

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

V SODELOVANJU Z

ZDRUŽENJE ZA SENOLOGIJO SZD,
ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE SZD
IN ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

31. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

**DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA (DPOR) –
POROČILO O POTEKU PROGRAMA**

**PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV
S KOŽNIM MELANOMOM**

IN

SMERNICE DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Ljubljana

8. in 9. junij 2018

Hotel Four Points By Sheraton MONS

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

V SODELOVANJU Z

ZDRUŽENJE ZA SENOLOGIJO SZD,
ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE SZD
IN ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

31. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

**DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA (DPOR) –
POROČILO O POTEKU PROGRAMA**

**PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV
S KOŽNIM MELANOMOM**

IN

SMERNICE DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Ljubljana

8. in 9. junij 2018

Hotel Four Points By Sheraton MONS

31. ONKOLOŠKI VIKEND

(Zbornik)

Organizacijski odbor:

Amela Duratović Konjević, Janez Žgajnar, Srdjan Novaković, Simona Borštnar, Branko Zakotnik

Strokovni odbor:

Janez Žgajnar, Simona Borštnar, Marko Hočevar, Srdjan Novaković, Branko Zakotnik, Danica Rotar Pavlič

Lektor:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

S. Novaković, B. Zakotnik, J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva
in
Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada:

300 izvodov

Natisnil:

Tiskarna GTO Košir d.o.o., Kranj, maj 2018

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006.81(082)
618.19-006(082)

ONKOLOŠKI vikend (31 ; 2018 ; Ljubljana)
Smernice zdravljenja malignega melanoma, smernice zdravljenja raka
dojk in državni program obvladovanja raka -poročilo : zbornik / 31.
onkološki vikend, Ljubljana, 8. in 9. junij 2018 ; [uredniki S. Novaković
... et al.]. - Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega
zdravniškega društva : Onkološki inštitut, 2018

ISBN 978-961-7029-08-6 (Onkološki inštitut)
1. Gl. stv. nasl. 2. Novaković, Srdjan
295089920

VSEBINA

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA (DPOR) – POROČILO O POTEKU PROGRAMA 4

Izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM10

Marko Hočevar, Primož Strojani, Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Marko Boc, Barbara Perić, Boštjan Luzar, Jože Pižem, Olga Blatnik, Katarina Karner, Tomi Bremec, Tanja Ručigaj Planinšek

SMERNICE ZDRAVLJENJA RAKA DOJK 56

Ana Blatnik, Andraž Perhavec, Barbara Gazić, Barbara Vidergar – Kralj, Erika Matos, Ivica Ratoša, Janez Žgajnar, Kristijana Hertl, Marko Hočevar, Mateja Krajc, Nikola Bešič, Simona Borštnar, Snežna Paulin Košir, Tanja Marinko, Ulrika Klopčič

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA (DPOR) – POROČILO O POTEKU PROGRAMA

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana
Državni koordinator DPOR

Po potrditvi Državnega programa obvladovanja raka (DPOR) 2017–2021 na Vladi RS aprila 2017 smo takoj pričeli z ustanavljanjem organov vodenja ter delovnih teles, opredeljenih v dokumentu. Dogovorili smo se za novo postavitev spletnega mesta. Imenovan je bil Strokovni svet DPOR s koordinatorji za področja DPOR, prvi sestanek smo imeli konec junija 2017, zadnji pa v aprilu 2018. Imenovan je bil tudi Svet za nadzor DPOR, ki se je prvič sestel v začetku decembra 2017 (predviden sestanek enkrat letno). V zaključkih je bila kot prva prioriteta izpostavljena informacijska tehnologija, zato je bila prva delovna skupina, ki smo jo ustanovili, prav Delovna skupina za IT DPOR, ki se je sestala že večkrat. Trenutno poteka analiza o stanju informacijske tehnologije v slovenskih zdravstvenih ustanovah za ugotavljanje možnosti povezovanja z eZdravjem, ki je temelj IT DPOR. Poleg tega trenutno testiramo možnosti uvoza vseh digitalnih slik iz/v PACS sisteme vseh javnih zdravstvenih ustanov prek eZdravja z namenom, da bo sistem funkcionalen za vse do jeseni 2018. Vsi zapisniki sestankov Strokovnega in Nadzornega sveta bodo dostopni na novem spletnem mestu (www.dpor.si).

Izredno pomemben, lahko bi rekli ključen dosežek je bilo sprejetje sprememb zakona o podatkih v zdravstvu, ki je temelj, da lahko nadaljujemo z DPOR v vseh zastavljenih ciljih od primarne preventive do zdravljenja.

Izpostavil bi še:

- Poslana je bila pobuda na RSK za patologijo za poenotenje histološkega/citološkega izvida v sodelovanju s skupino IT. Pobuda je bila obravnavana na njihovi redni seji novembra in je bila ocenjena za pozitivno. V sklepih so se odločili že za nekaj pomembnih strokovnih sistemskih rešitev glede tega vprašanja in predlagali člane za delovno skupino za celično-tkivno diagnostiko, ki se je prvič sestala letos spomladi.
- Uspešna Vloga za ciljani raziskovalni projekt na ARRS za Analizo stanja in ocene kadrovske potrebe za izvajanje zdravljenja raka v Republiki Sloveniji in Analizo stanja na področju uroloških rakov.
- Imenovana je bila delovna skupina za celostno rehabilitacijo za pripravo Akcijskega načrta celostne rehabilitacije, kot je predvideno v DPOR 2017–2021, ki uspešno intenzivno deluje in je že v fazi priprave pilotnih projektov za to področje.
- Podana je bila pripomba na javno razpravo Zakona o raziskovalni dejavnost za vključitev javnih terciarnih zdravstvenih zavodov med raziskovalne institucije.

V nadaljevanju bi podrobneje opredelil aktivnosti na področju primarne preventive in presejalnih programov ter se na kratko dotaknil zamujenih priložnosti, s katerimi se bo treba spoprijeti v bodočnosti na področju obvladovanja raka.

PRIMARNA PREVENTIVA

TOBAK

Sprejeti **Zakon o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov ZOUTPI** (UL RS, št. 9/17) uvaja velika slikovno-besedilna zdravstvena opozorila, prepoved dajanja na trg tobačnih izdelkov z značilno aromo, celovito ureditev elektronskih cigaret, novih tobačnih izdelkov in zeliščnih izdelkov za kajenje, strožje obveznosti poročanja o sestavinah in emisijah tobačnih izdelkov, strožje ukrepe za preprečevanje ponarejanja in nezakonite trgovine s tobačnimi izdelki (identifikacijska oznaka in varnostni element) in prepoved čezmejne prodaje tobačnih izdelkov na daljavo. Dodatno zakon določa popolno prepoved oglaševanja, razstavljanja in promocije, uvedbo dovoljenj za prodajo, jasnejšo definicijo zaprtega prostora, prepoved kajenja v zasebnih vozilih v prisotnosti mladoletnih oseb, prepoved prikazovanja in uporabe tobaka, tobačnih in povezanih izdelkov na televiziji (ta prepoved ne velja za filmsko produkcijo) ter v okviru javnih nastopov, uvedbo enotne embalaže in izenačitev obravnave elektronskih cigaret z ostalimi tobačnimi izdelki (prepoved uporabe v zaprtih javnih prostorih, prepoved oglaševanja, licenca za prodajo in starostna omejitev za nakup).

Ministrstvo za zdravje (MZ) je v sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za javno zdravje (NIJZ) izvedlo obeležitev **Svetovnega dne brez tobaka 2017** pod globalnim geslom "Tobak - grožnja razvoju".

Zagotovljeno je financiranje širitve obsega delovanja brezplačne telefonske linije 080 2777 za pomoč pri opuščanju kajenja tudi na dopoldanski čas in med vikendi.

Izvedena je medijska kampanja za ozaveščanje o škodljivosti kajenja v avtomobilu v prisotnosti mladoletnih.

V okviru javnega razpisa za programe varovanja in krepitve zdravja na področju tobaka in alkohola je MZ podprlo 15 programov nevladnih organizacij v skupni višini 3.034.577 EUR za 2017, 2018 in 2019.

PREHRANA IN GIBANJE

Vlada RS je potrdila Akcijski načrt za izvajanje Resolucije o nacionalnem programu o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje 2015–2025 do leta 2018.

Ustanovljena je bila medresorska delovna skupina državnih sekretarjev, ki bdi nad

izvajanjem akcijskega načrta.

Oktober 2017 je bila izvedena **2. Nacionalna konferenca o prehrani in telesni dejavnosti** in vzpostavljen **portal DOBER TEK Slovenija**.

MZ je podprlo in aktivno sodelovalo na mednarodni konferenci **ONCA (Optimal nutrition care for all)** v oktobru 2017.

V 2017 so bile podpisane **zaveze živilskopredelovalne industrije (mlečni sektor)** za zmanjševanje sladkorja v mlečnih izdelkih.

Sprejeta je bila **5-letna strategija za izvajanje Šolske sheme**, ki otrokom v šolah omogoča brezplačno razdeljevanje zelenjave in sadja.

MZ je partner pri izvajanju projektov, kot so **Tradicionalni slovenski zajtrk, Dan slovenske hrane**.

MZ je kot pomemben deležnik podprlo aktivnosti v okviru **Evropskega tedna športa in Evropskega tedna mobilnosti**.

V okviru javnega razpisa za programe varovanja in krepitev zdravja za področje prehrane in telesne dejavnosti za zdravje je MZ podprlo **19 programov za spodbujanje zdravega prehranjevanja in telesne dejavnosti v skupni višini 1.900.000 EUR za 2017, 2018 in 2019**.

ALKOHOL

MZ je podprlo delovanje **spletnega portala MOSA** s ciljem mobilizacije skupnosti za odgovornejši odnos do alkohola.

MZ je izvedlo medijsko podprto akcijo **Slovenija piha 0,0** z namenom zmanjšanja rabe alkohola v prometu.

V okviru javnega razpisa za programe varovanja in krepitev zdravja na področju tobaka in alkohola je MZ podprlo **15 programov nevladnih organizacij v skupni višini 3.034.577 EUR za 2017, 2018 in 2019**.

IZPOSTAVLJENOST SONCU IN SOLARIJEM

MZ sofinancira program **“Pametno s soncem za zdravo in mladostno kožo”** za povečanje osveščenosti splošne javnosti ter še posebej rizičnih skupin prebivalstva (mladi, ženske) o škodljivih vplivih UV-sevanja na kožo.

NIJZ izvaja program **Varno s soncem**, ki seznanja predšolske otroke in šolarje o

škodljivih posledicah delovanja sončnih žarkov in ukrepih, s katerimi lahko nastanek teh posledic učinkovito preprečimo oziroma zmanjšamo.

DELOVNO OKOLJE

MZ sofinancira **strokovne in razvojne naloge na področju varovanja zdravja delavcev UKC-KIPMDŠ** v višini 25.000,00 EUR. V letu 2017 se je v tem okviru izvajal projekt Varno delo na soncu.

MZ je pripravilo **predlog Pravilnika o poklicnih boleznih**, ki je v obravnavi na Ekonomsko-socialnem svetu.

MZ sodeluje pri pripravi **osnutka Strategije na področju varnosti in zdravja pri delu v RS**, katere nosilec je Ministrstvo za delo, družino in socialne zadeve (MDDSZ).

IONIZIRAJOČE SEVANJE

Aktivnosti Uprave za varstvo pred sevanji na področju omejevanja izpostavljenosti radonu v 2017 so bile usmerjene v **nadaljevanje sistematičnega pregledovanja delovnega in bivalnega okolja zaradi radona** (meritve v vzgojno-izobraževalnih, zdravstvenih, kulturnih ustanovah).

V sodelovanju z Ministrstvom za izobraževanje, znanost in šport (MIZŠ) je bil organiziran **posvet na temo radona** s predstavniki vzgojno-izobraževalnih ustanov.

V pripravi so **smernice za gradbeno sanacijo** obstoječih zgradb, v katerih so bile ugotovljene povišane vrednosti koncentracij radona (MIZŠ, Zavod za gradbeništvo Slovenije – ZAG).

V sodelovanju z ZAG se pripravljajo **smernice za novogradnje, varne pred radonom**.

V pripravi je zloženka o radonu za vse učence 7. razredov osnovnih šol ter možnost izposoje preprostih merilnikov koncentracije radona.

MZ je zagotovilo **povečanje sredstev za izvajanje aktivnosti** na področju zmanjšanja izpostavljenosti radonu v proračunih za 2018 in 2019.

OKUŽBE, POVEZANE Z RAKOM (OKUŽBE S HPV, HEPATITIS B)

V okviru javnega razpisa MZ financira programe **NVO za preprečevanje HIV, HBV in HCV in spolno prenosljivih okužb** v vrednosti 945.000 EUR za 2017, 2018 in 2019. V okviru teh programov se poleg osveščanja o preprečevanju HIV, hepatitisov in drugih spolnih okužb izvaja tudi testiranje s svetovanjem za moške, ki imajo spolne odnose

z moškimi (MSM). Nevladne organizacije moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, znotraj teh programov napotujejo necepljene osebe na cepljenje proti HBV.

Izdelan je **Načrt ukrepov za povečanje deleža cepljenih** v RS (tudi proti okužbam s HPV in proti hepatitisu B). Sodelovali so člani delovne skupine za cepljenje (primarni pediatri, NIJZ, Zdravstveni inšpektorat RS (ZIRS), MDPŠ in MZ). Načrt se vseskozi posodablja in dopolnjuje:

oktobra in novembra 2017 je MZ s strokovnjaki sodelovalo na **strokovnih dnevih ravnateljev in ravnateljic vrtcev in osnovnih šol**, kjer je razprava tekla tudi o izvajanju cepljenja proti HPV in precepljenosti deklic;

medijska kampanja MZ "Skupaj za družbo zdravja", katere del je namenjen tudi promociji cepljenja;

sofinanciranje projekta Imuno, v okviru katerega študenti medicine osveščajo strokovno in laično javnost o pomenu in dobrobitih cepljenja;

poteka priprava **izhodišč za spremembo Zakona o nalezljivih boleznih** s poudarkom na vsebini, ki opredeljuje izvajanje cepljenja v RS;

sprejet je bil **Pravilnik o potrilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkov cepljenja in zdravstvenih napakah pri cepljenju**;

vzpostavljen **e-Register Cepljenih Oseb (eRCO)**, ki bo v letu 2018 polno delujoč.

PRESEJALNI PROGRAMI

Zelo sem vesel, da potekajo v Sloveniji vsi trije za EU priporočeni presejalni programi za raka na tako visokem strokovnem nivoju, ki bi morali biti vzor za ureditev celotnega DPOR (zdravstva). Kako uspešna sta ZORA in SVIT že v doseganju končno zastavljenih ciljev, presega obseg tega prispevka. Jaz osebno jih štejem ne samo med največje dosežke slovenske onkologije, temveč tudi slovenske medicine, če seveda štejemo kot merilo pridobljena kakovostna leta življenja (QUALY). Vseeno pa bi izpostavil program DORA, ki je ob 10. obletnici dosegel pokritost cele Slovenije, seveda ob zadržani visoki kakovosti, in se je postavil povsem enakovredno ob bok ZORI in SVITU.

ZAMUJENE PRILOŽNOSTI

Precej moramo še postoriti, da bi bila oskrba bolnikov z rakom optimalna. Predvsem to velja za področje čakalnih dob v zdravstvu, ki predstavljajo problem za vse rake, kjer presejalni programi nimajo vloge, ter izvajanje zdravljenja vključno s paliativno oskrbo. Glede na DPOR ne uresničujemo ideje mrež ustanov za zdravljenje raka, ki smo jih predvideli. Jih ne uresničujemo tako za področje kirurškega zdravljenja, obsevanja (drugi center v Mariboru še vedno ne deluje v polni kapaciteti) in predvsem na področju systemskega zdravljenja, ki je v eksponentnem vzponu in potrebe nevzdržno prehitujejo kadrovske kapacitete. Poleg problema števila specialistov internistov onkologov pa je očiten tudi problem bega specializantov/mladih specialistov iz sekundarnih v terciarne centre. Temu bo treba posvetiti posebno pozornost, je pa res, da onkologija ni izjema in

morda bo nov način specializacij, ki je v veljavi z aprilom letos, na osnovi novo sprejetih zakonov ugodno vplival na ta pojav. O tem si lahko preberete v uvodniku ISIS, Maj 2018.

