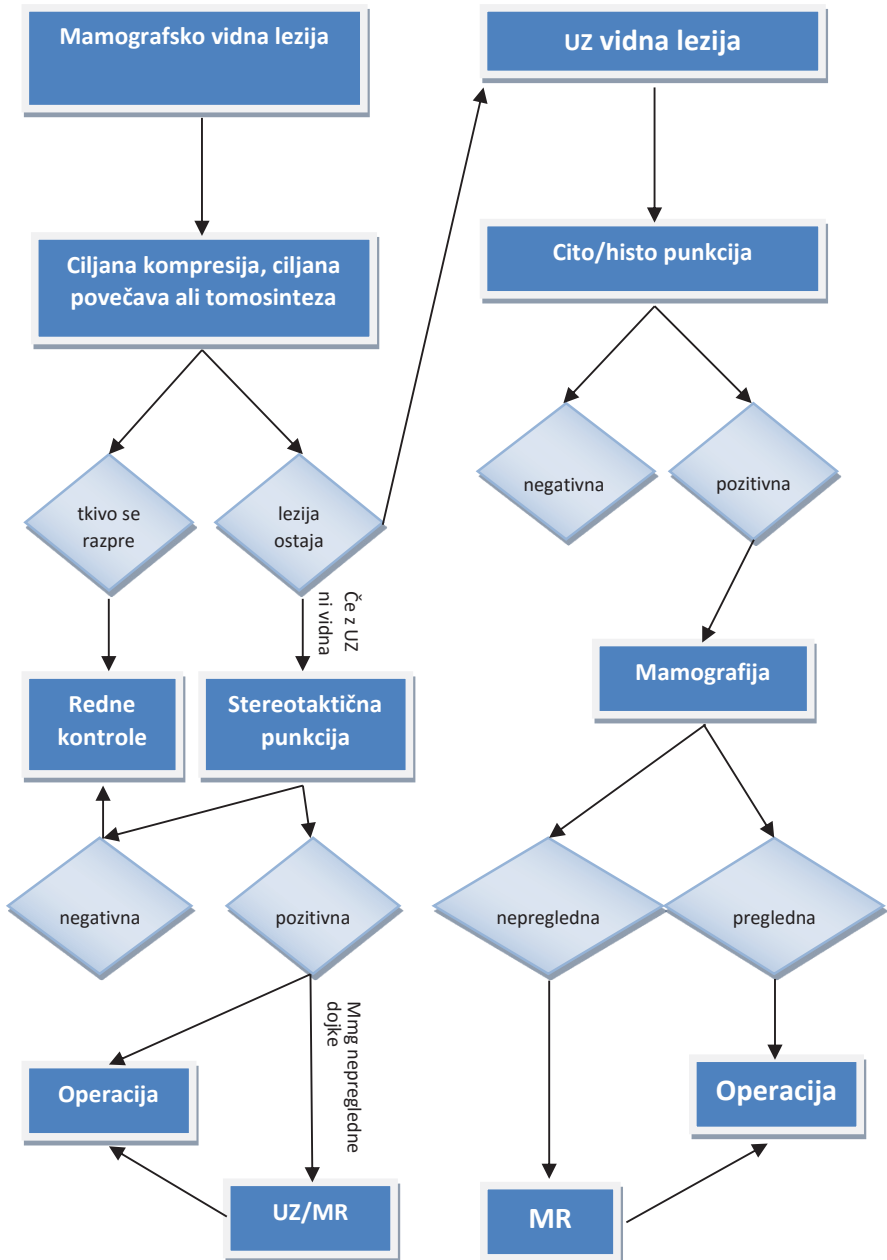
- **Mamografsko vidna lezija**
 - ciljana kompresija/povečava/tomosinteza
 - pri TF, AZ ali SM najprej opravimo UZ
 - če lezija ni vidna z UZ je indicirana rtg vodena vakuumska debeloigelna punkcija (VDIB) z vstavitvijo klipa
 - pri MK je direktno indicirana rtg vodena VDIB z vstavitvijo klipa
- **Ultrazvočno vidna lezija**
 - opravimo UZ vodeno tanko- ali debeloigelno punkcijo
 - v primeru pozitivnega izvida punkcije opravimo še mamografijo in ev. MRI (pri sumu na dodatna tumorska jedra)
- **MRI vidna lezija**
 - če lezija ni vidna na mamografiji in UZ sledi MRI vodena VDIB
 - ob punkciji vstavimo marker
 - v primeru pozitivnega izvida punkcije sledi predoperativna rtg lokalizacija markerja

Slikanje odstranjenega tkiva

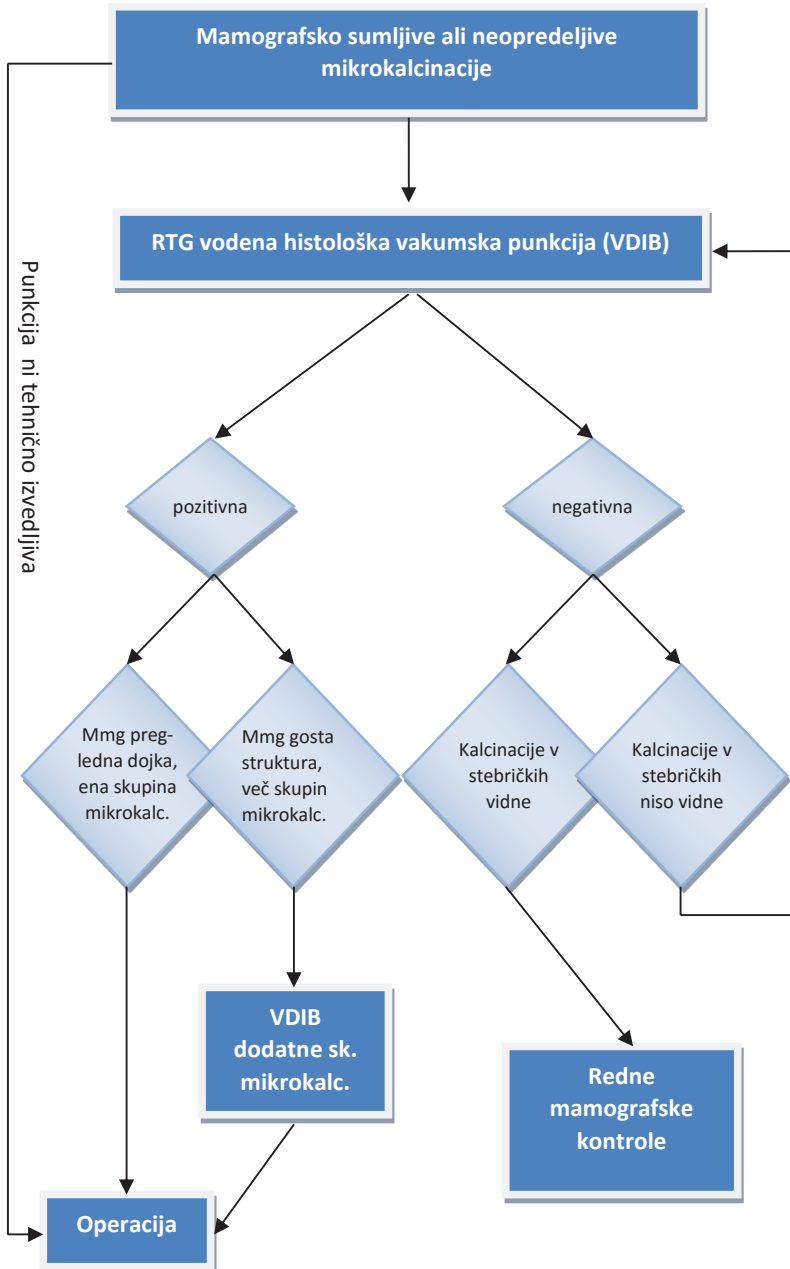
- Intraoperativno slikanje preparata za oceno radikalnosti kirurške biopsije:
 - označeni preparat (po metodi MAS – glej poglavje KIRURGIJA RAKA DOJK) naj bo položen na petrijevko ali na podlago iz pleksi stekla tako, da je superiorna ploskev zgoraj, medialna na levi in anteriorna spredaj. Za slikanje v drugi projekciji ga obrnemo za 90 stopinj.
 - preparat slikamo v dveh projekcijah
- Po ablaciji cele dojke zaradi multiplih netipnih jeder:
 - slikanje odstranjene dojke s perforirano ploščo in označitev netipnih jeder z žico (za natančnejši histološki pregled)

Pooperativni konzilij (kirurg, patolog in radiolog) za načrtovanje morebitne dodatne diagnostike in kirurškega zdravljenja.

ALGORITEM SLIKOVNE DIAGNOSTIKE NETIPLJIVIH LEZIJ
DOJK



DIAGNOSTIČNI ALGORITEM MIKROKALCINACIJ



CITOPATOLOGIJA

➤ Namen citopatološke preiskave

Citopatološka preiskava je hitra, bolniku prijazna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v dojki in tako ločimo maligne od benignih sprememb. S kombinacijo kliničnega pregleda, mamografije in ABTI lahko pri tipnih lezijah dosežemo diagnostično zanesljivost prek 99%. Pri bolnicah z razsejanim rakom dojk lahko iz citološkega vzorca zasevka določimo napovedne dejavnike izida bolezni in odgovora na zdravljenje::

- hormonske receptorje z imunocitkemičnim barvanjem
- pomnožitev gena za HER2 protein z metodo FISH
- proliferacijsko aktivnost

Izjemoma lahko napovedne dejavnike izida bolezni in odgovora na zdravljenje določimo tudi iz citološkega vzorca primarnega tumorja.

ODVZEM VZORCA Z ABTI

ABTI je enostaven in uspešen poseg, če je opravljen strokovno neoporečno.

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

➤ Prostoročna ABTI

- tipni tumorji
 - Priporočljiva je takojšnja ocena ustreznosti odvzetega materiala z mikroskopskim pregledom

➤ Skarifikat

- kožne spremembe na dojki

➤ Izcedek

➤ Slikovno vodena ABTI

- netipni in slabo tipni tumorji
- tipni tumorji po neuspeli prostoročni ABTI
- dodatna netipna jedra pri že verificiranem karcinomu
- UZ sumljive pazdušne bezgavke

Ravnanje s citopatološkim materialom

➤ **Solidne spremembe, izcedek, skarifikat**

Iz materiala, ki ga dobimo z ABTI solidnih sprememb, pri skarifikatu in izcedku praviloma naredimo dva razmaza, preostali vzorec pa lahko speremo v celični medij za morebitne druge preiskave. En razmaz posušimo na zraku, drugega fiksiramo v Delaunayevev fiksativu. Preparate moramo zavarovati pred prahom in drugimi vplivi okolja.