ZAKLJUČEK

Obvladovanje raka v državi je zelo kompleksno, zahteva poznavanje tako onkologije kot prednosti in slabosti našega zdravstvenega sistema. Menim, da bi se organi vodenja (Strokovni svet DPOR, Nadzorni svet DPOR) morali bolj intenzivno ukvarjati s tem problemom. Vrsta drugih zadolžitev članov, vključno z glavnim koordinatorjem, je ovira, po drugi strani pa izključno vodenje tega programa brez integracije z vsakdanjo prakso tudi ni rešitev.

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM

RECCOMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA

¹Marko Hočevar, ¹Primož Strojan, ¹Janja Ocvirk , ¹Martina Reberšek, ¹Marko Boc, ¹Barbara Perić, ²Boštjan Luzar, ²Jože Pižem, ¹Olga Blatnik, ¹Katarina Karner, ³Tomi Bremec, ³Tanja Ručigaj Planinšek

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

³Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izred. prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

E-pošta: *mhocevar@onko-i.si*

KAZALO

POVZETEK	13
PREVENTIVNI UKREPI	16
DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MALIGNEGA MELANOMA	16
Genetska nagnjenost (družinski melanom)	16
Ultravijolično sevanje	17
Melanocitni nevusi	17
Fototip kože	17
Nemelanomski rak kože	17
Imunosupresija	18
Genodermatoze	18
STADIJI KOŽNEGA MELANOMA	18
ZAMEJITVENE PREISKAVE	22
PROGNOZA	23
STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID	24
Primarni tumor	24
Protokol patohistološkega izvida biopsije varovalne bezgavke	29
Protokol patohistološkega izvida disekcije bezgavk pri melanomu	29
DIAGNOZA MELANOMA KOŽE	30
Klinični in histološki (pod)tipi melanoma	31
ZDRAVLJENJE	32
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE	32
Biopsija pigmentne lezije	32
Kirurško zdravljenje primarnega melanoma	32
Kirurško zdravljenje bezgavk	33
Biopsija bezgavke	33
Disekcija področnih bezgavčnih lož	34
Biopsija varovalne bezgavke	34
Neznan primarni melanom	35
Lokoregionarna ponovitev	35
RADIOTERAPIJA	36
Indikacije za XRT	36
Priporočeni režimi obsevanja	38
Kombiniranje obsevanja in sistemskih zdravil	39
Tehnike obsevanja	39
DOLOČANJE MUTACIJ V GENU BRAF, NRAS IN C-KIT, IZRAŽENOST LIGANDA PD-1 (PD-L1)	40
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA	40
Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma	41
Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma	42

Sistemsko zdravljenje redkih (nekožnih) tipov melanoma	43
PRIPOROČILA ZA SPREMLJANJE BOLNIKOV	44
SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA	45
Mukozni melanom	45
Akralni lentiginozni melanom	45
Subungvalni melanom	45
Dezmoplastični melanom	45
Multipli primarni melanom	45
Melanom v otroštvu	46
Melanom v nosečnosti	46
Hormonsko nadomestno zdravljenje in oralna kontracepcija	46
LITERATURA	47

POVZETEK

Incidenca melanoma v svetu in Sloveniji še vedno narašča. Število obolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %.

Incidenca melanoma v svetu in Sloveniji še vedno narašča, skupaj z njo pa žal tudi umrljivost. V zadnjem desetletju se je incidenca podvojila. Preživetje se je v zadnjih 20 letih izboljšalo, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja melanoma. in enotnih pristopov v primarnem zdravljenju.

Približno 25 % melanomov vznikne v predobstoječem melanocitnem nevasu, večina pa jih nastane de novo. Dejavnike tveganja za nastanek melanoma delimo na genetske in okoljske, pomembna pa je tudi njihova medsebojna interakcija. Med preventivne ukrepe za preprečevanje melanoma uvrščamo zaščito kože pred UV-sevanjem, neuporabo solarijev in redno (samo)pregledovanje kože. Pri prepoznavanju melanoma nam je v pomoč metoda **ABCDE**: **A** (*asimetrija, angl. Asymmetry*), **B** (*rob, angl. Border*), **C** (*barva, angl. Colour*), **D** (*premer, angl. Diameter*), **E** (*spreminjanje, angl. Evolution*). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in se spreminja.

Ker je nastanek melanoma povezan z delovanjem UV-žarkov (predvsem pri intermitentnem, občasnem sončenju in sončnih opeklinah), je pomembna fizična zaščita pred sončnimi žarki (predvsem v mladosti!) in uporaba zaščitnih krem.

Samopregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlolasih in pegastih rdečelascih. Ljudje s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi potrebujejo redne dermatološke preglede, saj je pri njih doživljenjsko tveganje za nastanek melanoma 2- do 30-%.

Zgodnejše prepoznavanje melanoma je možno ob uporabi metode ABCDE opažanja nepravilnosti pigmentirane kožne lezije (asimetrija, nepravilni robovi, nepravilna pigmentacija, premer, elevacija).

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom določimo po klasifikaciji TNM, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s tumorji T1a (debelina <0,8 mm, brez ulceracije) je zelo dobra (5-letno preživetje je 92,7-%).

Pri sumljivih pigmentnih lezijah opravimo za potrditev diagnoze ekscizijsko biopsijo z varnostnim robom 2–5 mm. Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško — ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Standardiziran patološki izvid je obvezen, saj s tem določimo najpomembnejše prognostične dejavnike.

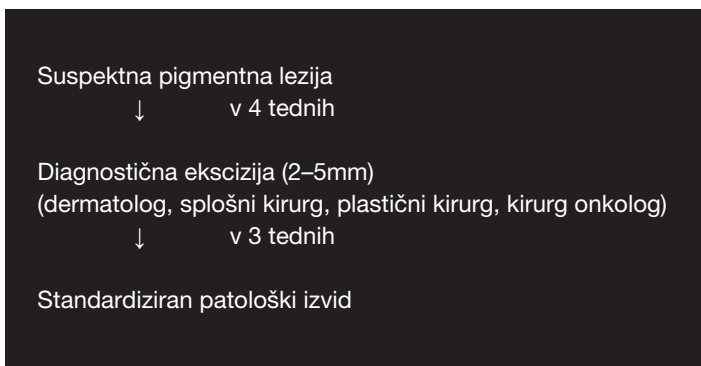
Zdravljenje metastatskih bezgavk je prav tako kirurško. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Napravimo jo pri bolnikih z

melanomom debeline več kot 0,8 mm. Pri bolnikih s klinično ugotovljenimi metastatskimi bezgavkami napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože, odstranitev le posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk v končnem patološkem izvidu (minimalno 5 pri dimeljnih bezgavkah, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih).

Postoperativno obsevamo področje primarnega tumorja takrat, ko radikalni posegi niso možni ali v primerih posebnih entitet (mukozni, nevrotropni melanom). Področja bezgavčnih lož postoperativno obsevamo, kadar obstaja sum na mikroskopski ostanek (število prizadetih bezgavk, preraščanje ovojnice). Paliativno obsevanje zasevkov je prav tako pomembno, saj zmanjša simptome bolezni.

Bolnike z melanomom zaradi možnosti ponovitve bolezni in zaradi večje verjetnosti pojava novega primarnega melanoma spremljamo doživljenjsko.

Sistemsko zdravljenje melanoma z zdravili poteka kot adjuvantno zdravljenje in zdravljenje metastatske bolezni. Adjuvantno zdravljenje je pooperativno zdravljenje z namenom zmanjšanja verjetnosti ponovitve bolezni in podaljšanja celotnega preživetja. O vrsti adjuvantnega sistema zdravljenja se odločamo glede na patohistološki stadij bolezni in biološke označevalce, upoštevati moramo tudi splošno stanje bolnika, njegove sočasne bolezni in zdravila, ki jih že jemlje. Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni je paliativno, z namenom podaljšanja preživetja ob dobri kakovosti življenja. Ob tem upoštevamo podstadij metastatske bolezni, biološke označevalce, simptome bolezni, splošno stanje bolnika in njegove sočasne bolezni.



Slika 1. Diagnostični postopek pri bolnikih s suspektno pigmentno lezijo

V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN:

Kategorija 1 – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni

Kategorija 2A – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje

Kategorija 2B – delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje

Kategorija 3 – visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni drugače navedeno v tekstu, uporabljamo kategorijo 2A.

UVOD

Melanom je maligni tumor, ki nastane zaradi maligne preobrazbe melanocitov. Večinoma se pojavlja na koži, vendar lahko nastane povsod, kjer so prisotni melanociti (oko, možganske ovojnice, sluznice). V času, ko se incidenca številnih malignomov zmanjšuje, pojavnost melanoma še vedno narašča. Število zbolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %. Melanom predstavlja približno 5 % vseh kožnih rakov, odgovoren je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Predstavlja pomembno zdravstveno, družbeno in ekonomsko breme.

Po navedbah nekaterih avtorjev imajo moški 1,5-krat večje tveganje za nastanek melanoma kot ženske, medtem ko druge raziskave upoštevajo razlike v prevalenci pri obeh spolih v povezavi s starostjo. Incidenca pojavljanja melanoma je pri ženskah večja kot pri moških do 40. leta, do starosti 75 let pa je incidenca melanoma pri moških skoraj trikrat večja kot pri ženskah. Mediana starost za nastanek melanoma je 57 let.

Predilekcijska mesta za nastanek melanoma se razlikujejo glede na spol. Pri moških se melanom najpogosteje pojavlja na hrbtu in ramenih, pri ženskah na spodnjih okončinah. Stopnja incidence melanoma se razlikuje glede na rasno pripadnost. Belci imajo približno 10- do 20-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma kot temnopolti. Leta 2015 je bilo v Sloveniji registriranih 591 novih primerov invazivnih melanomov kože.

PREVENTIVNI UKREPI

Med preventivne ukrepe za preprečevanje melanoma uvrščamo zaščito kože pred UV-sevanjem (ustrezna oblačila, pokrivala, sončna očala, nanos zaščitnih krem, ki ščitijo pred UV-žarki A in B, izogibanje soncu med 10. in 16. uro), neuporaba solarijev in redno (samo)pregledovanje kože. Tudi samopregledovanje je izjemnega pomena, saj približno 75 % primerov melanoma odkrijejo bolniki sami ali njihovi bližnji. Ljudje, ki imajo več kot 50 melanocitnih nevusov, oz. ljudje, pri katerih smo odkrili atipične melanocitne nevuse, potrebujejo redne letne kontrolne preglede pri dermatologu.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MALIGNEGA MELANOMA

Vzroki za nastanek melanoma so multifaktorski. Dejavnike tveganja delimo na genetske in okoljske, pomembna pa je tudi njihova medsebojna interakcija.

GENETSKA NAGNJENOST (DRUŽINSKI MELANOM)

Do 10 % bolnikov z melanomom ima genetsko nagnjenost za njegov nastanek. Najpogostejša je mutacija v tumor-supresorskem genu za od ciklina odvisni kinazni zaviralec 2A (angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*, CDKN2A), ki se nahaja na kromosomu 9 (9p21), redkejša je mutacija v protoonkogenu za od ciklina odvisni kinazi 4 (angl. *cyclin-dependent kinase 4*, CDK4) na kromosomu 12 (12q13). Bolniki z genetsko nagnjenostjo za nastanek melanoma navadno zbolijo pred 40. letom, imajo multiple

primarne melanome ali displastične melanocitne nevuse.

ULTRAVIJOLIČNO SEVANJE

Najpomembnejši zunanji dejavnik tveganja za nastanek melanoma je izpostavljenost ultravijoličnemu (UV) sevanju zaradi njegovega genotoksičnega učinka. UV-žarki A posredno poškodujejo DNA, celične membrane in encime prek tvorbe reaktivnih kisikovih spojin. UV-žarki B poškodujejo DNA neposredno s tvorbo pirimidinskih dimerov. Tako žarki A kot B delujejo imunosupresivno.

Intermitentna prekomerna izpostavljenost UV-sevanju in sončne opekline z mehurji, zlasti v otroški dobi, predstavljajo glavne dejavnike tveganja za nastanek melanoma. Tveganje za melanom med drugim povečujeta tudi uporaba solarijev in fotokemoterapija (PUVA).

MELANOCITNI NEVUSI

Povečano tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje s številnimi melanocitnimi nevusi, ljudje z melanomom v družini, tisti, ki so v preteklosti že imeli melanom, in ljudje z atipičnimi melanocitnimi nevusi. Približno 25 % melanomov vznikne v preobstojećem melanocitnem nevusu, večina pa jih nastane de novo. Večina melanomov je sporadičnih. Večje število melanocitnih nevusov je povezano z večjim tveganjem za nastanek melanoma, ki se razlikuje glede na število, velikost in vrsto melanocitnih nevusov. Po nekaterih podatkih naj bi imeli ljudje z več kot 100 melanocitnimi nevusi sedemkrat večje tveganje za nastanek melanoma kot ljudje s posameznimi melanocitnimi nevusi.

Atipični melanocitni nevus je večinoma večji od 6 mm, v ravni kože, neenakomerno pigmentiran, nepravilnih, asimetričnih ali zabrisanih robov. Prisotnost petih atipičnih melanocitnih nevusov približno šestkrat poveča tveganje za nastanek melanoma. Posamezniki s tako imenovanim sindromom atipičnih melanocitnih nevusov imajo številne atipične melanocitne nevuse in melanocitne nevuse na neobičajnih mestih (lasišče, dojki, zadnjica). Omenjeni fenotip predstavlja visok dejavnik tveganja za nastanek melanoma (20-kratni).

Večje tveganje za nastanek melanoma (3- do 18-%) predstavljajo tudi veliki oz. gigantski (premer > 20 cm) kongenitalni melanocitni nevusi.

FOTOTIP KOŽE

Belopolte ljudi glede na sposobnost tvorbe zaščitnega pigmenta melanina in glede na občutljivost kože na sončne žarke delimo v štiri skupine oziroma fototipe. Večje tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje s fototipom kože I in II (svetlopolti, svetlolasi, rdečelasi, pegasti, modrooki). Ljudje z omenjenima fototipoma ob izpostavljenosti soncu ne porjavijo, (zlasti fototip I), ampak jih opeče.

NEMELANOMSKI RAK KOŽE

K nemelanomskemu raku kože prištevamo bazalnocelični in ploščatocelični karcinom, ostale vrste kožnih rakov v tej skupini so redkejšje. Približno štirikrat večje tveganje za razvoj melanoma predstavlja predhodno odkrit nemelanomski rak kože.

IMUNOSUPRESIJA

Večje tveganje za nastanek melanoma imajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli imunosupresivno zdravljenje.

GENODERMATOZE

Genodermatoze so skupina prirojenih bolezni z značilno prizadetostjo kože, kjer gre praviloma za spremembo enega gena, okoljski dejavniki pa so manj pomembni. V primerjavi z zdravo populacijo se melanom v sklopu nekaterih genodermatoz pojavlja veliko pogosteje (pigmentna kseroderma, okulokutani albinizem).

STADIJI KOŽNEGA MELANOMA

Leta 1977 je izšla prva publikacija organizacije American Joint Committee on Cancer (AJCC), v kateri so skušali različne rake opredeliti glede na anatomske lastnosti, kot so obseg bolezni primarnega tumorja (T), prizadetost regionalnih bezgavk (N) ter prisotnost oddaljenih zasevkov (M). Tekom desetletij so klasifikacijo večkrat prenovili. Poleg anatomske so vključili tudi druge prognostične dejavnike (npr. število mitoz, LDH), saj so odkritja s področja zdravljenja raka pokazala, da zgolj anatomske opis bolezni ni vedno primerno orodje za primerjavo različnih zdravljenj ali opredelitev prognoze bolezni.

Leta 2016 izdan AJCC Cancer Staging Manual sledi že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma, a prinaša tudi številne novosti. Skupina tumorjev debeline < 1 mm po Breslowu je v 8. izdaji razdeljena na tumorje T1a debeline < 0,8 mm brez ulceracije ter tumorje T1b debeline < 0,8 mm z ulceracijo ali debeline 0,8–1,0 mm ne glede na prisotnost ulceracije. Število mitoz v tokratni izdaji ni vključeno v klasifikacijo tumorjev T1, a ostaja pomemben dejavnik razlikovanja prognostičnega pomena tumorjev T1–T4 in mora biti vedno navedeno v patohistološkem izvidu. Prav tako mora vedno biti opisana prisotnost/odsotnost ulceracije tumorja, t.j. odsotnost intaktnega epidermisa nad primarnim tumorjem s spremljajočimi reaktivnimi spremembami, ki ostaja eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov bolezni. Tudi tokratna izdaja ne vključuje globine invazije po Clarku, ki pa mora biti navedena v patohistološkem izvidu.

Osma izdaja prinašajo tudi spremembo klasifikacije regionalnih zasevkov. Zasevki regionalnih bezgavk, odkriti z biopsijo varovalne bezgavke, predhodno poimenovani kot mikrozasevki, so v tokratni izdaji označeni z izrazom klinično okultni zasevki ter razvrščeni v kategorije N1a, N2a, N3a, glede na število prizadetih bezgavk. Če bolnik po biopsiji varovalne bezgavke ne nadaljuje zdravljenja z limfadenektomijo, lahko odkrito bezgavko z zasevkom označimo kot pN1 (sn). Oznaka pN1 pa pomeni, da je bila opravljena tudi limfadenektomija, oznako (sn) tako opustimo.

Odkritje mikrosatelitov ob primarnem tumorju pomeni slabšo prognozo bolezni, primerljivo tisti ob klinično očitnih satelitih ali in-transit zasevkih kožnega melanoma. Če je katera od teh sprememb odkrita, bolezen opredelimo kot N1c, N2c, N3c, glede na število sočasno prizadetih bezgavk. Da pa bi poudarili pomen vpliva lastnosti primarnega tumorja na prognozo bolezni, so se avtorji tokrat odločili uvesti še četrto

podskupino III stadija, stadij IIID.

Ena pomembnejših novosti 8. izdaje je tudi uvedba dodatne skupine za uvrstitev bolnikov z zasevki centralnega živčnega sistema (CŽS), saj imajo ravno ti bolniki slabšo prognozo v primerjavi z drugimi mesti oddaljenih zasevkov. Bolnike z zasevki CŽS uvrstimo v skupino M1d. Tudi v tej izdaji nivo serumskega LDH ostaja pomemben prognostični dejavnik, a zvišane vrednosti ne opredelimo več z oznako M1c, temveč jo označimo kot podskupino posameznih opredelitev oddaljenih zasevkov. Normalne vrednosti LDH označimo z "0", povišano vrednost serumskega LDH pa z "1". Vse bolnike z oddaljenimi zasevki lahko zdaj razvrstimo glede na anatomsko lokacijo zasevkov in vrednost LDH. Tabela 1 prikazuje opredelitev kožnega melanoma po klasifikaciji TNM.

Tabela 1. Klasifikacija TNM kožnega melanoma

PRIMARNI TUMOR		
T klasifikacija	Debelina	Ulceracija
Tx (primarnega tumorja ni mogoče oceniti)		
T0 primarnega tumorja ni (origo ignota)		
T1	≤ 1.0 mm	neopredeljena ali neznana
T1a	< 0.8 mm	ne
B	< 0.8 0.8 – 1.0 mm	da z ali brez ulceracije
T2	>1.0 – 2.0 mm	neopredeljena ali neznana
T2a	>1.0 – 2.0 mm	ne
B	>1.0 – 2.0 mm	da
T3	>2.0 – 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T3a	>2.0 – 4.0 mm	ne
B	>2.0 – 4.0 mm	da
T4	> 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T4a	> 4.0 mm	ne
B		da

REGIONALNE BEZGAVKE IN LIMFATIČNI RAZSOJ

N klasifikacija	Št. prizadetih bezgavk	In-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti
Nx (regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti)		
N0zasevki regionalnih bezgavk niso odkriti		ne
N1	1 bezgavka ali	da, brez prizadete bezgavke
N1a	klinično okulten zasevek 1 bezgavke (po SNB)	ne
N1b	klinično odkrit zasevek 1 bezgavke	ne
N1c	ni zasevka bezgavke	da
N2	2-3 bezgavke ali 1 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
N2a	klinično okultni zasevki v 2-3 bezgavkah	ne
N2b	klinično odkrit zasevek 2-3 bezgavk	ne
N2c	klinično okulten ali klinični odkrit zasevek 1 bezgavke	da
N3	≥4 bezgavke ali ≥2 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti, ali konglomerat zraščenenih bezgavk z/brez in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
N3a	klinično okultni zasevki v ≥4 bezgavkah	ne
N3b	klinično odkriti zasevki v ≥4 ali konglomerat zraščenenih bezgavk	ne
N3c	klinično okultni ali klinično odkriti zasevki v ≥2 ali konglomerat zraščenenih bezgavk	da

ODDALJENI ZASEVKI		
M klasifikacija	Mesto zasevkov	Serumska LDH
M0 ni zasevkov		
M1 oddaljeni zasevki		
M1a	koža, podkožje, bezgavke	ni določena
M1a (0)		ni zvišana
M1a (1)		zvišana
M1b	pljuča	ni določena
M1b (0)		ni zvišana
M1b (1)		zvišana
M1c	visceralni organi	ni določena
M1c (0)		ni zvišana
M1c (1)		zvišana
M1d	CŽS	ni določena
M1d (0)		ni zvišana
M1d (1)		zvišana

Tabela 2 prikazuje klinične in patološke stadije kožnega melanoma.

Tabela 2. Stadiji kožnega melanoma

KLINIČNI				PATOLOŠKI		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
	-	-	-	T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	-	-	-
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0

IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	katerikoli T, Tis	≥N1	M0	-	-	-
IIIB				T0	N1b, N1c	M0
IIIC				T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
IIIA				T1a/b-T2a	N1a ali N2a	M0
IIIB				T1a/b-T2a	N1b/c ali N2b	M0
				T2b ali T3a	N1a-N2b	M0
IIIC				T1a-T3a	N2c ali N3a/b/c	M0
				T3b ali T4a	katerikoli N≥N1	M0
				T4b	N1a-N2c	M0
IIID				T4b	N3a/b/c	M0
IV	katerikoli T	katerikoli N	M1	katerikoli T, Tis	katerikoli N	M1

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih stadija 0 in IA ni treba opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav. Potreben je pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji.

Operater (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog), ki je opravil diagnostično ekscizijo, mora ob seznanitvi bolnika z diagnozo (prvi pregled po eksciziji) opraviti tudi klinični pregled regionalnih bezgavk.

Zamejitvene preiskave (UZ bezgavčne lože, citološko punkcijo, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) so potrebne le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IB in II je potreben pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (kirurg onkolog), ki bo opravil biopsijo varovalne bezgavke, mora opraviti klinični pregled regionalnih bezgavk. Zamejitvene preiskave: UZ bezgavčne lože, citološka punkcija po presoji kirurga onkologa, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IIIA razmislimo o PET-CT (CT prsnega koša/abdomna). Pri tem upoštevamo prognozo bolezni in načrtovano dodatno zdravljenje (aktivno spremljanje regionalnih bezgavk z UZ na 3 do 12 mesecev ali disekcija področnih bezgavk). Odločitev o tem sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

Pri bolnikih stadija IIIB in IIIC opravimo PET-CT brez/z MR možganov s kontrastom. Namesto PET-CT lahko opravimo CT prsnega koša, abdomna in medenice s kontrastom. Preiskave morajo biti opravljene do operativnega posega, do katerega lahko minejo največ 4 tedni (radikalna limfadenektomija, kirurška ekscizija, ILP) ali do drugega zdravljenja (obsevanje, sistemsko zdravljenje).

Pri asimptomatskih bolnikih stadija IIID in IV poleg PET-CT (CT prsnega koša/abdomna) razmislimo tudi o MR možganov s kontrastom.

Dodatno slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih bolezni (UZ, rtg...).

PROGNOZA

Preživetje bolnikov z melanomom je odvisno od stadija bolezni in je različno med različnimi državami. Tabela 3 prikazuje 5-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji.

Tabela 3. Relativno 5-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji

	1985-89	1990-94	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
Moški	48,2%	58,8%	75,8%	73,8%	81,7%	83,2%
Ženske	66,9%	70,0%	78,5%	83,2%	86,3%	90,0%

Izboljšanje preživetja lahko po obdobjih razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem, večjo osveščenostjo prebivalstva.

Najpomembnejši prognostični dejavniki so vezani na bolnika (starost in spol) in na primarni tumor (debelina po Breslowu, ulceracija, število mitoz/mm²). Prisotnost regionalnih zasevkov za polovico zmanjša preživetje bolnikov, vendar je skupina bolnikov z regionalno napredovalo obliko bolezni zelo heterogena glede na tumorsko breme (velikost in število regionalnih zasevkov) s preživetji med 20 do 70 %. Dolgotrajno preživetje bolnikov s sistemskim razsojem je nižje od 10 %.

Preživetje slovenskih bolnikov glede na stadij je predstavljeno v naslednji tabeli.

Tabela 4. Eno, tri in petletno opazovano preživetje glede na stadij melanoma, Slovenija 2011–2016

Stadij UICC	Število bolnikov	1-letno preživetje 95% IZ	3-letno preživetje 95% IZ	5-letno preživetje 95% IZ
Vsi stadiji	4435	95,1 (94,5–95,7)	87 (85,9–88,1)	81,2 (79,7–82,6)
0	1199	98,7 (98,0–99,3)	96,2 (95,0–97,4)	92,9 (91,0–94,9)
I A	952	99,2 (98,6–99,7)	96,0 (94,6–97,4)	92,7 (90,4–95,0)
I B	830	99,2 (98,5–99,8)	96,0 (94,5–97,5)	91,7 (89,3–94,2)
II A	263	98,1 (96,5–99,8)	87,1 (82,8–91,6)	80,3 (74,6–86,6)
II B	245	93,5 (90,4–96,6)	74 (68,2–80,3)	62,8 (56,3–71,2)
II C	165	86,0 (80,9–91,5)	58,0 (50,4–66,8)	43,3 (34,3–54,6)
IIIA	78	98,7 (96,3–100)	86,2 (77,6–95,8)	72,0 (59,4–87,2)
IIIB	136	94,1 (90,1–98,1)	68,4 (60,2–77,8)	41,3 (31,0–56,2)
IIIC	84	77,3 (68,9–86,8)	34,6 (24,5–49,0)	18,1 (7,1–46,4)
IV	62	48,4 (37,4–62,6)	31,0 (20,9–46,1)	11,4 (9,7–20)

STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisna (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben korekten patohistološki izvid. Standardni izvid v sinoptični obliki je obvezen za vse ustanove, ki zdravijo bolnike z malignim melanomom, in je predstavljen v tabeli 7.

PRIMARNI TUMOR

Tabela 5. Kirurška patologija – standardizirani izvid za primarni melanom in za regionalne bezgavke

1) Lokacija:

- glava in vrat
 - skalp
 - čelo

- obraz
- veka
- nos
- ustnica
- brada
- uhelj/sluhovod
- vrat
- trup
- rama
- aksila
- prsni koš
- hrbet
- dojka (brez areole)
- areola/bradavica dojke
- trebuh
- popek
- glutealno
- anogenitalna regija
- anus
- ženska spolovila
- penis
- glans
- skrotum
- roka
- nadlaket
- komolec
- podlaket
- zapestje
- dlan
- prst na roki
- noga
- stegno
- koleno
- golen
- gleženj
- stopalo
- prst na nogi

2) Način odvzema:

- ekscizija
- incizijska biopsija
- punch biopsija
- shaving

- drugo: _____ (navedi)

3) Tip:

- površinsko rastoči
- lentigo maligna
- nodularni
- akralni lentiginozni
- dezmodoplastični (nevroidni)
- nevrotropni
- nevoidni
- spitzoidni
- podoben modremu nevasu
- hipermelanotični ('pigment synthesizing')
- drugo: _____ (navedi: balonastocelični, miksoidni, rabdoidni, drobnocelični...)

4) Nivo invazije po Clarku:

- II
- III
- IV
- V

5) Globina invazije po Breslowu:

- globina invazije ____mm (v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalno. Način zaokroževanja je naslednji: od 0 do 4 navzdol, od 5 do 9 navzgor. Debelino 0,44 mm zaokrožimo na 0,4 mm, debelino 1,25 mm na 1,3 mm).

6) Radialna rast:

- Ne
- Prisotna:
 - površinsko rastočega tipa
 - tipa lentigo maligna
 - akralnega lentiginoznega tipa
 - neopredeljenega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

7) Vertikalna rast:

- Ne
- Prisotna:
 - epiteloidnoceličnega tipa
 - vretenastoceličnega tipa
 - mešanoceličnega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

8) Ulceracija:

- Ne
- Prisotna
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

9) Pigmentacija:

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

10) Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju:

- Odsotna
- Fokalna ali multifokalna v tumorju ('Non-brisk' = limfocitna infiltracija v tumorju – fokalno ali multifokalno)
- Difuzna v tumorju ('Brisk' = limfocitna infiltracija celotne baze tumorja ali difuzna infiltracija tumorja)

11) Regresija:

- Ne
- Prisotna
- Prisotna, največje debeline _____ mm (navedi, če debelina regresije presega globino invazije po Breslowu)

12) Število mitoz/1 mm² (le za melanome v vertikalni fazi rasti, ocenjujemo le mitoze v invazivni komponenti):

- Ni mitoz
- Na 1 mm² tumorja je mitoz (izrazimo s celim številom. Mitoze preštujemo v predelu, kjer jih je največ)

13) Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)

- Ne
- Prisotna tumorska limfangioza
- Prisotna je venska invazija
- Vaskularne invazije ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

14) Perinevralna invazija:

- Ne
- Prisotna

15) Satelitski mikroinfiltrati:

- Ne
- Prisotni

- Ni mogoče oceniti, zaradi _____(navedi)

16) Spremljajoči melanocitni nevus:

- Ne
- Prisoten:
 - displastični
 - običajni
 - kongenitalni
- drugo: _____(navedi)

17) Stranski kirurški robovi:

- Niso tumorsko infiltrirani
 - oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba _____ mm (v milimetrih na eno decimalno mesto)
- Tumor sega v stranski kirurški rob
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____(navedi)

18) Globoki kirurški rob:

- Ni tumorsko infiltriran
 - oddaljenost od globokega kirurškega roba _____ mm
- Tumor sega v globoki kirurški rob
- Globokega kirurškega roba ni mogoče oceniti, zaradi _____(navedi)

19) Koža zunaj tumorja:

- Brez posebnosti
- V koži zunaj tumorja je:
 - melanocitni nevus _____ (navedi vrsto)
 - aktinična keratoza
 - solarna elastoza
 - drugo: _____ (navedi)

20) Stadij primarnega tumorja (pT):

- pT1 (globina invazije \leq 1mm, status ulceracije nepoznan)
- pT1a (globina invazije $<$ 0,8 mm, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije $<$ 0,8 mm, z ulceracijo)
- pT1b (globina invazije 0,8–1,0 mm, z/brez ulceracije)
- pT2 (globina invazije $>$ 1,0–2,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT2a (globina invazije $>$ 1,0–2,0 mm, brez ulceracije)
- pT2b (globina invazije $>$ 1,0–2,0 mm, z ulceracijo)
- pT3 (globina invazije $>$ 2,0–4,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT3a (globina invazije $>$ 2,0 –4,0 mm, brez ulceracije)
- pT3b (globina invazije $>$ 2,0–4,0 mm, z ulceracijo)

- pT4 (globina invazije >4 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT4a (globina invazije >4,0 mm, brez ulceracije)
- pT4b (globina invazije >4,0 mm, z ulceracijo)

PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOBSIJE VAROVALNE BEZGAVKE

Fiksirano bezgavko izmerimo v treh dimenzijah, prerežemo vzdolžno na polovico prek hilusa in opišemo rezo ploskev (barva, zamaščenost, morebitna obarvanost z barvilom, prisotnost sumljivih sprememb...). Bezgavke, večje od 1 cm v najmanjši dimenziji, narežemo še na ustrezno število paralelnih rezin.