➤ **Cista**

Vsebino ciste centrifugiramo in iz sedimenta naredimo dva razmaza. Enega posušimo na zraku, drugega fiksiramo v Delaunayevev fiksativu. V primeru, da nimamo opreme za centrifugiranje, vsebino ciste pošljemo na preiskavo v citopatološki laboratorij v dobro zaprti epruveti. Če po izpraznitvi ciste še tipamo zatrdlino, ABTI ponovimo in naredimo nov razmaz na posebnem stekelcu.

SPREMNI DOKUMENT

Vsak vzorec mora spremljati napotnica s splošnimi podatki o bolniku, z anamnestičnimi podatki in s podatki o lokalnem statusu. Če želimo iz aspiriranega vzorca določiti tudi napovedne dejavnike izida bolezni in odgovora na zdravljenje, je potrebno to napisati na napotnico, da vzorec takoj po odvzemu obdelamo na primeren način.

OSEBJE

➤ **ABTI izvaja**

- citopatolog
ABTI tipnih sprememb so se izučili v okviru specializacije iz patologije
- klinik
Izjemoma, če je posebej izučen za ABTI in če poseg izvaja vsakodnevno
- radiolog
Slikovno vodene ABTI

➤ **Citopatološko diagnostiko izvaja**

- citopatolog

Citopatološko diagnostiko lahko izvaja patolog, ki je v okviru specializacije opravil program citopatologije in v okviru zaključnega izpita iz patologije opravljal tudi izpit iz citopatologije. Letno naj pregleda vsaj 500 ABTI različnih sprememb dojk.

DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA

- **C1: Neuporabno – material ni diagnostičen**
 - v vzorcu so maloštevilne (manj kot 6 majhnih skupin) duktalne celice benignega videza, vendar jih je premalo za diagnozo
 - v vzorcu so degenerirane ali mehanično poškodovane celice
 - v vzorcu je koagulirana kri ali fragmenti maščevja ali nerazpoznaven drobir

Indicirana je ponovna ABTI
- **C2: Negativno**

Pri ugotovljenih benignih procesih in tumorjih; če je mogoče, postavimo specifično diagnozo, kot so npr.: fibroadenom, fibrocistične spremembe, maščobna nekroza, papilom, laktacijske spremembe, subareolarni absces, mastitis ali samo benigne spremembe brez nadaljnje opredelitve.
- **C3: negativno z atipijo epitela**

Atipija celic duktalnega epitelijskega tipa, najverjetneje neneoplastična.

Indicirana je nadaljna diagnostika (mamografija, UZ), morebitna ponovna ABTI, debeloigelnna biopsija ali kirurška biopsija
- **C4: suspektno za rak dojk**
 - v vzorcu so maloštevilne, najverjetneje maligne celice; dokončna diagnoza ni mogoča, ker v vzorcu ni dovolj materiala

Indicirana je ponovna ABTI

 - v vzorcu so številne skupine celic, vendar so znaki malignosti slabo izraženi
 - pri večini papilarnih neoplazmah, ker v citologiji ne obstajajo jasni kriteriji za razlikovanje papiloma od dobro diferenciranega papilarnega karcinoma

Ponovna ABTI ni indicirana, ker dokončna diagnoza iz citološkega vzorca ni možna. Indicirana je debeloigelnna ali kirurška biopsija.
- **C5: rak dojk**

Diagnoza je zanesljiva, v vzorcu so številne maligne celice.

HISTOPATOLOGIJA

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo unimorfnost patoloških izvidov.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

- **Opis vrste vzorca (makroskopsko)**
 - mastektomija, kvadrantektomija, tumorektomija, incizijska biopsija, ekscizijska biopsija, ekscizijska biopsija z markacijo (z žico ali izotopom), reekscizija in biopsija z debelo iglo
- **Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij**
 - fiksiran/nefiksiran, vrsta uporabljenega fiksativa, intakten/prerezan, orientiran/neorientiran, rentgenska slika priložena da/ne
- **Določitev teže in velikosti vzorca**
 - teža v gramih
 - velikost vzorca merimo v treh dimenzijah
- **Označitev ekscizijskih oz. resekcijskih ploskev**
 - vzorec barvamo s tušem (lahko v različnih barvah)
Ocena zajetosti robov je možna le, če vzorec pred barvanjem ni prerezan.
- **Opis tumorja**
 - **velikost**
 - določita se vsaj največji dimenziji
 - pri manjših tumorjih (T1) in pri nekaterih makroskopsko nejasnih tumorjih (npr. invazivnem lobularnem karcinomu) se določi tudi mikroskopska velikost, izmerjena na obarvanem preparatu/ih; makroskopsko velikost vedno kontroliramo z mikroskopsko
 - pri tumorjih z invazivno in in situ komponento je za določitev stadija pomembna le velikost invazivne komponente (največji mikroskopski premer tumorja je največji mikroskopski premer invazivne komponente)
 - če je v vzorcu več tumorjev, izmerimo vsakega posebej
 - **opis konsistence in barve tumorja**
 - **opis robov tumorja**

- infiltrativni (zvezdasti)/ekspanzivni (cirkumskriptni)
- **makroskopska oddaljenost od najbližjih kirurških robov**
- **podatek o morebitnem odvzemu svežih vzorcev iz tumorja (npr. za tumorsko banko, za biokemične preiskave)**
- **tkiva za dodatne preiskave ne odvezamemo**
 - pri tumorjih manjših od 1 cm
 - pri tumorjih, ki so makroskopsko sumljivi za DCIS
 - pri tumorjih, ki so bili prej diagnosticirani kot DCIS
- **Skica vzorca**
 - priporočena, ni obvezna
- **Vzorčenje**

Število rezov je odvisno od velikosti vzorca, od narave patološkega procesa, od ocenjevanja ekscizijskih robov itd.

 - **mastektomija**
 - reprezentativni rezi iz tumorja (ali celoten tumor, če je $T \leq 2$ cm)
 - reprezentativni rezi iz vseh štirih kvadrantov in centralnega parenhima
 - koža nad tumorjem
 - rezi iz vseh morebitnih drugih makroskopskih sprememb
 - mamila
 - bezgavke (glej spodaj)
 - **kvadrantektomija, tumorektomija**
 - tumor v celoti
 - okolno tkivo
 - označeni kirurški robovi (najbližjega/najbližje, lahko tudi bolj oddaljene)
 - **mastektomija ali ekscizija zaradi netipne lezije**
 - vklopi naj se celoten vzorec do 3 cm velikosti, pri večjih ekscizijah makroskopsko očiten parenhim in najbližji robovi, pri mastektomiji pa z žico markirano področje.
- **Intraoperacijski pregled tkiva**
 - makroskopski pregled robov
 - zmrzli rez načelno nikoli, razen pri nediagnosticiranih sumljivih tumorjih
 - zmrzlega reza ne delamo pri tumorjih manjših od 1 cm in pri netipnih lezijah
- **Bezgavke**
 - **priprava bezgavk za pregled**

- makroskopsko nespremenjene bezgavke v celoti vklopimo za histološki pregled
- pri makroskopsko očitno metastatičnih bezgavkah zadostujejo reprezentativni rezi
- priprava glede na velikost bezgavke
 - bezgavke ≤5mm vklopimo intaktne
 - večje prerežemo na dvoje ali troje zaradi boljše fiksacije; dele bezgavk vklopimo v celoti
- vklopljene bezgavke označimo po ravneh aksile; apikalno/e posebej, če je vrh aksile označen.
- za rutinski pregled metastaz v bezgavkah zadostuje ena histološka rezina
- **pregled prve bezgavke (ang; sentinel node)**
 - priprava bezgavke
 - bezgavke, večje od 5 mm, narežemo na 2 mm debele rezine
 - odtis (imprint) iz vsake rezine za intraoperativno oceno zasevkov v bezgavki (naredi citopatolog)
 - vse rezine v celoti vklopimo (pomembna orientacija in vrstni red rezin)
 - patološki pregled prve bezgavke: iz vsakega bloka odrežemo dve zaporedni rezini; parna reza
 - prvo rezino barvamo HE
 - drugo rezino barvamo IHC
 - druge nivoje parnih rezov barvamo HE in IHC (le v primeru naročila patologa za dodatne globine, na 250 mikronov)
- **intraoperativni pregled prve bezgavke (ang; sentinel node)**
 - makroskopsko
 - imprint citologija (odtise naredi in pregleda citopatolog)

HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA

➤ Tumor

Določitev histološkega tipa karcinoma (klasifikacija WHO 2012)

- **neinvazivni karcinomi**
 - histološki tip
 - neinvazivni duktalni karcinom (DCIS)
 - neinvazivni lobularni karcinom (LCIS)
 - arhitekturni vzorec (ni obvezen)
 - komedo, kribriformni, papilarni, mikropapilarni, solidni, nekroze da/ne

- določitev malignostne stopnje (po European Breast Screening Group)
 - določamo stopnje: nizek, srednji in visok nuklearni gradus
- z mikroinvazijo (<1mm, lahko več fokusov)
- **invazivni karcinomi**
 - tip
 - določitev malignostne stopnje (Nottinghamška modifikacija Scarff-Richardson-Bloomovega sistema; stopnjo malignosti določamo za vse vrste invazivnih karcinomov)
 - določamo stopnje od 1 do 3
 - velikost (največja dimenzija; mikroskopski premer je premer invazivne komponente; makroskopski premer lahko vključuje tudi komponento in-situ)
 - navzočnost DCIS naj bo zabeležena v izvidu
 - obsežna, če zavzema več kot 25 % glavne tumorske mase in če zajema okolni parenhim
 - obsežen DCIS z manjšo invazivno komponento (izrazito manjšinska komponenta celotnega tumorja) posebej označimo kot DCIS z minimalno (manjšo itd.) invazivno komponento
- **mikrokalcifikacije**
 - pri mikroskopskem pregledu mikrokalcifikacij določamo
 - lego (v epitelijskih strukturah, v stromi)
 - tip (amorfne, psamomske, granularne)
 - če mikrokalcifikacij ne najdemo na prvih rezinah
 - globlji rezi ali radiografija parafinskih blokov
 - pregled vzorca v polarizirani svetlobi (za dokaz kristalov kalcijevega oksalata, ki se ne obarvajo v HE preparatih)
- **ocena kirurških robov**
 - debelina varnostnega plašča (v mm)
Posebej navedemo, če je rob zelo blizu v območju velike povečave mikroskopa (400x)
 - navedba roba (robov), ki je zajet s tumorjem
- **opis angio- in limfangioinvazije**
 - brez ločevanja mezgovnic od krvnih žil
 - morebitna dermalna limfangioinvazija (pri vnetnem karcinomu)
- **tkivo zunaj tumorja (morebitne spremembe)**