Vsako polovico bezgavke, obrnjeno na rezo ploskev, položimo v kaseto. Če je rezin več, patolog makroskopsko presodi, na katero od reznih ploskev bo bezgavko obrnil. Naslednji dan v laboratoriju odrežejo ter s hematoksilinom in eozinom pobarvajo prve rezine bezgavk. Patolog jih pregleda. Če odkrije zasevek, po presoji naroči dodatne globlje rezine in/ali imunohistokemična barvanja. Če v prvih rezinah ni zasevka, v laboratoriju odrežejo in pobarvajo zaporedne rezine debeline 1 um po naslednjem protokolu:

2. S100
3. H&E
4. S100
5. H&E
6. HMB45
7. H&E
8. S100.

H&E pomeni standardno barvanje s hematoksilinom in eozinom. S100 in HMB45 sta imunohistokemični barvanji. Na prvo stekelce, pobarvano s S100, in na stekelce, pobarvano s HMB45, v laboratoriju odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

Če patolog po pregledu vseh rezin, pobarvanih po protokolu, zasevka ne najde, pri čemer morajo biti preparati tehnično ustrezni, zaključí, da v bezgavki ni zasevka. Opiše morebitne druge spremembe, npr. nevusne in ostale inkluzije.

Če preparati tehnično niso ustrezni, jih je treba ponovno odrezati, pobarvati in pregledati. Če v po protokolu pregledanih bezgavkah ni prepričljivega zasevka, so pa za zasevek sumljive spremembe, patolog po presoji naroči dodatne globlje reze in barvanja.

Standardiziran izvid za biopsijo varovalne bezgavke pri melanomu mora vsebovati podatke o številu, lokaciji (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna), velikosti in morebitnem ekstranodalnem širjenju zasevka.

PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU

Vzorec stehamo, izmerimo in opišemo. Opišemo morebiten ekscizat kože in spremembe

na njem (npr. brazgotina, pigmentne in druge lezije...).

Disekcije bezgavk praviloma narezujemo nefiksirane. Iz maščevja natančno in previdno izoliramo vse vozličke, ki bi lahko bili bezgavke. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo površino in eventualno rezo ploskev.

Vse izolirane vozličke položimo v tkivne kasete. Vozličke, večje od 0,5 cm v najmanjšem premeru, prerežemo na polovico oz. na ustrezno število rezin in jih položimo v ustrezno število kaset.

Jasno metastatske bezgavke in pakete metastatskih bezgavk prečno narežemo in odvezamemo reprezentativne vzorce. Odvezamemo vzorce z mest, suspektnih za ekстранodalno širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektnega ekстранodalnega širjenja, odvezamemo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk oz. sploh ne identificiramo bezgavk, odvezamemo ustrezno število naključnih vzorcev maščevja.

Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk mora vsebovati podatke o številu metastatskih bezgavk, številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk, velikosti največjega zasevka in morebitnem ekстранodalnem širjenju zasevka.

DIAGNOZA MELANOMA KOŽE

Zgodnje prepoznavanje melanoma je ključni dejavnik za boljši izid zdravljenja in znižanje umrljivosti zaradi melanoma. V primerjavi z drugimi raki lahko melanom na koži prepoznamo oz. nanj posumimo s popolnoma neinvazivnim pristopom. Diagnozo melanoma postavimo na osnovi anamneze, kliničnega ter dermatoskopskega pregleda in histopatološke preiskave.

Pri kliničnem pregledu nam je v pomoč metoda **ABCDE**: **A** (angl. *Asymmetry*), **B** (angl. *Border*), **C** (angl. *Colour*), **D** (angl. *Diameter*), **E** (angl. *Evolution*). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in se spreminja. Omenjena metoda nam je v pomoč pri odkrivanju najpogostejših tipov melanoma — površinsko rastočega melanoma in lentigo maligna melanoma.

Preprosto pomagalo pri odkrivanju melanoma je tudi t.i. znak »grdega račka«. Pomeni pigmentno lezijo, ki je bistveno drugačna od drugih.

DERMATOSKOPIJA (DERMOSKOPIJA, EPILUMINISCENČNA MIKROSKOPIJA, POVRŠINSKA MIKROSKOPIJA KOŽE)

Dermatoskopija je neinvazivna diagnostična metoda za opazovanje pigmentnih in nepigmentnih kožnih lezij. Omogoča nam opazovanje številnih struktur v kožnih lezijah, ki jih s prostim očesom ne vidimo.

Dermatoskop je sestavljen iz leče z desetkratno povečavo in sistemom za osvetlitev. Pri klasični (kontaktni) dermatoskopiji moramo na opazovani predel nanesti tanko plast kontaktne tekočine (mineralno olje, alkohol, vodo, ultrazvočni gel), ki prepreči odboj svetlobe s površine kože. Novejši dermatoskopi z uporabo polarizirajočih filtrov

odstranijo odboj svetlobe s površine kože, zato uporaba kontaktne tekočine ni potrebna. Digitalna dermatoskopija omogoča računalniško shranjevanje dermatoskopskih slik in njihovo primerjavo.

S pomočjo dermatoskopa prikažemo strukture v epidermisu, na dermoepidermalni meji in v zgornjem delu dermisa. Ocenjujemo simetričnost lezije, rob, barvo, pigmentno mrežo in številne druge morfološke strukture.

Obstajajo številni algoritmi za prepoznavanje melanoma, vendar večina od njih zahteva dobro znanje dermatoskopije in veliko izkušenj. Najpreprostejši algoritem je t.i. tritočkovni seznam (angl. *three point checklist*), ki upošteva tri merila; asimetričnost lezije, nepravilna pigmentna mreža in strukture modro-bele barve. Če ugotovimo vsaj dve od naštetih treh meril, je treba lezijo izrezati in histopatološko pregledati.

Glede na vse prednosti pri zgodnjem odkrivanju melanoma, ki jih nudi dermatoskopija, ne smemo mimo dejstva, da približno 10 % melanomov nima tipičnih dermatoskopskih značilnosti. V sled temu dermatoskopija ne sme in ne more spremeniti klinične odločitve o biopsiji ali eksciziji sumljive kožne lezije, zlasti če obstajajo anamnestični podatki o hitri spremembi lezije, kljub odsotnosti specifičnih dermatoskopskih meril.

Zlati standard za dokončno diagnozo predstavlja histopatološka preiskava.

KLINIČNI IN HISTOLOŠKI (POD)TIPI MELANOMA

Glede na klinične in histološke značilnosti delimo melanom na štiri podtipe:

Površinsko rastoči melanom (angl. *superficial spreading melanoma*, SSM) je najpogostejši podtip in predstavlja približno 70 % vseh melanomov. Povezan je z intermitentno izpostavljenostjo UV-sevanju. Pri ženskah se najpogosteje pojavlja na nogah, pri moških na hrbtu. Vrh pojavljanja je med 40. in 60. letom. Lahko se pojavi de novo ali iz predobstoječega melanocitnega nevusa.

Lentigo maligna melanom (LMM) predstavlja 4–10 % vseh melanomov in je povezan s kumulativno izpostavljenostjo UV-sevanju. Najpogosteje se pojavlja na koži glave in vratu pri starejših od 65 let. Do prehoda lentigo maligna (melanom in situ) v lentigo maligna melanom (invazivni melanom) lahko preteče 10–15 let.

Nodularni melanom predstavlja približno 15 % vseh melanomov in je povezan z intermitentno izpostavljenostjo UV-sevanju. Najpogosteje se pojavlja med 50. in 60. letom, predvsem na trupu in okončinah, pogosteje pri moških. Zanj je značilna vertikalna rast, pogosto je ulceriran in v približno polovici primerov amelanotičen.

Akralni lentiginozni melanom (ALM) predstavlja približno 5 % vseh melanomov pri belcih. Najpogosteje ga odkrijemo po 60. letu. Pojavlja se na dlaneh, stopalih, pod nohti, na koži prstov rok in nog.

Med redkejše tipe melanoma uvrščamo dezmoplastični melanom, nevoidni melanom, Spitzoidni melanom, maligni modri nevus.

ZDRAVLJENJE

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

BIOPSIJA PIGMENTNE LEZIJE

Biopsijo napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Profilaktične ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij ne delamo. Pri dvomljivih pigmentnih lezijah lahko lezijo nekaj časa tudi opazujemo, vendar samo, če lezija ni zelo sumljiva za melanom, sicer je varnejša takojšna biopsija in histološka potrditev.

Biopsija pigmentne lezije naj bo ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2–5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2–5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanom in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri melanomu.

Samo izjemoma lahko napravimo incizijsko ali »punch« biopsijo pri velikih suspektnih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da zajema biopsija celotno debelino kože in pigmentne lezije.

Biopsijo suspektne pigmentne lezije v lokalni anesteziji napravi plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog najkasneje v štirih tednih po postavitvi klinične diagnoze. Biopsijski material mora biti poslan na histopatološko preiskavo, ki mora biti gotova najkasneje v treh tednih.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PRIMARNEGA MELANOMA

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško — ekscizija celotne lezije z varnostnim robom zdrave kože, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih melanomih vsaj 1 cm (*Kategorija 1*). Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih raziskav.

Tabela 8. Varnostni rob pri eksciziji melanoma

T	DEBELINA	VARNOSTNI ROB
PTIS	MELANOM IN SITU	5 mm (Kategorija 2A)
PT1	0 - 1 mm	1 cm (Kategorija 1)
PT2	1 – 2 mm	1-2 cm (Kategorija 1)
PT3-4	> 2 mm	2 cm (Kategorija 2A)

Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu, ekscizija pod globoko fascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočeni varnostni rob, je indicirana reekscizija. Primarno ekscizijo in eventualno reekscizijo napravimo običajno v lokalni infiltrativni anesteziji.

Ekscizijo primarnega melanoma do priporočenega varnostnega roba opravi pri bolnikih stadija O in IA plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog čimprej oz. najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze.

Pri bolnikih stadija IB-IIC eksciziji primarnega melanoma večinoma sledi biopsija varovalne bezgavke. Opravi jo kirurg onkolog najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze.

Pri bolnikih stadija IIIB je poleg ekscizije primarnega melanoma potrebna še terapevtska disekcija bezgavčnih lož (*Kategorija 1*) in jo opravi kirurg onkolog v 2–4 tednih po postavitvi diagnoze.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BEZGAVK

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Bezgavke z zasevki lahko diagnosticiramo klinično (palpacija/UZ in citološka punkcija) ali pa s pomočjo biopsije varovalne bezgavke, kadar je tumorska masa zasevkov premajhna, da bi jih zaznali klinično. V tem primeru govorimo o klinično okultnih zasevkih. Debelejši kot je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah.

BIOPSIJA BEZGAVKE

Pri vseh bolnikih z melanomom in klinično prizadetimi bezgavkami je potrebna biopsija bezgavke. Napravimo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in citološko preiskavo dobljenega materiala. Samo izjemoma lahko napravimo kirurško biopsijo in histološko preiskavo, vendar pri tem vedno tvegamo tumorsko kontaminacijo in s tem lokalno ponovitev bolezni. Ko ni možna aspiracijska biopsija s tanko iglo, kirurško biopsijo vedno kombiniramo s histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza in v primeru pozitivnega rezultata tudi takojšnjo terapevtsko disekcijo. Negativna citološka preiskava ne izključuje zasevkov v klinično sumljivih področnih bezgavkah in jo zato vedno ponovimo (lahko tudi po intervalu nekaj tednov).

Pri bolnikih z melanomom in klinično neprizadetimi področnimi bezgavkami je postopek odvisen od verjetnosti zasevkov v bezgavkah.

Pri bolnikih stadija 0 in IA (tumorji T1a) je ta verjetnost nižja od 5-10 %, zato biopsija varovalne bezgavke ni potrebna.

Bolnikom stadija IB (tumorji T1b) predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke ter pretehtamo prednosti in slabosti posega ob dobri prognozi bolezni.

Bolnikom, ki imajo melanom debelejši kot 1 mm, predlagamo biopsijo varovalne bezgavke. Bolnik mora pri tem dobiti jasno informacijo o prednostih (najpomembnejša

prognostična informacija in s tem najnatančnejša zamejitev bolezni) in neželjenih posledicah (5- do 10-% možnost infekta, seroma, limfedema, krvavitve, tromboze, zapleti splošne anestezije) takšnega posega.

Biopsijo varovalne bezgavke opravi kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma.

DISEKCIJA PODROČNIH BEZGAVČNIH LOŽ

Je radikalna odstranitev metastatskih bezgavk v posameznih področnih bezgavčnih ložah (vrat, pazduha, dimlje). Pri tem moramo upoštevati vsa načela onkološke kirurgije.

Vedno odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

V primeru metastatskih bezgavk v obušesni slinavki je treba superficialno parotidektomijo vedno kombinirati z ustrežno vratno disekcijo (glede na lego primarnega tumorja).

Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk, ko PET-CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke. O ingvino-iliakalno obturatorni disekciji razmislimo tudi v primeru (Kategorija 2B):

- pozitivne Cloquetove bezgavke,
- klinične prizadetosti ingvinalnih bezgavk,
- prizadetosti ≥ 3 ingvinalnih bezgavk.

Tudi po primerno opravljenem kirurškem posegu so možne ponovitve, še zlasti pogoste so v področju vratu.

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 2–4 tednih po postavitvi diagnoze.

Pri klinično ugotovljenih metastatskih bezgavkah brez sistemskega razsoja je disekcija področnih bezgavk zdravljenje izbora (Kategorija 1).

Pri bolnikih s pozitivno biopsijo varovalne bezgavke (klinično okultne metastatske bezgavke) pa je možno aktivno spremljanje (UZ regionalnih bezgavk na 3–12 mesecev) ali disekcija področnih bezgavk. Bolnik mora biti za to odločitev natančno informiran o prednostih in slabostih obeh metod.

Bolnikom vedno predlagamo tudi možnost vključitve v klinične raziskave.

BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE

Je poseg, pri katerem sodelujejo kirurg, specialist nuklearne medicine in patolog, ki je posebej usmerjen v patologijo melanoma. Najprej s pomočjo limfoscintigrafije določimo, v katere bezgavčne lože drenira limfa iz področja primarnega melanoma in koliko je v posameznih ložah drenažnih (varovalnih) bezgavk.

V ta namen uporabljamo s ^{99m}Tc označen nanokolid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred samo operacijo nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali nanokolid Tc99m, injiciramo še modrilo Patent Blue. To nam omogoči, da so varovalne bezgavke tudi modro obarvane. Varovalno bezgavko ločimo od ostalih bezgavk in maščevja s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost, in s pomočjo njene modre obarvanosti.

Vsako varovalno bezgavko po protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in je zato ne izvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95-% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasevki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5 %.

Biopsijo varovalne bezgavke naredi kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma

NEZKAN PRIMARNI MELANOM

Pri približno 4–12 % melanomov odkrijemo zasevke v bezgavkah (ali zelo redko sistemsko), ne da bi predhodno ali sočasno našli primarni melanom, prav tako pa tudi ni anamnestičnih podatkov o predhodnem primarnem melanomu. Zdravljenje je enako kot v primeru področnih zasevkov ob znanem primarnem melanomu — to je terapevtska disekcija celotne bezgavčne lože. Preživetje teh bolnikov se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom (in enakim številom prizadetih bezgavk).

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 4 tednih po postavitvi diagnoze (pozitivni citološki punkciji) (Kategorija 1).

LOKOREGIONARNA PONOVIJEV

Ob ponovitvi bolezni v obliki lokalne ponovitve, in-transit zasevkov ali zasevkov v področne bezgavke, diagnozo potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) vedno izključimo sistemski razsoj.

Solitarni lokalni recidiv, kjer je verjetnost rezidualnega/novega primarnega melanoma (prisotnost epidermalne komponente – in situ ali radialne faze rasti), izrežemo z varnostnim robom kot pri primarnem melanomu (glej priporočene varnostne robove).

Lokalni recidiv (brez epidermalne komponente — in situ ali radialne faze rasti), in-transit zasevek izrežemo v zdravo z minimalnim varnostnim robom, tako da je rano možno primarno zašiti.