- fibrocistične spremembe proliferativne/neproliferativne, papilomi, atipična duktalna hiperplazija, spremembe po prejšnji biopsiji itd.
- **določanje hormonskih receptorjev (za invazivne in neinvazivne karcinome)**
 - imunohistokemijsko ocenimo odstotek pozitivnih celic
Spodnja vrednost pozitivne reakcije je 1 % pozitivnih celic (jeder). Vsak test vključuje kontrolo.
- **določanje HER2 (za invazivne karcinome, ne glede na velikost)**
 - imunohistokemijsko ocenimo membransko reakcijo in odstotek pozitivnih celic ter na podlagi tega
 - določamo 4 stopnje: negativno (0), negativno 1+, dvomljivo 2+ in pozitivno 3+;
 - pri 2+ dvomljivih tumorjih (obvezno) in ostalih tumorjih (neobvezno) uporabimo tudi metodo FISH za določanje pomnožitve gena HER2
 - določamo 3 stopnje in količnik med številom kopij gena HER2 in številom kromosoma 17 v jedrih tumorskih celic: nepomnožen (količnik <1.8), dvomljiv (količnik ≥1.8 in ≤2.2) in pomnožen (količnik >2.2)
- **določanje proliferacijske aktivnosti Ki-67/MIB-1 (za invazivne karcinome)**
 - imunohistokemijsko ocenimo odstotek pozitivnih jeder tumorskih celic.

➤ **Bezgavke**

- število metastatičnih bezgavk
- število vseh pregledanih bezgavk
- velikost metastaz
 - pri odstranitvi pazdušnih bezgavk:
 - velikost največje metastaze
 - preraščanje kapsule bezgavke
 - pri prvi bezgavki (ang; sentinel node)
 - makrometastaze (> 2mm)
 - mikrometastaze (≤ 2 mm)
 - določene rutinsko
 - določene imunohistokemično
 - posamezne citokeratin pozitivne celice ali manjše skupke takšnih celic, ki ne merijo več kot 0,2 mm (ITC – isolated tumor cells) opišemo posebej

NETIPNE LEZIJE DOJK

Patološki pregled netipnih lezij dojk je načelno enak kot pri tipnih tumorjih. Našteti so postopki, značilni za pregled netipnih lezij dojk.

➤ Sprejem vzorca

- svež vzorec mora biti najprej poslan na Oddelek za radiologijo, kjer netipno lezijo markirajo nato pa takoj poslan na Oddelek za patologijo (rentgenski posnetek mora biti priložen)

➤ Fiksacija

- majhni vzorci, veliki do 3 cm: fiksiramo v celoti
- večji ekscizijski vzorci: pred fiksacijo jih izmerimo, obarvamo kirurške ploskve ter prerežemo preko lezije (vzporedno z markacijo) in dodatno vzporedno s prvim rezom ter fiksiramo.
- pri mastektomiji odrežemo mamilo in jo fiksiramo, obarvamo kirurško ploskev in shranimo celo dojko v hladilniku do naslednjega dne.

➤ Makroskopski pregled vzorca

- vzorec narežemo na serijske rezine do debeline 4 mm
- odkrivanje tipnih lezij (pomagamo si tudi s palpacijo)
- vzorčenje: delno ali popolno (odvisno od velikosti vzorca)

➤ Zmrzli rez

- pri netipnih lezijah zmrzlega reza načelno ne uporabljamo

➤ Postopki v primeru neskladja med mamografskimi in histološkimi spremembami

- ponovna radiološka preiskava tkiva, ki ga doslej še nismo vklopili v parafin
- slikanje parafinskih blokov
- preostalo tkivo vzorca, ki še ni bilo vklopljeno v parafin, shranimo do konca preiskave
- konzultacija patologa z radiologom

HISTOLOŠKA OPREDELITEV PO DIAGNOSTIČNIH KATEGORIJAH ZA BIOPSIJE Z DEBELO IGLO

➤ B1 normalno tkivo dojke/neadekvaten vzorec

➤ B2 benigno

➤ B3 lezija nejasnega biološkega potenciala

- atipične epitelijske proliferacije, papilarne lezije, sklerozne lezije, filodni tumorji

- **B4** lezija sumljiva za malignom
- **B5** maligna lezija
 - B5a in situ karcinom
 - B5b invazivni karcinom

Na biopsijah z debelo iglo rutinsko ne določamo HR, MIB-1 in HER-2. Določimo jih le, kadar je z napotnice jasno razvidno, da bo bolnica zdravljena z neoadjuvantno KT!

PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI

➤ Namen

- določimo obseg bolezni (stadij) za izbiro zdravljenja in napoved poteka bolezni

➤ Indikacije

- ob diagnozi
- ob lokalni ali sistemski ponovitvi bolezni

OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH I in II¹

➤ Slikovne preiskave

- obojestranska mamografija ± UZ dojk ± MRI dojk
- RTG p.c.
- priporočen UZ pazduhe pri klinično N0, če bo opravljena mastektomija
- priporočen UZ pazduhe pri tumorjih večjih od 2 cm in klinično N0, če bo opravljena ohranitvena operacija dojke (pri bolnicah s T1 N0 tumorjih, pri katerih bo opravljena ohranitvena operacija, UZ pazduhe ne priporočamo)
- citološka punkcija klinično prizadetih bezgavk

➤ Preiskave krvi

- hemogram, biokemične preiskave (kalcij, alkalna fosfataza, jetrni testi), tumorski marker CA 15-3

OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH III in IV

➤ Vse preiskave kot pri stadijih I in II

➤ CT vratu, prsnega koša in trebuha

➤ Scintigrafija skeleta

➤ PET CT, če so ostale preiskave nekonkluzivne

¹ Če je indicirana neoadjuvantna kemoterapija so indicirane vse preiskave kot pri stadiju III in IV ter UZ pazduhe pri klinično N0 ne glede na vrsto operacije dojke

DODATNE PREISKAVE

- Če so utemeljene z izvidi osnovnih preiskav in kliničnimi simptomi in znaki

KIRURGIJA RAKA DOJK

Namen

- ozdravitev
- lokalni nadzor nad boleznijo ob najmanjši možni nakazi bolnice
- dokončna histopatološka diagnoza bolezni dojk
- potrditev raka pri sumljivih tumorjih

EKSCIZIJSKA BIOPSIJA TIPNEGA TUMORJA

- **Indikacije**
 - tipen tumor za določitev histopatološke diagnoze, če s trojno diagnostiko nismo postavili diagnoze
- **Tehnika**
 - izrez tumorja v celoti.

EKSCIZIJA PRIZADETEGA VODA IN LOBULA DOJKE

- **Indikacije**
 - dolgotrajen monoduktalen izcedek
- **Tehnika**
 - vbrizg metilenskega modrila ali vstavev kovinske sode v prizadeti vod
 - periareolarni rez
 - ekscizija označenega voda in lobusa
 - ekscizija vseh mlečnih vodov

EKSCIZIJA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK

- **Indikacije**
 - mamografsko in/ali ultrazvočno in/ali magnetnoresonančno sumljiva lezija dojke, ki je brez kirurškega posega ni mogoče histološko opredeliti
 - histološko potrjen netipljivi neinvazivni rak dojk

➤ Tehnika

Resekcija zaznamovanega dela dojke:

- z žico
 - radiolog vstavi pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo žico v netipljivo lezijo
 - radiolog z modrim markerjem označi lego tumorja na kožo, če je lokalizacija UZ vodena
 - mamografska kontrola lege žice
 - če je konica žice več kot 1 cm oddaljena od lezije, je potrebno markacijo ponoviti.
 - kirurg odstrani markirani del dojke in ga označi s kovinskimi sponkami po vrstnem redu MAS
 - M – medialno- ena sponka
 - A – anteriorno- dve sponki
 - S – superiorno- tri sponke
 - radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata
- z radioizotopom (ROLL)
 - radiolog pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo vbrizga v netipno lezijo:
 - humani serumski albumin (velikost koloida 10 – 150 μ m), označen s približno 3,7 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini (volumen 0,04 ml), če je operaciji isti dan, in 37 MBq, če je naslednji dan
 - 0,1 ml rentgenskega kontrasta za kontrolo
 - radiolog z modrim markerjem označi lego tumorja na kožo, če je lokalizacija UZ vodena
 - mamografska in scintigrafska kontrola lege izotopa
 - če je kontrast zašel v vode ali če leži > 1 cm stran od lezije, je potrebna ponovitev lokalizacije z žico
 - kirurg odstrani z izotopom markirani del dojke s pomočjo sonde in ga označi s kovinskimi sponkami po vrstnem redu MAS
 - radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata

OHRANITVENA OPERACIJA DOJKE

➤ Indikacije

- ugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke za zadovoljiv videz po operaciji
- unicentrična ali multifokalna bolezen; izjemoma multicentrična bolezen, če lahko zagotovimo negativne robove in zadovoljiv estetski rezultat

- ni kontraindikacij za pooperativno obsevanje

➤ Tehnika

- rez nad tipnim tumorjem, izrez tumorja z ustreznim varnostnim plaščem zdravega tkiva
 - invazivni karcinom: mikroskopsko v zdravo
 - neinvazivni karcinom: 2 mm sta zanesljivo dovolj v vseh okoliščinah (pri robovih večjih od 0 mm in manjših od 2 mm je potrebna individualna klinična presoja na multidisciplinarnem konziliju glede na pričakovano življenjsko dobo, prisotnost invazivnega raka, obsežnost neinvazivnega raka, ki je blizu roba, učinek reekscizije na estetski rezultat, prisotnost rezidualnih mikrokalifikacij na pooperativni mamografiji).
- dodaten izrez tkiv glede na lego tumorja
 - kadar tumor leži blizu kože, dodan izrez kože nad tumorjem
 - kadar tumor leži blizu pektoralne ovojnice, izrez pektoralne ovojnice pod tumorjem
- orientacija preparata
 - zgoraj – kratka ligatura
 - medialno – dolga ligatura
- intraoperativna makroskopska ocena patologa glede radikalnosti resekcije

ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA¹

➤ Indikacije

- neugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke
- praviloma multicentričnost (ne multifokalnost) bolezni
- vnetni rak dojke po predoperativnem sistemskem zdravljenju
- nosečnost v prvem trimesečju
- kontraindikacije za pooperativno obsevanje
- metastatski rak dojke (po sklepu multidisciplinarnega konzilija)