Če gre za solitarni lokalni recidiv ali in-transit zasevek, lahko predlagamo tudi biopsijo varovalne bezgavke.

Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

Pri recidivih na ekstremitetah, kjer ni možna preprosta ekscizija (> 3–5 zasevkov), ali pri zelo hitro ponavljajočih se recidivih (prej kot v 3–6 mesecih) je možnih več načinov zdravljenja:

- Lokalno zdravljenje (Kategorija 2B)
 - elektrokemoterapija,
 - intralezijsko injiciranje (interferon, ...),
 - topično imikvimod,
 - obsevanje.
- Regionalno zdravljenje (Kategorija 2B)
 - ILP ali ILI z melfalanom +/- TNF
- Sistemsko zdravljenje (glej zdravljenje metastatske bolezni).

Odločitev o načinu zdravljenja vedno sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične raziskave. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo najkasneje 4 tedne po postavitvi diagnoze.

RADIOTERAPIJA

INDIKACIJE ZA XRT

Primarni tumor

Po eksciziji primarne lezije – adjuvantna RT (Kategorija 2B):

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. resekcijski rob ≥ 5 mm od roba tumorja (tesen rob), kadar dodatna ekscizija ni več možna;
- dezmoplastični melanom po odstranitvi s tesnim ali pozitivnim robom, kadar reekscizija ni več možna, in/ali z obsežnim nevrotropizmom;
- mukozni melanom sinonazalnega trakta.

Brez ekscizije primarne lezije – terapevtska RT (Kategorija 2B):

- neresektibilne lezije
- v primerih, ko bi operacija povzročila večjo kozmetično ali funkcionalno okvaro (npr. obsežen in situ – lentigo maligna ali primarni melanom obraza);
- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni.

Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji področnih bezgavk – adjuvantna RT (Kategorija 2B):

Adjuvantno obsevanje znižuje tveganje za ponovitev bolezni v operiranem področju (operiranih bezgavčnih ložah), ne vpliva pa na preživetje brez ponovitve bolezni in celotno preživetje. Zato je dobrobit adjuvantnega obsevanja treba z bolnikom skrbno pretehtati v odnosu do možnih stranskih učinkov oz. drugih (sistemskih) možnosti adjuvantnega zdravljenja.

- multiple pozitivne bezgavke: parotidna žleza ≥ 1 , vrat in pazduha ≥ 2 , pazduha, ingvinofemoralno ≥ 3 ;
- velike pozitivne bezgavke: premer prizadete cervikalne ali aksilarne bezgavke ≥ 3 cm oziroma ingvinalne bezgavke ≥ 4 cm;
- preraščanje bezgavčne kapsule;
- vraščanje v okolne strukture (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko).

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska ali paliativna RT (Kategorija 2B):

- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektabilna bolezen (s prizadetostjo bezgavk, sateliti, in-transit zasevki);
- rezidualna bolezen (po disekciji bezgavk ali eksciziji satelitnih lezij, in-transit zasevkov);
- po biopsiji varovalne bezgavke ali po tehnično neustrezni disekciji področnih bezgavk (npr. nodektomiji), ko je potrebna obsežnejša operacija, pa te bolnik ne dovoli ali zanjo ni sposoben.

Sistemska razširjena bolezen

Zasevki v možganih

- Stereotaktična radiokirurgija (SRS)
 - Kot primarno zdravljenje: do trije zasevki velikosti ≤ 3 cm (previdnost pri zasevkih > 3 cm)
 - Kot adjuvantno zdravljenje: manjša pooperativna votlina (do 5 cm)
- Stereotaktična radioterapija (SRT)
 - kot primarno zdravljenje: zasevki > 4 cm
 - kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline > 5 cm
- Obsevanje cele glave
 - kot primarno (paliativno) zdravljenje:
 - bolniki s simptomi, vendar zadovoljivim splošnim stanjem, ki niso primerni za SRS/SRT (multipli in/ali veliki zasevki)
 - bolniki z znaki karcinomatose mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi)
 - kot adjuvantno zdravljenje:
 - kadar adjuvantna SRS/SRT ni na mestu (povzroča večji upad kognitivnih funkcij; v primerjavi s samo operacijo zvišuje lokalno kontrolo, a ne vpliva na preživetje)

- ob sumu na pridruženo karcinomatozo mening in/ali ko SRS/SRT tehnično ni izvedljiva (ni možnosti MR-slikanja).

Ostali zasevki

- adjuvantna RT po operaciji solitarnih zasevkov;
- paliativno zdravljenje zasevkov, ki povzročajo simptome.

PRIPOROČENI REŽIMI OBSEVANJA

Optimalne doze in režimi niso natančno določeni; najpogosteje uporabljeni režimi obsevanja za posamezne klinične situacije so navedeni spodaj.

Primarni tumor

- terapevtska RT
 - 64–70 Gy v 32–35 fx/6–7 tednov
 - 50–57,5 Gy v 20–23 fx/4–5 tednov
 - 36–40 Gy v 8–10 fx/2 tednih
 - 35 Gy v 5 fx/2–2,5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)
- adjuvantna RT
 - 60–66 Gy v 30–33 fx/6–7 tednih
 - 48 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 36–40 Gy v 8–10 fx/2 tednih
 - 30 Gy v 5 fx/2–2,5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)

Regionalno razširjena bolezen

- adjuvantna RT
 - 50–66 Gy v 25–33 fx/5–7 tednih
 - 48 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 30 Gy v 6 fx/3 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)
- terapevtska oz. paliativna RT
 - 24–27 Gy v 3 fx/1–1,5 tednu (2-krat/teden ali vsak drugi dan)
 - 32 Gy v 4 fx/4 tednih
 - 40 Gy v 8 fx/4 tednih
 - 50 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 30 fx v 5–10 fx/2 tednih
 - 60–70 Gy v 30–35 fx/6–7 tednih

Možganski zasevki, stereotaktično obsevanje

- terapevtska SRS: odvisno od velikosti zasevka, 15–24 Gy
- terapevtska SRT: odvisno od velikosti zasevka, 24–27Gy/3 fx ali 25–35 Gy/5 fx
- adjuvantna SRS: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 12–20 Gy
- adjuvantna SRT: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 24–27 Gy/3 fx ali 25–35 Gy/5 fx

Možganski zasevki, obsevanje cele glave

- paliativna RT in adjuvantna RT:
 - 30 Gy v 10 fx/2 tednih
 - 37,5 Gy v 15 fx/3 tednih
 - fx v 5 fx/1 tedenu

Zunajmožganski zasevki

- paliativna RT
 - 8 Gy v 1 fx/1 dan
 - 20 Gy v 5 fx/1 teden
 - 30 Gy v 5 fx/2 tednih
 - 30 Gy v 10 fx/2 tednih
 - 50 Gy v 20 fx/5 tednih
 - 40 Gy v 8 fx/4 tednih
 - 32 Gy v 4 fx/4 tednih
 - 24–27 Gy v 3 fx/1–1,5 tednu

- ablativna RT neoperiranih zasevkov

- uporaba konformnih obsevalnih tehnik (stereotaktično obsevanje telesa, SBRT):
višji delež lokalne kontrole; dobrobit mora upoštevati potencialno toksičnost zdravljenja
SBRT zasevkov v hrbtenici: 16–24 Gy/1 fx, 20–24 Gy/2 fx/1 teden, 24–27 fx/3 fx/1 teden, 25–30 Gy/5 fx/2 tedna
SBRT zasevkov drugod v telesu: 48–60 Gy/3 fx/1 teden, 40–60 Gy/4–5 fx/2 tedna, 16–24 Gy/1 fx

KOMBINIRANJE OBSEVANJA IN SISTEMSKIH ZDRAVIL

Zaviralci BRAF in/ali MEK lahko interagirajo z RT, kar vodi do povečane toksičnosti (v centralnem živčnem sistemu, pljučne in visceralne). Zato je pri načrtovanju frakcionirane RT njihovo aplikacijo treba ukiniti (pred pričetkom RT) oz. odložiti (po zaključku RT) za ≥ 3 dni in za ≥ 1 dan pri načrtovani SRS.

Pozornost pri časovnem usklajevanju je potrebna tudi pri kombiniranju RT (še posebej v primeru hipofrakcionacije) in zdravljenja z interferonom, imunoterapijo in zaviralci kontrolnih točk.

TEHNIKE OBSEVANJA

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkanje, energije oz. vrste žarka) je prilagojen posamezni klinični situaciji in namenu obsevanja (terapevtsko/adjuvantno ali paliativno).

Obsevanje se predvidoma začne v 6 tednih, vodi ga radioterapevt.

DOLOČANJE MUTACIJ V GENU BRAF, NRAS IN C-KIT, IZRAŽENOST LIGANDA PD-1 (PD-L1)

BRAF

Poleg histološko potrjene diagnoze in določitve stadija bolezni so pri zdravljenju melanoma zelo pomembne tudi **genetske značilnosti tumorja**. Ena izmed teh je prisotnost **mutacije BRAF V600** (najpogostejše **BRAF V600E**, **BRAF V600K** in druge), ki pomembno vpliva na aktivacijo z mitogenom aktivirane protein kinazne (MAPK) signalne poti, ki v celicah regulira proliferacijo in preživetje celic. Posledica spremenjene aktivacije je razvoj rakavih celic. Do spremenjene aktivacije MAPK signalne poti lahko pride zaradi različnih mehanizmov, kot so mutacije genov proteinov, vključenih v te signalne poti (mutacije gena BRAF, RAS). Bolnikov s prisotno mutacijo gena BRAF je približno 50 %.

Pri bolnikih z melanomom s prisotno mutacijo BRAF V600 se kot standardno zdravljenje med drugim uporablja kombinacija zaviralca BRAF in MEK (vemurafenib+kobimetinib, dabrafenib+trametinib) oziroma zaviralec BRAF v monoterapiji pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z zaviralcem MEK.

NRAS

Določanje mutacije v **genu NRAS** se še ne izvaja rutinsko. Zaenkrat poteka zdravljenje z zaviralci MEK ob prisotni mutaciji v genu NRAS le v okviru kliničnih raziskav, ker še nimamo dovolj podatkov o učinkovitosti za zdravljenje v redni klinični praksi.

c-KIT

Mutacije v **genu c-KIT** so prisotne pri okoli 10 % vseh bolnikov z melanomom, predvsem pri mukoznem in akralnem melanomu. Pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v genu c-KIT prihaja v poštev zdravljenje z zaviralcem c-KIT v 2. in nadaljnjih redih zdravljenja metastatske bolezni, po predhodni obravnavi na multidisciplinarnem konziliju.

Izraženost PD-L1

Povečana izraženost PD-L1 zaenkrat nima napovednega pomena za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi in se ne določa rutinsko v vsakodnevni klinični praksi.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Pri odločitvi o sistemskega zdravljenju bolnikov s kožnim melanomom upoštevamo ameriške in evropske smernice in priporočila — NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ESMO (European Society for Medical Oncology).

Ob prvem pojavu bolezni v obliki stadija IV zasevke vedno potrdimo z biopsijo. Ta lahko vključuje tankoigelnno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za določanje mutacij v genih BRAF in KIT uporabimo vedno, ko je to mogoče, histološke vzorce zasevka.

Sistemsko zdravljenje bolnikov z melanomom vodi internist onkolog.

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Zdravljenje se predvidoma začne v 8 tednih po zadnji operaciji.

Bolniki z operiranim melanomom **stadija IA, IB in stadija IIA** ne potrebujejo pooperativnega sistemskega zdravljenja.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo (interferon alfa 2b, anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (pri potrjeni mutaciji v genu BRAF kombinacija zaviralca BRAF in MEK).

S pooperativnim adjuvantnim sistemskim zdravljenjem zdravimo bolnike:

- **stadij IIB in stadij IIC:** opazovanje ali interferon alfa 2b v visokih odmerkih po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m² 5 dni zapored na teden en mesec, nato 10 MIE/m² intramuskularno trikrat na teden 11 mesecev zapored (**Kategorija 2B**)
- **stadij IIIA nizko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki <1mm): opazovanje ali interferon alfa 2b v visokih odmerkih po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m² 5 dni zapored na teden en mesec, nato 10 MIE/m² intramuskularno trikrat na teden 11 mesecev zapored (**Kategorija 2A**)
- **stadij IIIA visoko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki >1mm), **stadij IIIB in stadij IIIC v primeru potrjene mutacije v genu BRAF:** kombinacija zaviralca BRAF — dabrafenib in zaviralca MEK — trametinib po predpisani shemi 1 leto (**Kategorija 1**)*
- **stadij IIIA visoko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki >1mm), **stadij IIIB in stadij IIIC brez mutacije v genu BRAF:** visokodozni ipilimumab (10mg/telesno težo) po shemi prve 4 aplikacije na 3 tedne, nato 1 aplikacija na 12 tednov do polnih 3 let (**Kategorija 1**)*
- **stadij IIIB, IIIC in IIID po resekciji (primarnega melanoma in disekciji regionalnih bezgavk) brez mutacije v genu BRAF:** nivolumab po predpisani shemi 3 mg/telesno težo na 2 tedna 1 leto (**Kategorija 1**)*.

* Ko bo zdravljenje odobreno s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) in razvrščeno na listo B zdravil in s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

• Adjuvantno zdravljenje z visokodoznim ipilimumabom (10mg/tt) po shemi 3 leta odbor strokovnjakov smernic NCCN priporoča pri bolnikih z zasevki v štirih ali več odstranjenih regionalnih bezgavkah.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA NERESEKTABILNEGA IN METASTATSKEGA KOŽNEGA MELANOMA

Sistemsko zdravljenje napredovelega metastatskega kožnega melanoma vključuje sistemske kemoterapije, imunoterapije (anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (pri potrjeni mutaciji v genu BRAF monoterapija z zaviralcem BRAF, kombinacija zaviralca BRAF in MEK).

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo

Sistemska kemoterapija je malo učinkovita v zdravljenju malignega melanoma. Objektivne odgovore na zdravljenje daje v 15–20 %, popolne odgovore v manj kot 5 %. Njeno mesto je v 2. ali 3. redu zdravljenja, odvisno od predhodne terapije (imunoterapija in pri potrjeni mutaciji v genu BRAF tarčno zdravljenje) in splošnega stanja bolnika.

V sistemske zdravljenju uporabljamo:

- dakarbazin (DTIC) (**Kategorija 2A**)
- temozolamid (**Kategorija 2A**)
- karboplatin/paklitaksel (**Kategorija 2A**)
- kombinirano kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin ali njegove analoge, v kombinaciji z alkaloidi vinka in derivati nitroza ureje (**Kategorija 2B**)

Sistemsko zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo

Osnovni principi:

Za zdravljenje metastatske bolezni se odločamo individualno pri vsakem bolniku, odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu:

- **Imunoterapija:**
 - Anti-PD-1 monoterapija:
 - ◊ nivolumab (**Kategorija 1**)
 - ◊ pembrolizumab (**Kategorija 1**)
 - Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:
 - ◊ nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (**Kategorija 1**)*
- **Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:**
 - Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:
 - ◊ dabrafenib+trametinib (**Kategorija 1**)
 - ◊ vemurafenib+kobimetinib (**Kategorija 1**)

V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF:

- ◇ dabrafenib
- ◇ vemurafenib

* Ko bo zdravljenje odobreno s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) in razvrščeno na listo B zdravil in s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni ob progresu v 2. redu in nadaljnjih redih (odvisno od zdravljenja 1. reda):

- **Imunoterapija:**
 - Anti-PD-1 monoterapija:
 - ◇ nivolumab (Kategorija 1)
 - ◇ pembrolizumab (Kategorija 1)
 - Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:
 - ◇ nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (Kategorija 1)*
- **Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:**
 - Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:
 - ◇ dabrafenib+trametinib (Kategorija 1)
 - ◇ vemurafenib+kobimetinib (Kategorija 1)
 - V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF:
 - ◇ dabrafenib
 - ◇ vemurafenib
- **Ipilimumab v monoterapiji (Kategorija 2A)**
- **Sistemska kemoterapija (Kategorija 2A)**
- **c-KIT zaviralec imatinib pri prisotnih aktivirajočih mutacijah gena KIT (Kategorija 2A)**

Pri slabem splošnem stanju bolnika in ko je specifično sistemske zdravljenje izčrpano, potrebujejo bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE REDKIH (NEKOŽNIH) TIPOV MELANOMA

Med te melanome sodijo akralni, mukozni in okularni melanom, predstavljajo manj kot 10 % vseh melanomov.

Standardnega adjuvantnega sistemskega zdravljenja pri teh tipih melanoma ni registriranega in jih mednarodne smernice ne priporočajo.

Pri odločitvi o vrsti sistemskega zdravljenja metastatske bolezni se odločamo enako kot pri metastatskem kožnem melanomu, odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF,

obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Ob slabem splošnem stanju bolnika in ko je specifično sistemsko zdravljenje izčrpano, potrebujejo ti bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

PRIPOROČILA ZA SPREMLJANJE BOLNIKOV

Spremljanje bolnikov s primarnim melanomom

Pri bolnikih stadijev 0 in IA je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1 mesecu po posegu, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk. Nato bolnike spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Prva obravnava pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, mora biti 3–6 mesecev po eksciziji.

Pri bolnikih stadija IB je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Prvo leto ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen s pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadija IIA je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Prvi dve leti ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen s pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, in je 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadijev IIB in IIC je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadijev IIIA, IIIB in IIIC je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Bolnike s stadijem IV med zdravljenjem spremlja internist onkolog. Asimptomatske bolnike stadija IV po zaključku zdravljenja spremljamo vsake 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto, nato pa po presoji lečečega onkologa.

Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni. V ta namen lahko poleg inspekcije in palpacije mesta ekscizije in regionalnih bezgavk uporabljamo tudi določitev tumorskega markerja S-100 v serumu. Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo vedno ob simptomih in znakih, pri stadijih IIB-IV pa po presoji onkologa tudi periodično na 3–12 mesecev prva

3 leta.

Namen dermatoloških pregledov po primarnem zdravljenju je odkritje novih primarnih melanomov, zato mora takšen pregled vedno vključevati tudi dermatoskopijo.

SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA

MUKOZNI MELANOM

Mukozni melanom je redek (< 1%). Pojavlja se v ustih, nosu, požiralniku, žolčniku, sečnici, zadnjiku, vulvi in nožnici. Običajno je brez posebnih simptomov, zato ga odkrijemo pozno in je njegova prognoza slaba. Razen izjemoma so pigmentne lezije na sluznicah redke, zato ob takih znakih vedno pomislimo na melanom, posebej v primeru (lažje dostopnih) sprememb na ustni sluznici.

AKRALNI LENTIGINOZNI MELANOM

Akralni lentiginozni melanom se pojavi na zadebeljeni koži podplatov in dlani. Pri temnopoltih ljudeh je to prevladujoča lokalizacija melanoma. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od postopkov pri drugih tipih melanoma. Zaradi lokalizacije so bolj priporočljivi lokalni režnji za pokrivanje defektov na podplatih ali kožni presadki z enake lokacije drugega uda.

SUBUNGVALNI MELANOM

Subungvalni melanom je često težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji v področju nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematoma in glivična infekcija nohta.

Poseben problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najčešče sta prizadeta palca (rok in nog).

DEZMOPLASTIČNI MELANOM

Dezmoplastični melanom je redka oblika melanoma, ki jo karakterizirajo vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastičnih in nevrotropnih lezijah je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in često amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjemu varnostnem robu glede na debelino tumorja.

MULTIPLI PRIMARNI MELANOM

Multipli primarni melanomi so relativno pogosti. Sočasni vznik dveh ali več primarnih tumorjev je sicer bolj izjema, metahrono pa vzniknejo novi primarni tumorji pri 5 % bolnikov. Multipli (metahroni) melanomi so sicer pogostejši pri bolnikih s številnimi atipičnimi nevusi, vendar lahko nastanejo pri kateremkoli bolniku z melanomom. Zdravljenje je odvisno od debeline vsakega posameznega melanoma. Nobeno sistemsko zdravljenje do sedaj ni vplivalo na nastanek drugega (ali naslednjega) melanoma.

MELANOM V OTROŠTVU

Melanom je redek pri otrocih, mlajših od 12 let, vendar se klinične značilnosti ujemajo s tistimi pri odraslih. Diferencialno diagnostično pride v poštev pigmentirani Spitzov nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. Pri diagnozi melanoma je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Ko je melanom potrjen, se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja pri odraslih.

MELANOM V NOSEČNOSTI

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je treba le to po porodu ženske z boleznijo stadija IV skrbno pregledati in opraviti patohistološko preiskavo. Če so v posteljici ugotovljeni zasevki, je treba novorojenčka vključiti v program sledenja na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana.

Čeprav nosečnost ne vpliva na prognozo, pa obstaja soglasno mnenje, da pri ženskah z melanomi, debelejšimi od 1,5 mm, odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja (> 50-%).

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje počakati z disekcijo bezgavk ali inducirati zgodnejši porod zaradi predvidenega posega. Pri diseminiranem melanomu je seveda treba upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE IN ORALNA KONTRACEPCIJA

Ni podatkov, da bi nadomestno zdravljenje s hormoni ali uporaba hormonske kontracepcije vplivala na pojav ali potek melanoma.

LITERATURA

1. Alper JO. Congenital Nevi. Arch Dermatol 1985; 121: 734-5.
2. Anonymous. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. 2007 www.nccn.org
3. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, Ha CS, Byers RM. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 795-8.
4. Anonymous. NIH Consensus Conference. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. JAMA 1992;268:1314-1319.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. J. Am. Acad. Dermatol., 2003; 48 (5): 679 -689.
6. Baer SJ, Schultz D, Synnestvedt M et al. Desmoplasia and neurotropism. Cancer 1995;76:2242-2247.
7. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19(16):3635-48.
8. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1 to 4mm. Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993;218:262-269.
9. Bartenjev I. Površinska mikroskopija kože. V: Zbornik predavanj - 4. Kogojevi dnevi. Ljubljana: Dermatološka klinika, 1996: 175-80.
10. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože. Radiol Oncol 1999; 33 (Suppl 1): S80 - S85).
11. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. Zdr. Vestn., 1999; 68 (Suppl. 2): 25-8.
12. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, Meder J. Clinical radiobiology of Malignant melanoma. Radiother Oncol 1989; 16: 169-82.
13. Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. Dt Arztebl 1997; 94: A-1191-96.
14. Calabro A, Singletary SE and Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. Arch Surg 1989;124:1051-1055.
15. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ et al. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. Cancer 1995;75:478-494.
16. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R and Mihm MC. Melanoma in children. N Engl J Med 1995;332:656-662.
17. Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma Unit from 1960 to 1991. J Am Coll Surg 1995;180:402-409.
18. Crowley NJ. Lymph node dissection in malignant melanoma. The case against elective lymphadenectomy. Surg Oncol Clin North Am 1992;1:223-246.

19. Drepper H, Kohler CO, Bastian B et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 1993;72:741–749.
20. Giles G, Staples M, McCredie M et al. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res* 1995;5:433–438
21. Golouh R, Bračko M, Frković Grazio S, et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije. Ljubljana, Onkološki inštitut 1994
22. Güven K, Kittler H, Wolff K, Pehamberger H. Cisplatin and carboplatin as secondline chemotherapy in dacarabazine resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;11; 411–415.
23. Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994;219:197–204.
24. Hill D, White V, Marks R et al. Changes in sun-related attitudes and behaviours, and reduced sunburn prevalence in a population at high risk of melanoma. *Eur J Ca Prevent* 1993;2:447–456.
25. Holly EA and Cress RD. Melanoma and pregnancy. In: Gallagher RP and Elwood JM, eds. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Kluwer, Boston 1994.
26. Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:661–668.
27. Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995;141:943–950
28. Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital Naevi < 10 cm as Precursors to Melanoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274–81.
29. Incidenca raka v Sloveniji. Register raka Slovenije, Onkološki inštitut 2002.
Jonk A, Kroon BBR, Mooi WJ et al. Value of therapeutic neck dissection in patients with melanoma. *Diagn Oncol* 1993;3:268–270.
30. Karakousis CP and Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 1994;81:1771–1774.
31. Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414–427.
32. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444–2458.
33. Kreusch J, Rassner G. Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 1991; 42: 77–83
34. Lyons JH and Cockerell CJ. Elective lymph node dissection for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:467–480.
35. MacKie RM. *Skin Cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd, 1996: 178– 82.
36. Marty M, Serša G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy – an easy highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases. *EJC Suppl* 2006; 4: 3–13.
37. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N et al. Elective lymph node dissection: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203–213.

38. Morton DL, Wen DR and Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992;1:247–259.
39. Milton GW, Shaw HM and McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma: factors influencing survival. *Br J Surg* 1977;64:805–808.
40. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751–1756.
41. Norman J, Cruse CW, Wells KE et al. Metastatic melanoma with an unknown primary. *Ann Plast Surg* 1992;28:81–84.
42. O'Brien CJ, Gianoutsos MP and Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992;16:222–226.
43. O'Rourke MG and Altmann CR. Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified? *Ann Surg* 1993;217:2–5.
44. Peters LJ, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma*. Lippincott: Philadelphia, 1992.
45. Piepkorn M. On the nature of histologic observations: the case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:248–254.
46. Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. *Ann Oncol* 2001;12:1663–1666.
47. Rassner G. Früherkennung des Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1988; 39: 396–401.
48. Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness melanoma. *Ann Surg* 1993;198:379–385.
49. Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG et al. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995;130:88–92.
50. Ringborg U, Andersson R, Eldh J et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm. *Cancer* 1996;77: 1809–1814.
51. Rempel R, Garbe C, Buttner P et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995;5:189–194.
52. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255–266.
53. Rudolf Z. Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma. Bartenjev I, Rudolf Z (ured): Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku. *Radiol Oncol* 1999;33: Suppl1,S55-63.
54. Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997;1(1): 19-23.
55. Rudolf Z, Stojan P. DTIV vs IFN-alpha plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996;43: 93-97.
56. Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219:120–130.

57. South Australian Cancer Registry. *Epidemiology of Cancer in South Australia*.
58. Incidence, mortality and survival 1977–1995. Incidence and mortality 1995. South Australian Cancer Registry 1996, Adelaide.
59. Smithers BM, McLeod GR and Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992;16:186–190.
60. Sterne GD, Murray DS and Grimley RP. Iliioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82:1057–1059.
61. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88–94.
62. Strojanc P, Rudolf Z. Immunochemotherapy with recombinant interferon alpha 2b plus dacarbazine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 420–27.
63. Strojanc P, Lamovec J. Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 163–169.
64. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995;5:255–260.
65. Westerdahl J, Olsson H, Masback A et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994;140:691–699.
66. Wong JH and Morton DL. Management of primary mucosal melanoma In: Lejeune FJ, Chaudhuri PK and Das Gupta TK., eds. *Malignant Melanoma*. McGraw Hill, New York, 1994, 337–342.
67. Velez A, Walsh D and Karakousis CP. Treatment of unknown primary melanoma. *Cancer* 1991;68:2579–2581.
68. Veronesi U and Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438–441.
69. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (17.01.2018)
70. Pavlovič MD, Adamič M. *Priročnik dermoskopije*. Eroica. 2009; 10–11.
71. Bartenjev I, Mervic L. Melanom. V: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni-3. dopolnjena izd. Katedra za dermatovenerologijo Medicinske fakultete Univerze v Mariboru in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, Združenje slovenskih dermatovenerologov*. 2017; 27: 331–5.
72. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*. 2014; 28: 1005–11.
73. Bastian BC, Lazar A. Melanoma. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin*. Elsevier. 2012; 26: 1221–2.
74. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. In: Argenziano G, Zalaudek I, Giacomel J. *Dermoscopy*. Elsevier. 2013; 565–77.
75. Sebolt-Leopold JS, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to

treat cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:937-947.

76. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, et al. Roles of the RAF/MEK/ERK and I3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation and drug resistance. *Advan Enzyme Regul* 2006;46:249-279.

77. Claperón A, Therrien M. KSR and CNK: two scaffolds regulating RAS-mediated RAF activation. *Oncogene* 2007;26:3143-3158.

78. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6. Epub 2006 Aug 14.

79. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7.

80. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19:2370.

81. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112:982.

82. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493.

83. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:522.

84. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845.

85. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:393.

86. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.

87. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813.

88. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016; 315:1600.

89. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908.

90. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; :JCO2017756270.

91. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced

Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521.

92.Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320.

93.Weber JS, D Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 37): a randomized, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384.

94.Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab treatment (abstract 9504). 2017 American Society of Clinical Oncology annual meeting.

95.Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390:1853.

96.Petrella TM, Robert C, Richtig E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 86:115.

97.Hodi FS, O Day SJ, McDermot DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010.;364:2517-2526.

98.Robert C, Thomas I, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2011.;364:2517-2526.

99.Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877.

100.Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444.

101. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017.

102.Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30. Robert C,

103.Karaszewska B, Schacter J, ert al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma (abstract LBA40). Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology meeting.

104.Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016.

105.Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2017; ;JCO2017741025.

106.Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; 15:954.

107. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867. Larkin JM, Yan Y, McArthur GA, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9006)
108. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1248.
109. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600- mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Eng J Med* 2012;366:707-714.
110. Chapman reference under Vemurafenib with: McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma 8BRIM-3):extended follow-up of a phase 3, randomized, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF- mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open- label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-1095.
111. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF- mutated metastatic melanoma: a multicentre, open- label phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;380:358-365.
112. Silva PI, Long GV. Systemic therapy in advanced melanoma: integrating targeted therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol* 2017, 29:484-492.
113. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327.
114. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013; 31:3182.
115. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine- based chemotherapy for metastatic melanoma thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19:21-34.
116. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158.
117. Patel PM, Suciu S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47:1476.
118. Wienik PH and einzig AL. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993; 15:185-187.
119. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-382.
120. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010; 116:155.
121. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2015; 26:2267.

122.Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2013; 31:373.

123.Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 2009; 27:2823.

124.National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma Version 2.2018 ;National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf, 18. Marec 2018

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
PREOPERATIVNA (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 debeloigelná 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 bolezni so enaki kot pri raku dojk žensk.

➤ Zdravljenje

- **Kirurgija**
 - modificirana radikalna mastektomija (s citološko dokazanimi 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

- moškimi 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 bolezni¹

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 dojke 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 dojke 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.