➤ Tehnika

- prečni vretenasti rez kože
- odstranitev dojke skupaj z ovojnico velike prsne mišice
- zaznamovanje preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja

¹ Bolnica mora biti seznanjena z možnostjo takojšnje ali odložene rekonstrukcije

- če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgensko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOŽE

➤ Indikacije

- za mastektomijo z ohranitvijo kože se odločimo, če opravimo istočasno še rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo
- kontraindicirana je pri vnetnem raku dojke

➤ Tehnika

- periareolarni rez, ki zaobjame kompleks kolobarja in bradavice
- dodatno lahko napravimo rez od lateralnega dela kolobarja proti pazduhi
- odstranitev dojke z ohranitvijo ovojnice velike prsne mišice, če je to onkološko sprejemljivo
- zaznamovanje preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgensko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOLOBARJA IN BRADAVICE

➤ Indikacije

- za mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice se odločimo, če opravimo istočasno rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo
- **kontraindicirana je pri:**
 - vnetnem raku dojke
 - klinično prizadetem kompleksu kolobarja in bradavice
 - oddaljenosti mamografsko, UZ ali MRI vidnih sprememb manj kot 1 cm od kompleksa kolobarja in bradavice
 - krvavem izcedku iz bradavice

➤ Tehnika

- rez dojke glede na dogovor z rekonstruktivnim kirurgom
- odstranitev dojke z ohranitvijo ovojnice velike prsne mišice vsaj v spodnjem in medialnem delu, če je to onkološko sprejemljivo
- tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice ločeno pošljemo na histološko preiskavo

- zaznamovanje obeh preparatov (tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice in tkivo dojke)
 - šiv dojke pod kolobarjem na 12. uri in označitev preparata s še dvema ligaturama (zgoraj – kratka ligatura, medialno – dolga ligatura)
 - šiv tkiva pod kompleksom kolobarja in bradavice proti bradavici
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgensko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico

REKONSTRUKCIJA DOJKE

- ponudimo jo vsem bolnicam, pri katerih načrtujemo mastektomijo
- bolnice, ki si rekonstrukcije želijo, morajo biti napotene na plastično-onkološki konzilij; pred tem morajo biti seznanjene z osnovnimi principi rekonstrukcije
- previdnost in individualna presoja glede primarne rekonstrukcije je potrebna:
 - kadar je predvideno pooperativno obsevanje
 - pri lokalno ali regionalno napredovali boleznih
 - pri vnetnem raku dojke
- predhodno obsevanje ali pooperativno obsevanje ni kontraindikacija za takojšnjo rekonstrukcijo:
 - če je predvideno pooperativno obsevanje in rekonstrukcija z lastnim tkivom lahko rekonstrukcijo bodisi odložimo na čas po končanem obsevanju ali pa v času mastektomije vstavimo tkivni razširjevalec, ki ga po obsevanju odstranimo in dojko rekonstruiramo z lastnim tkivom
 - če je predvideno pooperativno obsevanje in rekonstrukcija z vsadkom, vstavimo v času mastektomije tkivni razširjevalec, ki ga zamenjamo za dokončno protezo po končanem obsevanju
- rekonstrukcija z avtolognim tkivom je kontraindicirana:
 - pri bolnicah, ki kadijo in ne prekinejo s kajenjem vsaj 4 tedne pred operativnim posegom
 - **pri bolnicah z BMI>35 (bolnice z BMI med 30 in 35 obravnavamo individualno)**
- Pri bolnicah z metastatsko boleznijo je rekonstrukcija dojke praviloma kontraindicirana. Pri bolnicah s stabilno metastatsko boleznijo in razumno dolgo pričakovano življenjsko dobo je odločitev o smiselnosti rekonstrukcije individualna.

ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK

➤ Indikacije pri primarnem kirurškem zdravljenju

- predoperativno citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah
- pozitivna imprint citologija, ki jo opravimo pri tipnih (ali multicentričnih) tumorjih, če opravimo mastektomijo
- imprint citologije ne delamo med ohranitveno operacijo dojke
- imprint citologije ne priporočamo pri netipnih solitarnih ali multifokalnih rakih med mastektomijo
- makrozasevek v sentinel bezgavki pri bolnicah, pri katerih pooperativno obsevanje celotne dojke ni načrtovano
- preraščanje zasevka v sentinel bezgavki v perinodalno maščevje (pri fokalnem vraščanju zasevka v perinodalno maščevje lahko v primeru ohranitvene operacije dojke odstranitev pazdušnih bezgavk opustimo)
- 3 ali več pozitivnih sentinel bezgavk
- pri T3 in T4 tumorjih po ohranitveni operaciji dojke in pri T1-T4 tumorjih po mastektomiji priporočamo odstranitev pazdušnih bezgavk ne glede na število sentinel bezgavk z makrozasevkom

Odstranitev pazdušni bezgavk lahko opustimo:

- mikrozasevek (-i) ali izolirane tumorske celice v sentinel bezgavki
- do dva makrozasevka v sentinel bezgavki brez preraščanja kapsule po ohranitveni operaciji dojke pri T1 in T2 tumorjih, če bo celotna dojka po operaciji obsevana

➤ Indikacije po neoadjuvantni kemoterapiji:

- citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji
- pozitivna imprint citologija, ki jo opravimo pri vseh bolnicah po neoadjuvantni kemoterapiji ne glede na tip operacije in tipnost tumorja
- makrozasevek v sentinel bezgavki ne glede na tip operacije
- če nismo odstranili vsaj treh sentinel bezgavk
- pri mikrozasevku ali ITC v sentinel bezgavki se odločamo individualno na multidisciplinarnem konziliju

➤ Tehnika

- odstranitev pazdušnega maščevja z ohranitvijo dolgega torakalnega živca in torakodorzalnega snopa; pri klinično neprizadetih bezgavkah v prvem nivoju lahko ohranimo tudi interkostobrahialne živce

- obseg odstranitve pazdušnega maščevja je odvisen od prizadetosti bezgavk v drugem nivoju:
 - **bezgavke v drugem nivoju niso klinično prizadete:** odstranitev do medialnega roba male prsne mišice (prvi in drugi nivo pazdušnih bezgavk)
 - **bezgavke v drugem nivoju so klinično prizadete:** odstranitev do kostoklavikularne vezi (prvi, drugi in tretji nivo pazdušnih bezgavk)

BIOPSIJA PRVE BEZGAVKE (SENTINEL NODE)

➤ Indikacije

- nevnetni rak dojke s klinično neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami¹
- neinvazivni rak dojke, če je indicirana ablacija dojke
- profilaktična mastektomija pri visoki ogroženosti za rak dojke (pri profilaktični mastektomiji je biopsija sentinel bezgavke možna, a ni nujna)
- bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred pričetkom neoadjuvantne kemoterapije klinično neprizadete pazdušne bezgavke in ki so ostale klinično neprizadete tudi po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji
- bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred pričetkom neoadjuvantne kemoterapije dokazane zasevke v pazdušnih bezgavkah, po neoadjuvantni kemoterapiji pa klinično in ultrazvočno neprizadete pazdušne bezgavke (klinično kompletni odgovor v pazduhi); v tem primeru je potrebna dvojna metoda (radioizotop in modriilo) in biopsija vsaj treh sentinel bezgavk (nesentinel bezgavke niso nadomestilo za sentinel bezgavke; če treh sentinel bezgavk ne najdemo, naredimo disekcijo pazdušnih bezgavk).

➤ Tehnika

- kirurg vbrizga peritumorsko (na dveh mestih) 0,2 ml nanokoloida (velikost koloida do 100 nm), označenega s približno 30 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini, če je operaciji isti dan in 74 MBq, če je operacija naslednji dan (16-20 ur pred operacijo)
- statična limfoscintigrafija
 - po 30. minutah

¹ razen, če so zasevki v bezgavkah potrjeni z ultrazvočno vodeno tankoigelno biopsijo

- kasni statični posnetki po najmanj dveh urah in označitev na gama kameri vidno radioaktivno bezgavko (ali več bezgavk) na kožo
- kirurg praviloma vbrizga 1 ml modrila (Patent blue) peritumorsko (na dveh mestih), 3-10 minut pred operacijo, mesto vbrizga masiramo
- kirurška odstranitev modre in/ali radioaktivne bezgavke (lahko jih je več), ki prva drenira limfo iz tumorja
 - bezgavke so lahko v pazduhi in/ali ob arteriji mamariji interni
 - poseg opravimo s pomočjo intraoperativnega gama detektorja – sonde
- intraoperativna ocena zasevkov v bezgavkah z imprint citologijo (bolnice s tipnimi ali multicentričnimi tumorji, pri katerih smo opravili mastektomijo, bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji)

EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SNOLL

➤ Tehnika

- radiolog pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo vbrizga v histološko verificiran invazivni karcinom:
 - nanokoloid, označen z 30 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini (volumen 0,1 – 0,2 ml)
 - 0,1 ml rentgenskega kontrasta za kontrolo
- mamografska in scintigrafska kontrola lege izotopa ter statična limfoscintigrafija
- če je kontrast zašel v vode ali če leži >1 cm stran od lezije, je potrebna ponovitev lokalizacije z žico
- kirurg vbrizga 1 ml modrila (Patent blue) peritumorsko 3-10 minut pred operacijo, mesto vbrizga masiramo
- kirurg odstrani z izotopom markirani del dojke (oznaka po MAS) in opravi biopsijo sentinel bezgavke
- radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata
- sentinel bezgavke pošljemo na definitivno histološko preiskavo (imprint citologijo opravimo le, če so bezgavke klinično sumljive in pri bolnicah po neoadjuvantni kemoterapiji)

Pri vseh ohranitvenih operacijah dojke zaradi raka (lokalizacija z žičko, ROLL, kvadrantektomija, tumorektomija, SNOLL) priporočamo vstavitve 4-6 klipov na ležišče tumorja (npr. v primeru, da je tumor ležal ob prsni steni, se lahko 4 klipke postavi na medialno, lateralno, kranialno in kavalno ploskev ter ev. še na sprednjo ploskev če je kožna brazgotina

na drugem mestu kot ležišče tumorja oziroma še dodaten klip na zadnjo ploskev, v primeru, da je tumor ležal dlje od prsne stene) kot pomoč pri vizualizaciji resekcijskih ploskev v vseh smereh pri načrtovanju pooperativnega obsevanja.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Sistemsko zdravljenje raka dojk delimo na:

- hormonsko terapijo (HT)
- kemoterapijo (KT) – zdravljenje s citotoksičnimi zdravili (citostatiki)
- tarčno zdravljenje: biološka zdravila in male molekule
- zdravljenje z antiresorbivnimi zdravili za kosti

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Učinkovitost HT je odvisna od hormonske odvisnosti tumorja, katere merilo je navzočnost hormonskih receptorjev (HR) v tumorju. Hormonsko odvisni tumorji dojk so tumorji, pri katerih je vsaj 1 % tumorskih celic pozitivnih na prisotnost estrogenskih (ER) in/ali progesteronskih receptorjev (PR) po imunohistokemični metodi določanja.