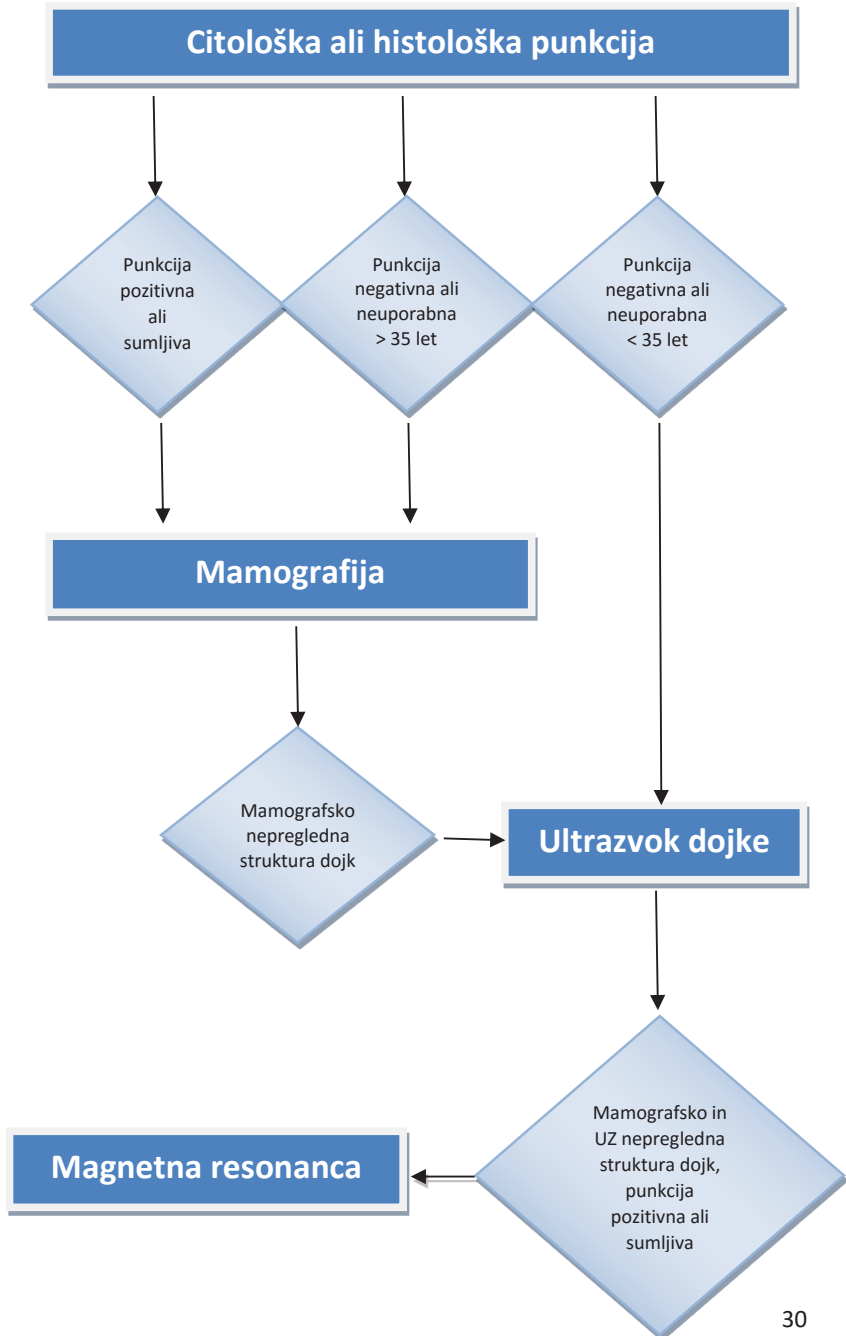
- obojestranska mamografija
- UZ dojk ob mamografsko slabo preglednih dojkah
- MRI pri mamografsko in UZ nepregledni strukturi dojk in pri invazivnem lobularnem karcinomu (zaradi pogostejše, multifokalnosti, multicentričnosti in bilateralnosti)

○ **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

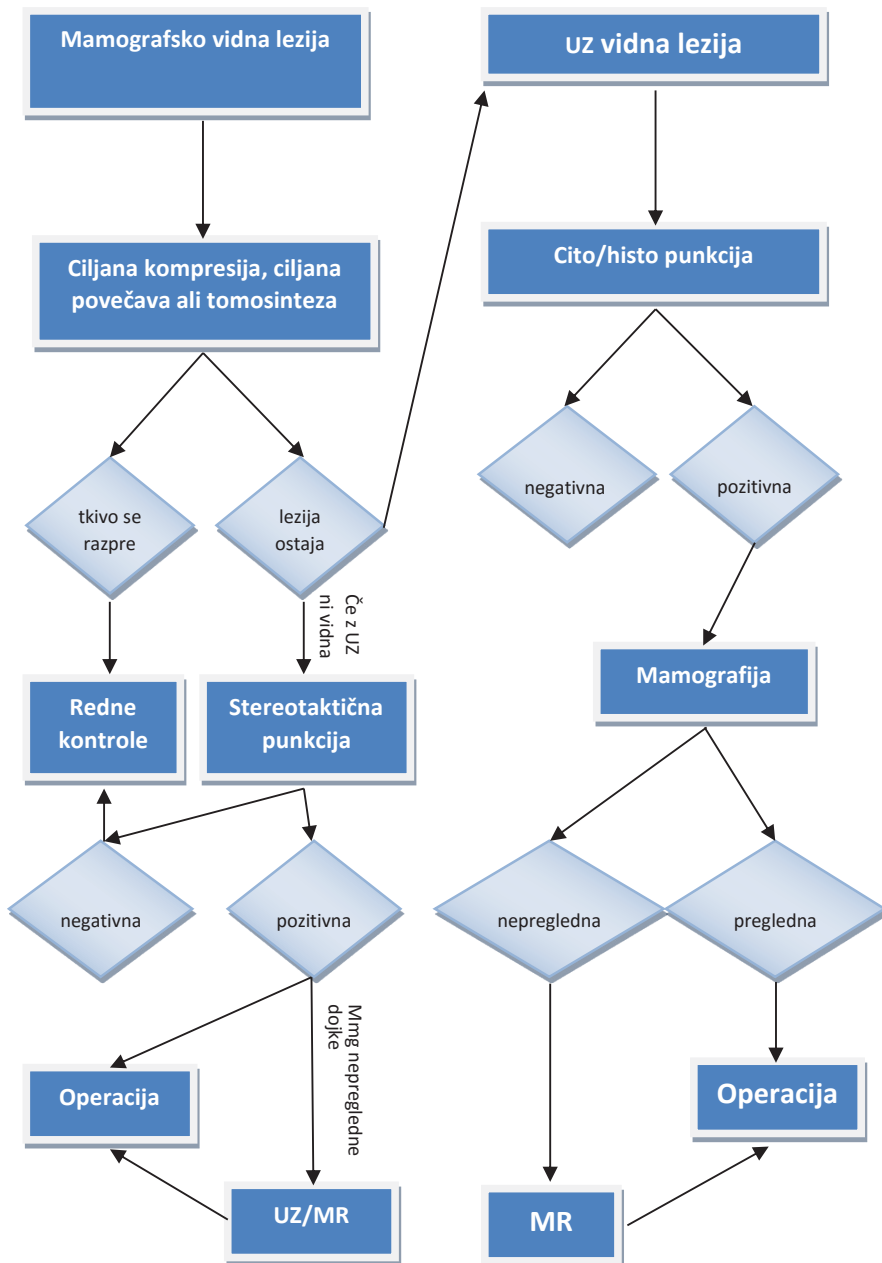
Slikanje odstranjenega tkiva

- 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)

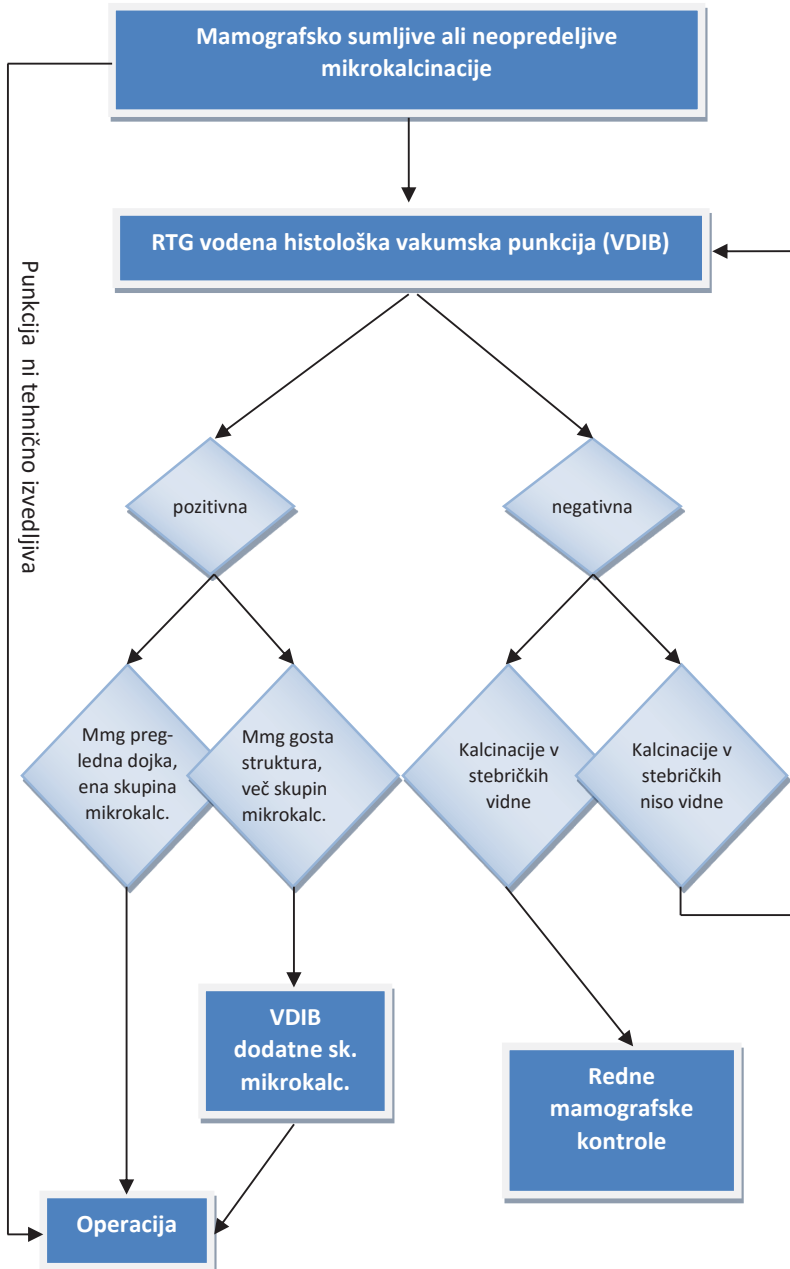
Pooperativni konzilij (kirurg, patolog in radiolog) za načrtovanje morebitne dodatne diagnostike in kirurškega zdravljenja.

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 ravnih 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 ultazvočno 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 klipove 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

Sistemsko 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 md/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.

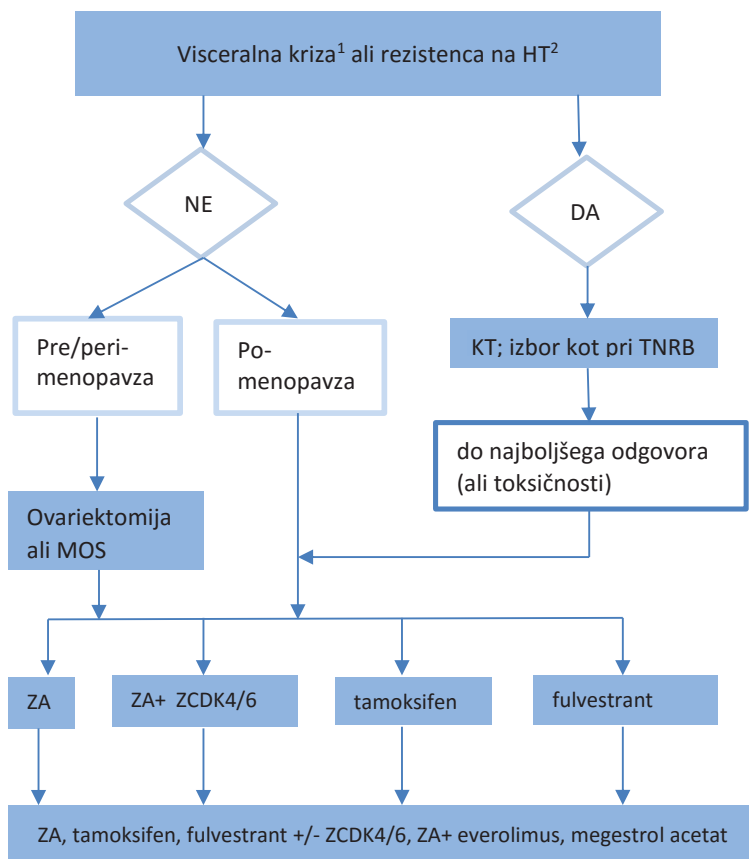
➤ **Indikacije za citostatsko zdravljenje**

- 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

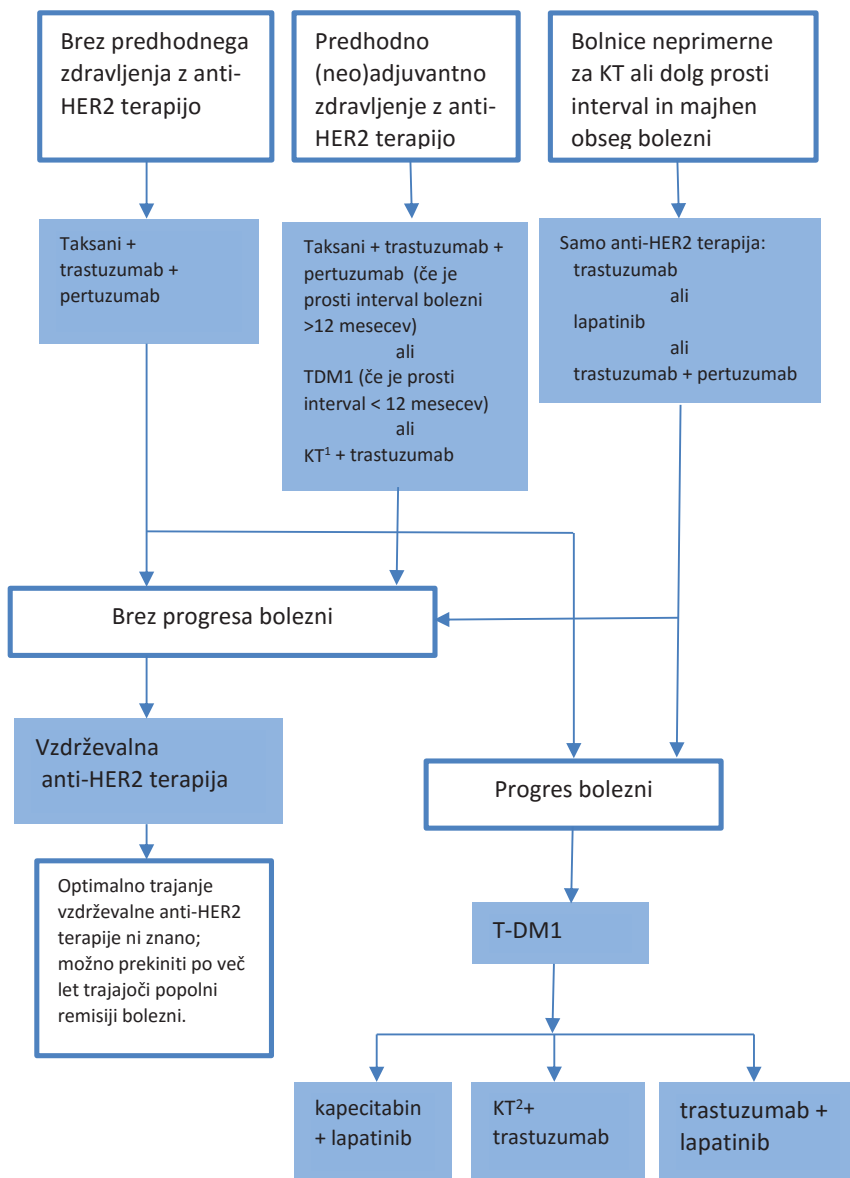
- **Indikacije za tarčno zdravljenje s trastuzumabom ± pertuzumabom, lapatinibom, trastuzumab emtanzinom (TDM1)**
 - HER2 pozitiven tumor
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (samo v kombinaciji z nesteroidnim ZA ali fulvestrantom)**
 - pozitivni HR
- **Indikacija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