- **Indikacije za zdravljenje s HT**
 - s HT zdravimo hormonsko odvisne tumorje
- **Vrste hormonskega zdravljenja**
 - **zavora delovanja jajčnikov**
 - kirurška ablacija jajčnikov
 - medikamentozna zavra delovanja jajčnikov z LHRH agonisti (reverzibilna kastracija)
Indikacije za LHRH agoniste:
 - adjuvantno zdravljenje: mlajše predmenopavzne bolnice, v kombinaciji z drugo HT, tamoksifenom ali zaviralcem aromataze (ZA)
 - metastatski rak dojk: predmenopavzne bolnice
 - **tamoksifen**
Indikacije za zdravljenje s tamoksifenom:
 - adjuvantno zdravljenje: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice
 - metastatski rak dojk: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice

○ zaviralci aromataze (ZA)

Vrste ZA:

→ nesteroidni: anastrozol, letrozol

→ steroidni: eksemestan

Indikacije za zdravljenje z ZA:

→ adjuvantno zdravljenje pri pomenopavznih bolnicah (kot prva HT ali kot nadaljevanje HT po 2-3-letnem oz. po 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom)

→ adjuvantno zdravljenje predmenopavznih bolnic v kombinaciji z agonisti LHRH pri izbranih bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni

→ metastatski rak dojk (pri pomenopavznih bolnicah in pri predmenopavznih bolnicah po predhodni kirurški ablaciji jajčnikov ali v kombinaciji z analogi LH-RH)

- v monoterapiji
- v kombinaciji s tarčnimi zdravili:
 - letrozol v kombinaciji z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz (ZCDK4/6)
 - eksemestan v kombinaciji z everolimusom

○ fulvestrant

Indikacije za zdravljenje s fulvestrantom:

→ metastatski rak dojk pri pomenopavznih bolnicah

- v monoterapiji
- v kombinaciji z ZCDK4/6

○ progestini

→ megestrol acetat

Indikacije za zdravljenje s progestini:

→ metastatski rak dojk pri pred- in po-menopavznih bolnicah kot HT ≥ 3. reda

ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI)

Rak dojk je občutljiv na zdravljenje s številnimi citostatiki. Uporabljamo jih v kombinaciji več citostatikov ali kot monoterapijo

➤ Vrste citostatikov

○ antraciklini

→ doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin

○ taksani

→ docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel

○ drugi

- ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, cisplatin, karboplatin, gemcitabin, etopozid in drugi
- **Izbira sistemskega zdravljenja**
 Odvisna je od stadija bolezni, bioloških značilnosti primarnega tumorja in/ali metastaz, starosti bolnice, stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni, pri metastatskem raku tudi od mesta metastaz
- **Indikacije**
 - adjuvantno zdravljenje
 - neoadjuvantno zdravljenje
 - zdravljenje metastatskega raka dojk

ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

- **Vrste tarčnih zdravil**
 - **Monoklonsko protitelo trastuzumab**
Indikacije: samo za zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+):
 → dopolnilno zdravljenje
 → metastatski rak dojk
Uporaba:
 → v kombinaciji s taksani in drugimi nekardiotoksičnimi citostatiki
 → v kombinaciji s HT
 → v kombinaciji s pertuzumabom in taksani
 → v kombinaciji z lapatinibom
 → kot vzdrževalno zdravljenje (po zaključenem citostatskem zdravljenju)
 - **Pertuzumab**
Indikacije: samo v kombinaciji s trastuzumabom in taksani za zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+)
Uporaba:
 → v neoadjuvantnem zdravljenju v kombinaciji s taksani in trastuzumabom (3-4 ciklusi) po predhodnem zdravljenju z antraciklinsko shemo (3-4 ciklusi)

→ v 1. liniji zdravljenja metastatskega raka (primarni razsoj ali interval več kot 1 leto od zaključka trastuzumaba)

○ **Trastuzumab emtanzin (TDM1)**

Indikacije: za zdravljenje bolnic z razsejanim rakom, ki imajo prekomerno izražen receptor HER2 ali pomnožen gen za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+)

Uporaba:

→ v 2. in naslednjih linijah zdravljenja metastatske bolezni po napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju z trastuzumabom + pertuzumabom + taksani

→ v 1. liniji zdravljenja metastatskega raka, če je interval brez bolezni manj kot 1 leto od zaključka trastuzumaba

○ **Mala molekula lapatinib**

Indikacije:

→ metastatski rak dojk s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+) po/ob zdravljenju s trastuzumabom

Uporaba:

→ v kombinaciji s kapecitabinom

→ v kombinaciji s HT

→ v kombinaciji s trastuzumabom

○ **Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (ZCDK4/6)**

Indikacije:

→ metastatski rak dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji

Uporaba:

→ v kombinaciji z nesteroidnim ZA v 1. liniji zdravljenja metastatske bolezni (primarni razsoj, razsoj ob ali po zdravljenju s tamoksifenom v dopolnilnem zdravljenju, po zdravljenju z ZA, če je prosti interval bolezni več kot eno leto)

→ v kombinaciji s fulvestrantom v 2. ali nadaljnjih linijah metastatske bolezni

○ **Zaviralec m-TOR (everolimus)**

Indikacije:

→ metastatski rak dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji

Uporaba:

→ v kombinaciji z eksemestanom v 2. ali višjih linijah zdravljenja metastatske bolezni po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi ZA

ALGORITMI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Sistemske zdravljenje uporabljamo kot:

- dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje
- predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje
- zdravljenje metastatskega raka dojk

DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Napovedni dejavniki izida bolezni in odgovora na zdravljenje, ki jih upoštevamo pri izbiri dopolnilnega sistemskega zdravljenja

- velikost tumorja, histološki tip tumorja, stopnja malignosti oz. gradus (G), prizadetost pazdušnih bezgavk, invazija v krvne ali limfne žile (IKL), navzočnost ER in PR v tumorju, prekomerna izraženost receptorja ali gena HER2 v tumorju, proliferacijski dejavnik Ki67, genski podpis, menopavzni status, starost.

Podtipi raka dojk

Skupina	Lastnosti
Trojno negativni	<ul style="list-style-type: none">○ ER in PR negativni○ HER2 negativen
HR- HER2 +	<ul style="list-style-type: none">○ ER in PR negativni○ HER2 pozitiven
HR+HER2+	<ul style="list-style-type: none">○ ER in PR pozitivni○ HER2 pozitiven
HR+ HER2-	<ul style="list-style-type: none">○ ER in PR pozitivni○ HER2 negativen
Luminalni A	<ul style="list-style-type: none">○ Visok odstotek pozitivnih ER/PR○ Nizka proliferacija glede na Ki67○ Nizek gradus (I) ali <ul style="list-style-type: none">○ Ugoden genski podpis
Inrermediarni HR+	<ul style="list-style-type: none">○ Ne ustreza kriterijem za luminalni A ali B (npr. GII in srednji Ki67) ali <ul style="list-style-type: none">○ Intermediaren genski podpis
Luminalni B	<ul style="list-style-type: none">○ Nizek odstotek ER/PR○ Visoka proliferacija glede na Ki67○ Visok gradus (III) ali <ul style="list-style-type: none">○ Neugoden genski podpis

Trojno negativen

- KT pri vseh, razen pri duktalnih, T1aNO
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT)

HR- HER2+

- KT in trastuzumab pri vseh, razen pri duktalnih, T1aN0
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane; možen, vendar ne prednosten izbor je kombinacija brez antraciklinov TCH (docetaksel + karboplatin + trastuzumab)
 - Pri pT1b,c N0 zadostuje paklitaksel tedensko x 12
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT)
- Trastuzumab
 - v obliki infuzij ali subkutanih aplikacij na 3 tedne;
 - trajanje: 1 leto

HR+ HER2+

- KT in trastuzumab enako kot pri HR- HER2+
- HT po zaključeni KT, izbor glede na starost in menopavzni status

LUMINALNI A in/ali majhen obseg bolezni (pT1a, pT1b, N0)

- Samo HT (pri pT1aN0 tumorjih je odločitev o zdravljenju s HT individualna)
 - Predmenopavzne: tamoksifen 5 let
 - Pomenopavzne: tamoksifen ali ZA¹ 5 let

INTERMEDIARNI in/ali srednji obseg bolezni (pT1c, pT2, N0 ali pN1 (1-3))

- HT, pred tem pri večini KT
 - Predmenopavzne:
 - Tamoksifen ± MOS ali ZA + MOS pri N0 in intermediarnih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis)
 - KT in nato ZA + MOS ali tamoksifen ± MOS pri N+ in intermediarnem/slabih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis); podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke

- Pomenopavzne:
 - ZA¹ pri N0 in intermediarnih značilnosti (gradus, proliferacija, genski podpis) ±bisfosfonati²
 - KT in ZA¹ pri N+ in intermediarnem/slabih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis) ± bisfosfonati²; podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke

LUMINALNI B in/ali velik obseg bolezni (pT3 ali N2-3)

- KT nato HT pri vseh
 - Predmenopavzne: KT in nato ZA¹ + MOS ali tamoksifen ± MOS; podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke
 - Pomenopavzne: KT in nato ZA¹ ± bisfosfonati²; podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke;

PREOPERATIVNA (NEOAJUVANTNA) SISTEMSKA TERAPIJA

Neoadjuvantna KT

- **Indikacije**
 - vsi trojno negativni ali HER2 pozitivni stadijev II in III
 - luminalni B pri T4 ali ostalih z namenom deeskalacije kirurškega zdravljenja
- **Diagnostični postopek**
 - obvezna histološka biopsija tumorja za določitev napovednih dejavnikov izida bolezni in odgovora na zdravljenje
 - ocena razširjenosti bolezni (CT prsnega vratu, prsnega koša in trebuha, scintigrafija skeleta)
 - vstavev označevalnega klipa v tumor pred začetkom neoadjuvantne KT
 - MR dojke pred in po neoadjuvantni KT

¹ potrebna meritev mineralne kostne gostote ob uvedbi in nato 1x letno, po potrebi uvedba bisfosfonatov ali denosumaba v odmerkih, ki so priporočeni za zdravljenje osteoporoze

² zoledronska kislina 4 mg i.v. na 6 mesecev 3 do 5 let ali klodronat p.o. 1600 mg/dan 2 do 3 leta

➤ **Izbira zdravljenja**

- sistemska polikemoterapija: kombinacija, ki vključuje antracikline in taksane, pri HER2 pozitivnih bolnicah tudi trastuzumab ± pertuzumab
- pri bolnicah s trojno negativnim rakom, kjer po neoadjuvantni KT ne dosežemo popolnega odgovora, razmislek o adjuvantni KT s kapecitabinom

Neoadjuvantna HT

➤ **Indikacije**

- pri starejših bolnicah s hormonsko odvisnim rakom in/ali kontraindikacijami za KT

➤ **Diagnostični postopek**

- enak kot pri neoadjuvantni KT

➤ **Trajanje zdravljenja**

- 5-8 mesecev ali do najboljšega odgovora

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Namen sistemskega zdravljenja metastatske bolezni je zmanjšati simptome bolezni, izboljšati kvaliteto življenja in podaljšati preživetje. Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja je priporočljivo določiti ER, PR in HER2 v metastazah, če so te dostopne biopsiji.

Izbira sistemskega zdravljenja

Odvisna je od bioloških značilnosti tumorja, hitrosti napredovanja bolezni, razširjenosti bolezni in simptomov bolezni, stanja zmogljivosti, starosti bolnice, predhodnega sistemskega zdravljenja in spremljajočih bolezni.

➤ **Indikacije za citostatsko zdravljenje**

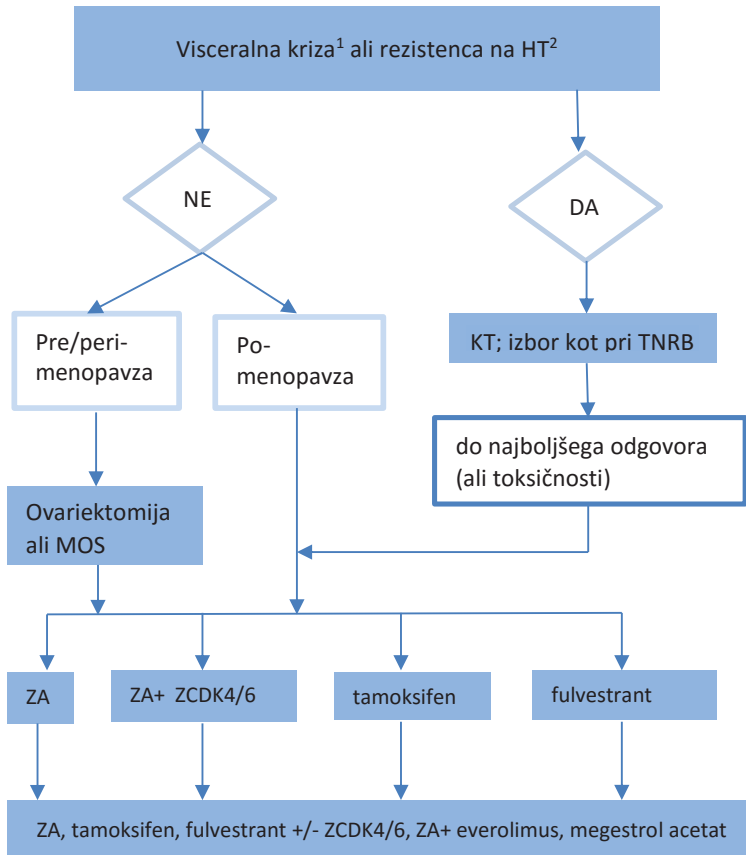
- hormonsko neodvisen tumor
- hormonsko odvisen tumor, če gre za obsežne hitro napredujoče visceralne zasevke ali po izčrpanosti HT

➤ **Indikacije za hormonsko zdravljenje**

- hormonsko odvisen tumor, ne glede na mesto metastatske prizadetosti, razen hitro napredujoči visceralni zasevki

- **Indikacije za tarčno zdravljenje s trastuzumabom ± pertuzumabom, lapatinibom, trastuzumab emtanzinom (TDM1)**
 - HER2 pozitiven tumor
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (samo v kombinaciji z nesteroidnim ZA ali fulvestrantom)**
 - pozitivni HR
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralcem m-TOR everolimusom (v kombinaciji z eksemestanom)**
 - pozitivni HR; po predhodnem zdravljenju s nesteroidnimi ZA

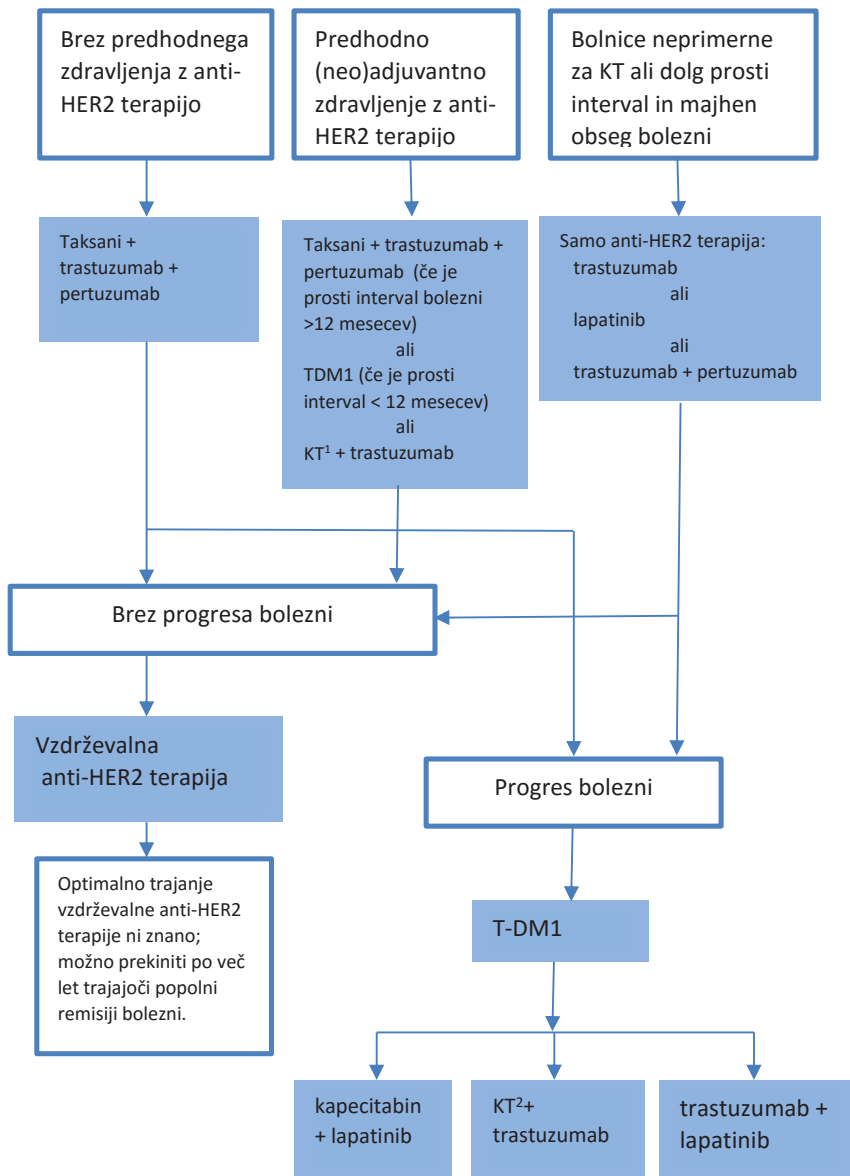
ZDRAVLJENJE HR+/HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ VISCERALNA KRIZA: karcinoma mening; obsežni jetrni zasevki: naraščajoča vrednost bilirubina brez obstrukcije žolčnih vodov, zvišane vrednosti transaminaz ob difuznih jetrnih zasevkih; limfangiokarcinoma pljuč; obsežni pljučni zasevki, ki povzročajo respiracijsko insuficienco

² PRIMARNA REZISTENCA: relaps znotraj 2 let adjuvantne HT ali progres bolezni znotraj 6 mesecev prve linije HT

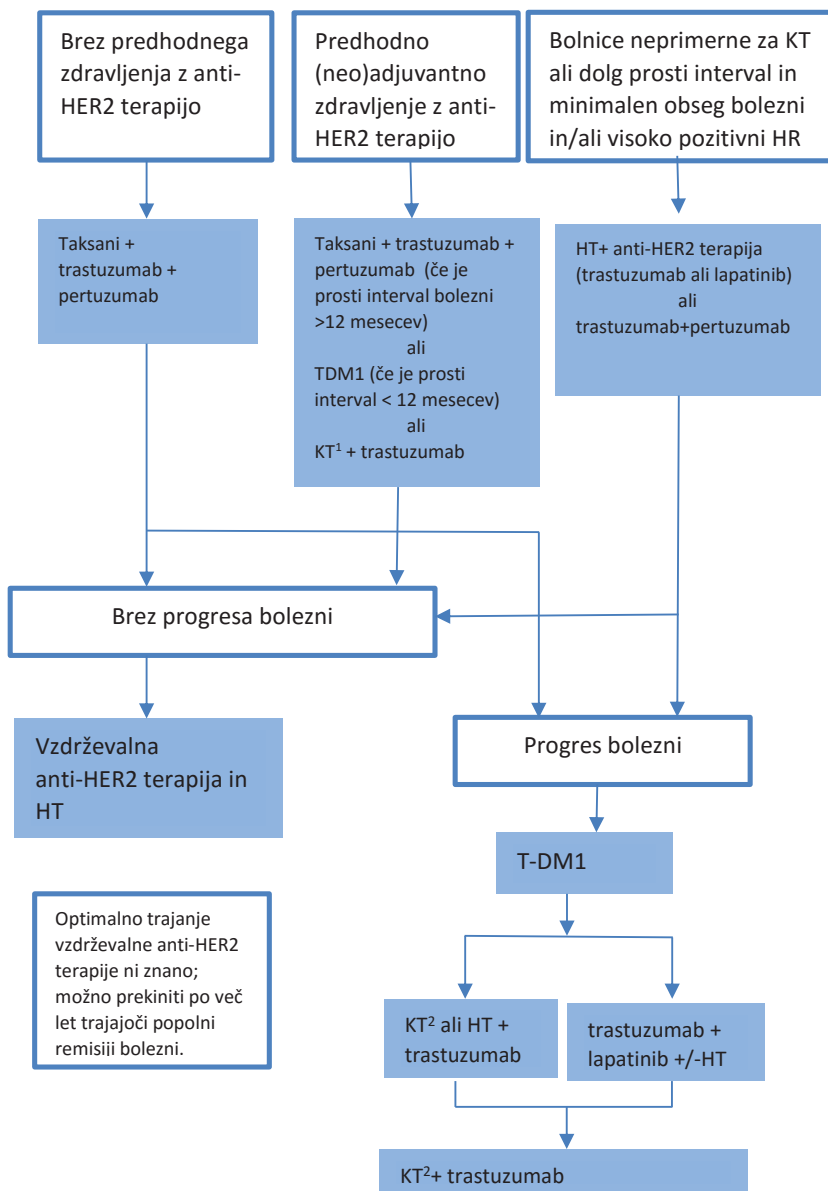
ZDRAVLJENJE HER2+ /HR- METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboptatin)

² nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena

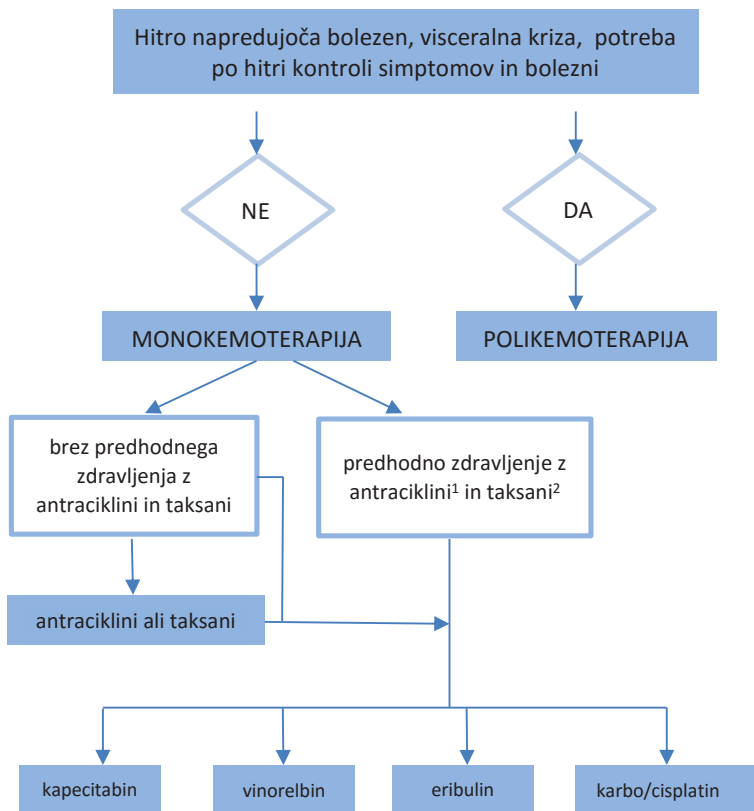
ZDRAVLJENJE HER2 +/- HR+ METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboplatin)

² nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRB)



¹ z antraciklini lahko zdravimo do maksimalnega skupnega odmerka

² taksane lahko ponovno uporabimo, če je prosti interval boleznih po (neo)adjuvantnem zdravljenju >12 mesecev

Podporno zdravljenje zasevkov v kosteh: bisfosfonati in denosumab

- **Indikacije**
 - pretežno osteolitične metastaze v kosteh in/ali hiperkalcemija
- **Način uporabe**
 - ob KT ali HT
- **Vrsta**
 - denosumab podkožno na 4 tedne¹
 - parenteralno aminobisfosfonat (zoledronska kislina, pamiodronat, ibandronat) na 3-4 tedne
 - intervale med aplikacijami zoledronske kisline lahko podaljšamo na 3 mesece
 - bisfosfonat vsakodnevno v obliki tablet (klodronat, ibandronat) izjemoma, pri zelo izbranih bolnicah, kjer gre za počasno rast tumorja, majhen obseg metastaz, dobro splošno stanje zmogljivosti in so brez hiperkalcemije

Trajanje posameznega reda sistemskega zdravljenja

- **Sistemska KT**
 - pri doseženem odgovoru do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov
- **HT (kot monoterapija ali v kombinaciji s tarčnimi zdravili)**
 - do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov
- **Trastuzumab ± pertuzumab ali lapatinib**
 - ves čas zdravljenja metastatske bolezni v kombinaciji z nekardiotoksičnimi citostatiki ali HT, dokler s tem ohranjamo vsaj stagnacijo bolezni in dokler je bolnik v zadovoljivem stanju zmogljivosti
- **Denosumab in bisfosfonati**
 - do izčrpanega specifičnega zdravljenja in izrazitega poslabšanja stanja zmogljivosti (PS nad 2) ali pojava hujših neželenih učinkov (osteonekroza čeljustnice, huda simptomatska hipokalcemija)

¹ ni indiciran za zdravljenje hiperkalcemije

Sledenje bolnic z metastatskim rakom dojk

Priporočen način sledenja bolnic z metastatskim rakom¹:

	Na začetku pred novim SZ	Med KT	Med HT	Ob sumu na progres
Ocena simptomov	da	pred vsakim ciklusom	na 1-3 mesece	da
Klinični pregled	da	pred vsakim ciklusom	na 1-3 mesece	da
Stanje zmogljivosti	da	pred vsakim ciklusom	na 1-3 mesece	da
Krvna slika, biokemija	da	pred vsakim ciklusom	na 1-3 mesece	da
CT prsnega koša, trebuha, medenice s KS	da	na 2-4 cikle	na 2-6 mesecev	da
Scintigrafija skeleta	da	na 4 cikle	na 4-6 mesecev	da
PET/CT	neobvezno	neobvezno	neobvezno	neobvezno
Tumorski marker	neobvezno	neobvezno	neobvezno	neobvezno

SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

- med zdravljenjem s tamoksifenom odsvetujemo zdravljenje z močnimi zaviralci CYP2D6 (paroksetin, fluoksetin, bupropion, duloksetin, tiklopidin, terbinafin, cinakalcet)
- med zdravljenjem z lapatinibom odsvetujemo učinkovine, ki so ali močni zaviralci (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol, nefazodon) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka) encima CYP3A4.
- med zdravljenjem z ZCDK4/6 se je treba izogniti uporabi močnih zaviralcev (klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali

¹ pri bolnikih, ki imajo dolgo trajajočo remisijo, se intervali med pregledi in preiskavami lahko podaljšajo

grenivkinega soka), ali močnih induktorjev (karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke) CYP3A

- med zdravljenjem z ZA je potrebno sočasno jemanje vitamina D
- med podporno terapijo kostnih metastaz je potrebno sočasno jemanje kalcija in vitamina D

OBSEVANJE RAKA DOJK

Namen

- **po operaciji** – uničenje morebitnih preostalih malignih celic v dojki oz. mamarni regiji in s tem preprečitev lokalne ponovitve bolezni
- **pri inoperabilnem raku** – zmanjšanje oz. popolno uničenje tumorske mase v dojki in/ali v regionalnih bezgavkah
- **pri metastatski bolezni** – kot simptomatska terapija

NEINVAZIVNI RAK

- **Indikacije**
 - Praviloma obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke. Obsevanje lahko opustimo, če je tumor manjši od 1 cm in varnostni rob dovolj širok. Pri odločitvi upoštevamo tudi značilnosti tumorja in starost bolnice.
- **Obsevano področje**
 - **Cela dojka +/- dodatek na ležišče tumorja** glede na starost bolnice in širino varnostnega roba.

INVAZIVNI RAK, stadij I in II

Po ohranitveni operaciji dojke

- **Indikacije**
 - Praviloma obsevamo vse bolnice. Obsevanje lahko opustimo pri bolnicah starejših od 70 let, če je varnostni rob dovolj širok, tumor manjši od 2 cm, malignostna stopnja I do II, tumor hormonsko odvisen.
- **Obsevano področje**
 - **Cela dojka +/- dodatno obsevanje ležišča tumorja** glede na starost bolnice, malignostno stopnjo, prisotnost LVI in širino varnostnega roba.

- Pri skrbno izbranih bolnicah z nizkim tveganjem za ponovitev se lahko odločimo za delno obsevanje dojke.
- Področje regionalnih bezgavk:
 - Periklavikularne bezgavke obsevamo:
 - pri bolnicah z več kot 3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami po odstranitvi pazdušnih bezgavk,
 - pri bolnicah z 1 do 3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami in večjim tveganjem za lokoregionalni recidiv (mlade bolnice, prisotna LVI, slabo diferencirani tumorji, negativni HR).
 - Pazduho obsevamo:
 - po opuščeni disekciji pazdušnih bezgavk in klinično prizadetih pazdušnih bezgavkah,
 - pri rezidualni bolezni po disekciji pazduhe
 - pri 1-2 pozitivnih varovalnih bezgavkah po ohranitveni operaciji dojke, če ni bila narejena disekcija pazdušnih bezgavk
 - Parasternalne bezgavke obsevamo:
 - pri histološko potrjenih zasevkih v parasternalnih bezgavkah
 - pri pN+ in tumorju v notranjih in centralnem kvadrantu ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv (mlade bolnice, prisotna LVI, visoka malignostna stopnja, negativni HR)

➤ Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem

- **pri bolnicah brez dopolnilne KT**
 - 4 – 8 tednov po operaciji
- **dopolnilna KT z antraciklini ali taksani**
 - praviloma 3 tedne po končani KT (največ 6 mesecev po operaciji)
- **dopolnilna KT po shemi CMF**
 - po končani KT ali 16 tednov po operaciji

Po mastektomiji

➤ Indikacije

- 1) tumor večji od 5 cm
- 2) prizadete več kot 3 pazdušne bezgavke
- 3) tumor sega v kirurški rob

- 4) prizadete 1 do 3 pazdušne bezgavke in/ali tumor < 5 cm ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv (spol, starost, prisotna LVI, visoka malignostna stopnja, negativni HR)
- **Obsevano področje**
 - prsna stena pri vseh bolnicah z/brez področja regionalnih bezgavk
 - **Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem**
 - enak kot po ohranitveni operaciji dojke

OBSEVANJE PO REKONSTRUKCIJI DOJKE Z REŽNJEM ALI S SILIKONSKO PROTEZO

- Indikacije za obsevanje so enake kot po mastektomiji, enako se odločamo tudi o obsevanem področju.
- Možnost zapletov zaradi obsevanja je večja pri silikonskih vsadkih kot pri režnjih.

OBSEVANJE PO NEOADJUVANTNI KT ALI HT

- Pri **operabilnih rakah dojke** je indikacija za obsevanje enaka kot po ohranitveni operaciji dojke oziroma mastektomiji, le da je potrebno upoštevati značilnosti tumorja oziroma obseg bolezni pred začetkom sistemskega zdravljenja.
- Pri **inoperabilnih rakah dojke** se odločamo za obsevanje dojke in regionalnih bezgavk individualno - glede na obseg bolezni, značilnosti tumorja in starost bolnice.
- **Vnetni rak dojke** – obsevamo prsno steno in periklavikularne bezgavke.

LOKALNI RECIDIV

- **Indikacije** za obsevanje so:
 - radikalno odstranjen recidiv po mastektomiji ali ohranitveni operaciji, če bolnica ni bila predhodno obsevana
 - kirurško neradikalno odstranjen recidiv
 - inoperabilen recidiv

➤ **Obsevano področje**

- odvisno od obsega lokalnega recidiva, upoštevamo pa tudi morebitno že prejeto dozo in obsevalno polje pri predhodnem zdravljenju

METASTATSKI RAK DOJK

Obsevamo s paliativnim namenom.

➤ **Najpogostejše indikacije so:**

- kostne metastaze - zaradi bolečine, kompresije hrbtenjače, grozeče patološke frakture - tudi pooperativno
- metastaze v možganih ali meningah - tudi pooperativno
- metastaze v mehkih tkivih - krvavitve, bolečine
- metastaze (običajno v bezgavkah), ki povzročajo kompresijo živčnih pletežev, dihalnih poti, velikih žil, sečevodov, žolčevoda

➤ **Obsevano področje**

- odvisno od lokalizacije metastaze

➤ **Paliativno obsevanje mora biti časovno usklajeno s sistemskim zdravljenjem.**

NEINVAZIVNI RAK DOJK

DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)

DCIS je prekanceroza.

➤ Diagnostika

- anamneza in klinični status
- obojestranska mamografija
- RTG ali UZ vodena debeloigelnna biopsija

➤ Zdravljenje

- ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico ± obsevanje¹
- mastektomija ± biopsija prve bezgavke ± rekonstrukcija dojke
- po končanem lokalnem zdravljenju razmislek o uvedbi tamoksifena (pre- in pomenopavzne bolnice) ali zaviralca aromataze (pomenopavzne bolnice) za 5 let²

LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS)

LCIS je indikator visoke ogroženosti za rak dojke. Nekatere oblike LCIS (pleomorfni LCIS) imajo lahko podoben biološki potencial kot DCIS (prekanceroza).

➤ Diagnostika

- anamneza in klinični status
- obojestranska mamografija
- RTG ali UZ vodena debeloigelnna biopsija

➤ Zdravljenje

- Klasični LCIS:

¹ Obsevanje po ohranitveni operaciji dojke zmanjša verjetnost lokalnega recidiva za okrog 50%. Načelno obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke. Obsevanje lahko opustimo, če je tumor manjši od 1 cm in varnostni rob enak ali večji od 1 cm. Pri odločitvi upoštevamo tudi značilnosti tumorja in starost bolnice.

² Hormonska terapija zmanjša ogroženost za lokalni recidiv pri bolnicah s hormonsko odvisnim DCIS zdravljenih z ohranitveno operacijo dojke, poleg tega zmanjša ogroženost za nastanek raka v drugi dojki pri bolnicah zdravljenih z ohranitveno operacijo dojke ali mastektomijo. Vpliv na preživetje ni bil dokazan.

- nesuspektne slikovne preiskave: zdravljenje ni potrebno, razmislek o ukrepih za zmanjšanje ogroženosti za pojav raka dojke (glejte spodaj)
- suspektne spremembe na slikovnih preiskavah: ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico za pridobitev dokončne diagnoze, sicer zdravljenje ni potrebno
- Pleomorfni LCIS: ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico

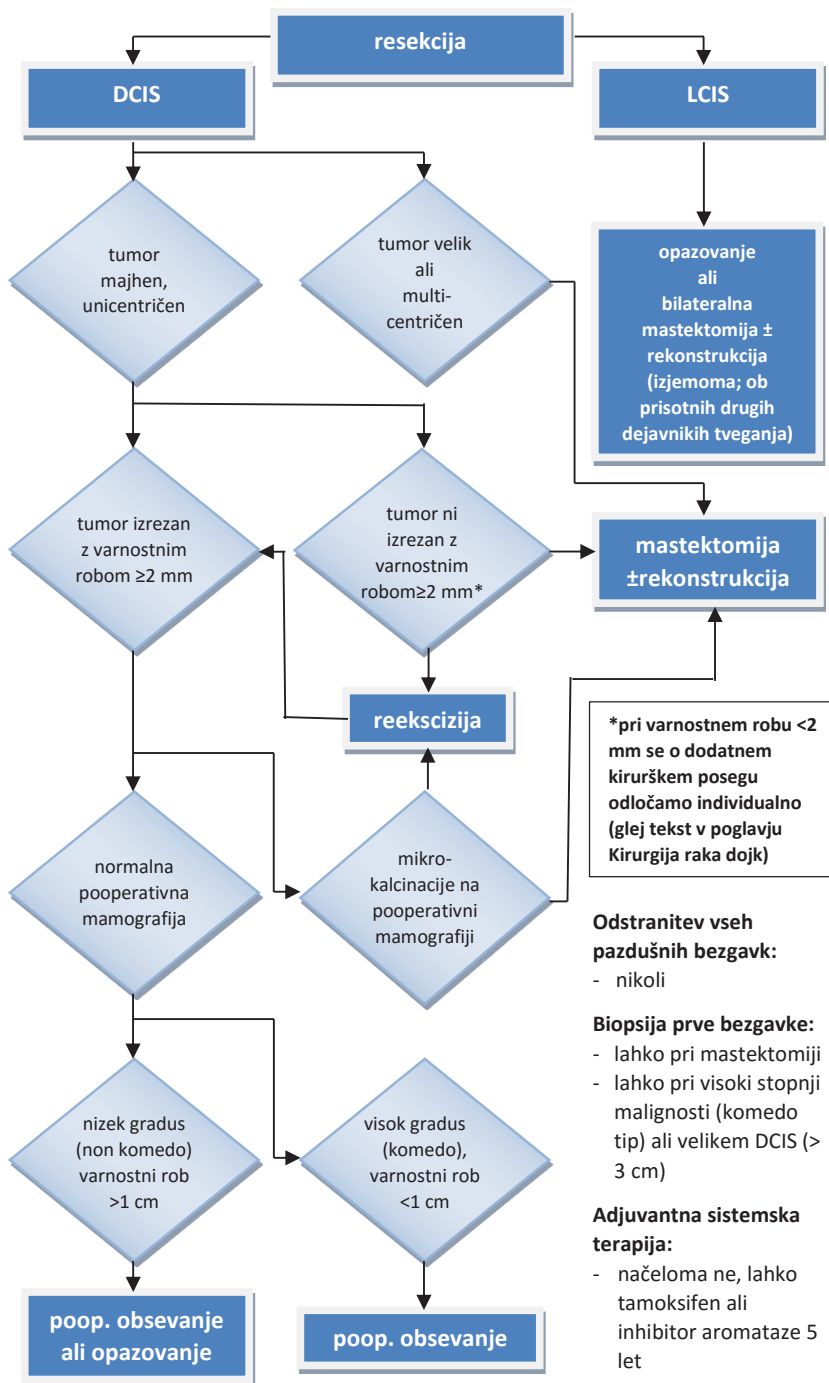
Ogroženost za pojav invazivnega raka je pri bolnicah z LCIS velika in enaka za obe dojki, zato so potrebne redne klinične in mamografske kontrole enkrat letno. Za zmanjšanje ogroženosti za pojav invazivnega raka imamo na voljo dve možnosti:

- bilateralna mastektomija s takojšnjo rekonstrukcijo¹
- kemoprevencija s tamoksifenom; če je tamoksifen kontraindiciran lahko razmislimo o kemoprevenciji z eksemestanom ali anastrozalom (samo pri postmenopavzalnih ženskah)²

¹ V posebnih primerih, ko ima ženska dodatne dejavnike tveganja za pojav invazivnega raka (npr. družinska ogroženost); pri ženskah brez dodatnih dejavnikov tveganja se za to možnost odločamo izjemoma

² Kemoprevencija zmanjša možnost za pojav invazivnega raka za okrog 50%

ALGORITEM ZDRAVLJENJA NEINVAZIVNEGA RAKA DOJK



NADZOR BOLNIC Z RAKOM DOJK

Priporočila za obseg preiskav pri bolnicah z rakom dojk stadija I in II so prikazana v tabeli na naslednji strani (stran 81).

- **V nadzoru na OI ostanejo bolnice:**
 - bolnice na citostatskem, anti-HER2 ali hormonskem zdravljenju
 - bolnice z metastatsko boleznijo
 - bolnice z visoko ogroženostjo za ponovitev bolezni
 - bolnice z dokazanimi mutacijami BRCA1, BRCA 2
 - bolnice zbolele pred 30 letom starosti

- **Za nadzor v ambulantah za boleznj dojk (izven OI) so primerne bolnice, ki ustrezajo naslednjim kriterijem:**
 - bolnice z neinvazivnim rakom (DCIS, LCIS) po 1 letu od začetka zdravljenja
 - bolnice brez hormonskega zdravljenja po 5 letih od začetka zdravljenja
 - bolnice po končanem dopolnilnem hormonskem zdravljenju

PRIPOROČILO ZA NADZOR NAD BOLNICAMI, ZDRAVLJENIMI ZARADI RAKA DOJK STADIJA I in II

MESECI	0 ¹	6	12	18	24	30	36	letno
klinični pregled	X	X	X	X	X	X	X	letno
mamografija	X		X		X		X	letno
laboratorijske preiskave ²	X	ob klinično sumljivih simptomih in znakih						
RTG p.c.	X	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
scintigrafija skeleta ³		ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
UZ jeter ³		ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						

Bolnice z dokazano visoko družinsko ogroženostjo za raka dojke in jajčnikov, ki so bile zdravljene zaradi raka dojke, nadzorujemo tudi po priporočilih, ki jih prejmejo pacientke skupaj z izvidom testiranja v ambulantni za genetsko svetovanje

¹ začetek zdravljenja

² hemogram, AF, Ca²⁺, jetrni testi, Ca 15-3

³ scintigrafija skeleta in UZ trebuha obvezna ob začetku zdravljenja tudi pri kliničnem stadiju IIb (če je indicirana neodjuvantna kemoterapija), patoloških laboratorijskih izvidih in bolečinah v skeletu