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

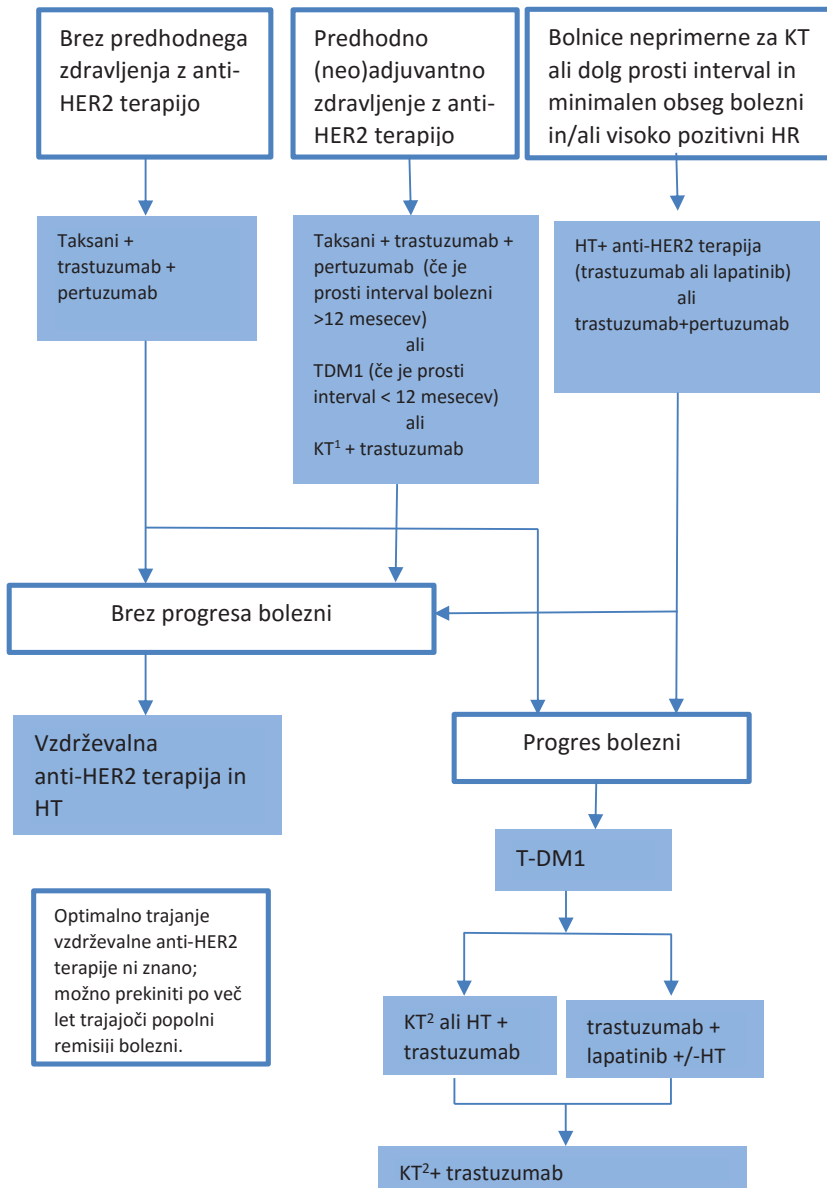
ZDRAVLJENJE HER2+/HR- METASTATSKEGA RAKA DOJK



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

² nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena

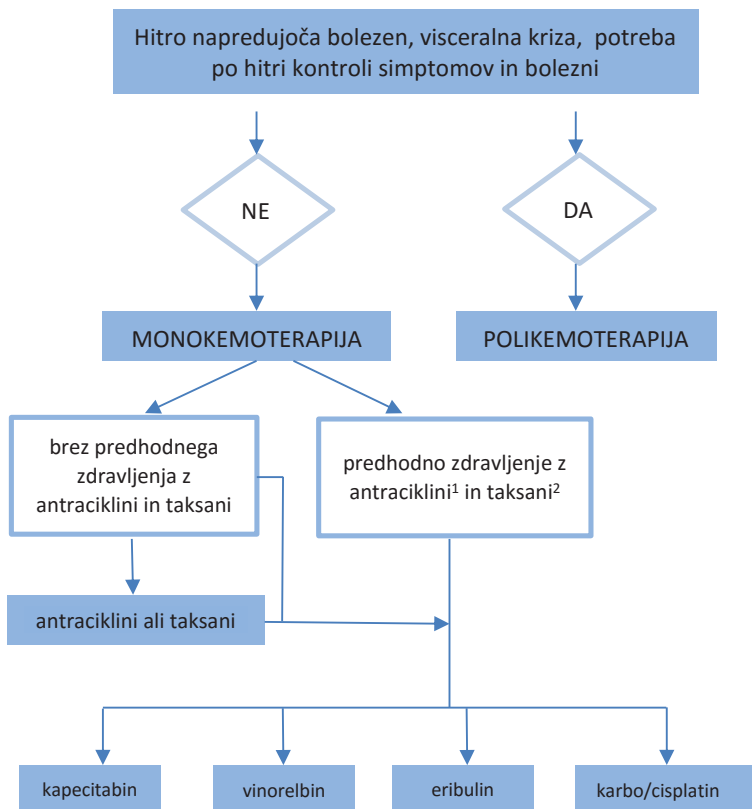
ZDRAVLJENJE HER2 +/- HR+ METASTATSKEGA RAKA DOJK



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 boleznj 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, pamidronat, 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

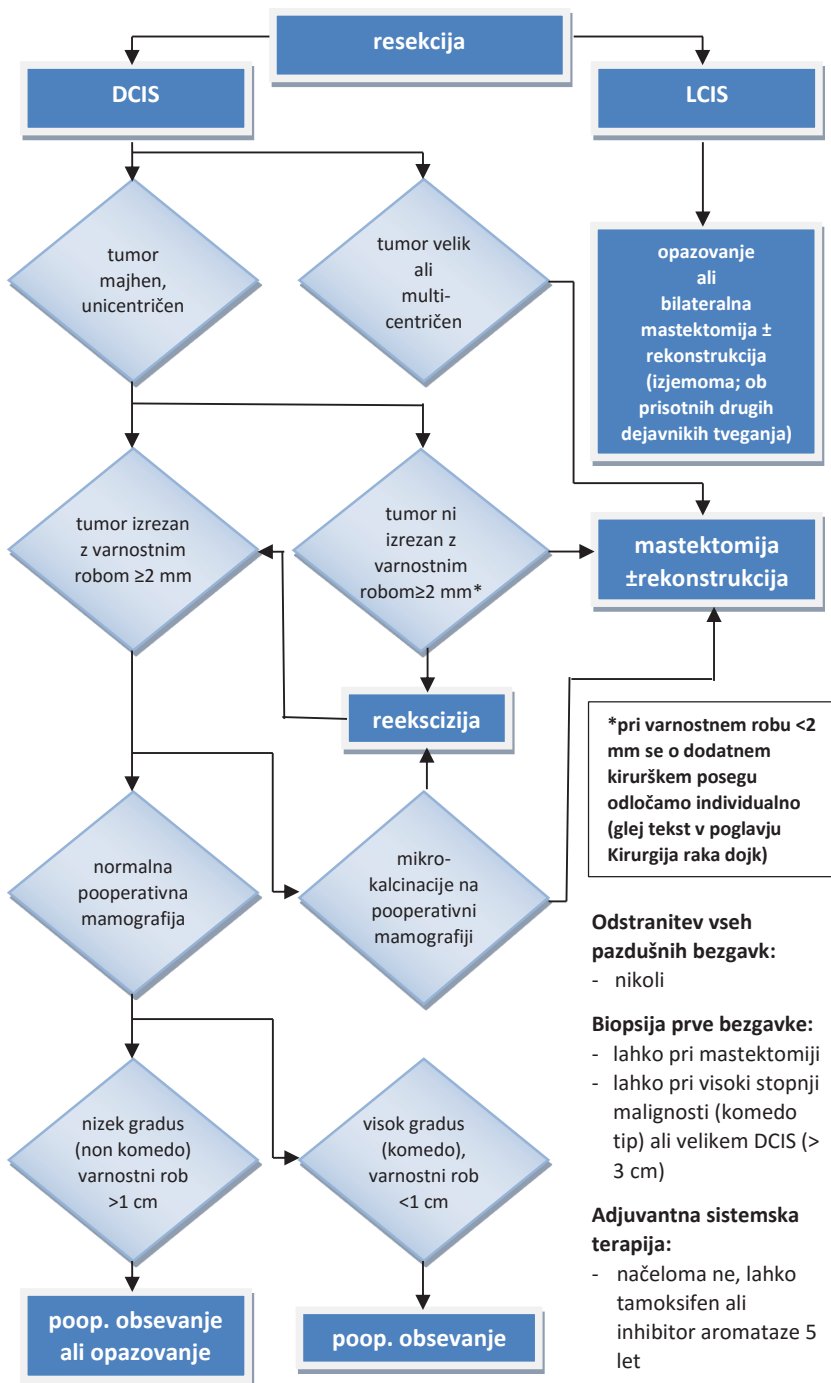
Ogroženost za pojav invazivnega raka je pri bolnicah z LCIS velika in enaka za obe dojki, zato so potrebne redne klinične in mamografske kontrole enkrat letno. Za zmanjšanje ogroženosti za pojav invazivnega raka imamo na voljo dve možnosti:

- 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

AVTORJI PRISPEVKOV ZA 31. ONKOLOŠKI VIKEND:

Nikola Bešič

Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Blatnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Olga Blatnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Boc

Onkološki inštitut Ljubljana

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Tomi Bremec

Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

Barbara Gazić

Onkološki inštitut Ljubljana

Kristijana Hertl

Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Katarina Karner

Onkološki inštitut Ljubljana

Ulrika Klopčič

Onkološki inštitut Ljubljana

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana

Boštjan Luzar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta UL

Tanja Marinko

Onkološki inštitut Ljubljana

Erika Matos

Onkološki inštitut Ljubljana

Janja Ocvirk

Onkološki inštitut Ljubljana

Snežna Paulin Košir

Onkološki inštitut Ljubljana

Andraž Perhavec

Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Perić

Onkološki inštitut Ljubljana

Jože Pižem

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta UL

Ivica Ratoša

Onkološki inštitut Ljubljana

Martina Reberšek

Onkološki inštitut Ljubljana

Tanja Ručigaj Planinšek

Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Vidergar – Kralj

Onkološki inštitut Ljubljana

Branko Zakotnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Janez Žgajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

XXXI. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRLI:

S satelitskim simpozijem je sodeloval:

Roche, farmacevtska družba d.o.o.

Drugi podporniki:

Amgen, podružnica v Sloveniji

Fundacija doc. dr. J. Cholewa

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson

Merck

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Onkološki inštitut Ljubljana

Pfizer, podružnica Ljubljana

Pharmaswiss

Roche, farmacevtska družba d.o.o.

Servier Pharma

PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA DRUŽBE AMGEN

V LETU 2018 ZNOVA PRESTAVLJAMO MEJNIKE

Smo vodilni na področju biotehnologije in med prvimi, ki raziskujemo inovativna biološka zdravila. Naša podobna biološka zdravila označujejo za nas začetek novega obdobja, saj širimo naš nabor zdravil in omogočamo več bolnikom dostop do novih možnosti zdravljenja, ki rešujejo življenje. Za več informacij obiščite: www.amgenbiosimilars.eu

Pomembne izkušnje

Družba Amgen je že skoraj štiri desetletja vodilna na področju bioloških in drugih inovativnih zdravil.

Potencial podobnih bioloških zdravil

Podobna biološka zdravila družbe Amgen nudijo bolnikom in zdravnikom dodatne možnosti zdravljenja, kot tudi večjo vzdržnost zdravstvenega sistema.

Predanost

Predani smo dolgoročnemu zagotavljanju širokega nabora podobnih bioloških in inovativnih zdravil.

Dokazano strokovno znanje

Naše dolgoletne izkušnje vlivajo zaupanje bolnikom kot tudi zdravstvenim delavcem pri izbiri zdravljenja.

KORAK NAPREJ pri zdravljenju onkoloških bolnikov.



NOV POGLED NA ŽIVLJENJE



Zdravilo ZYTIGA® podaljša preživetje in ohranja
kakovost življenja bolnikov, ki imajo:

PROTI KASTRACIJI ODPOREN METASTATSKI
RAK PROSTATE (mCRPC)¹⁻³

NOVO DIAGNOSTICIRANI METASTATSKI
HORMONSKO OBČUTLJIV RAK PROSTATE
(mHSPC) Z VISOKIM TVEGANJEM^{1,4}

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ZYTIGA 2. Ryan CJ, et al. Lancet Oncol 2015; 16:152–60. 3. Fizazi K, et al. Lancet Oncol 2012; 13:983–92.
4. Fizazi K, et al. N Engl J Med 2017; 377:352–60.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ime zdravila: ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 500 mg abirateronacetata; pomožne snovi: silicifirana mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat, črni in rdeči železov oksid, makrogol, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z ADT. Zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z ADT in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana. Zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetaxelom. **Odmerjanje:** Priporočen odmerek: 1.000 mg (dve 500 mg tableti v enem odmerku na dan). mHSPC: zdravilo se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona. mCRPC: zdravilo se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona. Tablete se jemlje najmanj dve uri po obroku. PO jemanju tablet bolnik vsaj še eno uro ne sme jesti. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov, pri bolnikih s hudo ledvico je potrebna previdnost, bolniki s hudo okvaro jeter pa zdravila ne smejo jemati. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, uporaba zdravila pri ženskah, ki so noseče oz. bi lahko bile noseče, huda okvara jeter. **Posebna opozorila:** Pri uporabi zdravila pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA varnost uporabe zdravila ni dokazana. Pred začetkom zdravljenja je treba omejiti hipertenzijo, zastajanje tekočin in odpraviti hipokallemijo. Če se kadar koli med zdravljenjem pojavi huda hepatotoksičnost, moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti. Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med snovanjem ter po njem indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov. Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča. Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje. Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo. Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije nista bili dokazani. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1,18 mmol (oziroma 27 mg) natrija na odmerek (v dveh tabletah), kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ZYTIGA, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatio/rdmomiolizo, je potrebna previdnost. Zaradi tveganja manjše izpostavljenosti zdravilu ZYTIGA se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. **Interakcije:** Zdravila ne smete jemati s hrano, ker se bistveno poveča absorpcija abirateronacetata. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Med zdravljenjem se izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja. **Nosečnost in dojenje:** Zenske, ki so noseče in zenske, ki bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali ravnanja z zdravilom nositi zaščitne rokavice. V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja. **Neželeni učinki:** Okužba sečil, sepsa, adrenalna insuficienca, hipokallemija, hiperglikemija, srčno popuščanje, angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija, druge aritmije, miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT, hipertenzija, alergijski alveolitis, driska, dispneja, zvišana koncentracija ALT in/ali AST, izpuščaj, miopatija, rdbdomioliza, hematurnija, periferni edemi, zlomi, fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **predstavniki v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana. **Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum zadnje revizije besedila:** 15. 11. 2017. Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet

Onkologija



Medicino usmerjamo na nove poti

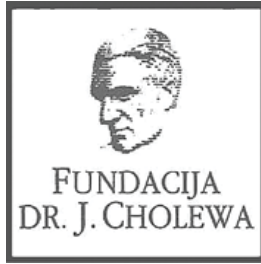
V Novartis izkoriščamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave informacije: november 2016

ONC-CA-11.4/16-SI



FUNDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"
JE NEPROFITNO, NEINSTITUCIONALNO IN NESTRANKARSKO
ZDRUŽENJE POSAMEZNIKOV, USTANOV IN ORGANIZACIJ, KI ŽELIJO
MATERIALNO SPODBUJATI IN POGLABLJATI RAZISKOVALNO
DEJAVNOST V ONKOLOGIJI.

DUNAJSKA 106
1000 LJUBLJANA

ŽR: 02033-0017879431

Z ZDRUŽENIMI MOČMI VEČ KOT 2-LETNO mPFS²

S kombinacijo zdravila IBRANCE in letrozola, **pozitivnim zdravljenjem**

1. linije za metastatskega raka dojke, je ugotovljeno več kot 2-letno mPFS.^{2}**

V kombinaciji s fulvestrantom pa prinaša **večjo učinkovitost za širok krog bolnikov.³**



Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormone receptorje pozitivnega (HR+) in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 negativnega (HER2-) raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralec aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina.¹

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg, 100 mg, 125 mg trde kapsule

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 75 mg, 100 mg ali 125 mg palbocikliba in 56 mg, 74 mg ali 93 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Indikacije:** Zdravljenje lokalno napredovelega ali metastatskega na hormone receptorje pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor 2) negativnega raka dojke: v kombinaciji z zaviralec aromataze ali v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavine bolezni. Priporočeni odmerek je 125 mg enkrat/dan 21 zaporednih dni, sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/7), celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek letrozola 2,5 mg peroralno enkrat/dan, neprekinjeno vseh 28 dni cikla, glejte SmPC za letrozol. Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1, 15, 29 dan ter nato enkrat/mesec, glejte SmPC za fulvestrant. **Prilaganja odmerkov:** Za prilaganja odmerkov zaradi hematološke toksičnosti glejte preglednico 2, zaradi nehematološke toksičnosti pa preglednico 3 v SmPC-ju. **Posebne skupine bolnikov:** **Starosti:** Prilaganja odmerka ni potrebno. **Okužba jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z blago ali zmerno okužbo jeter ali blago, zmerno ali hudo okužbo ledvic prilaganja odmerka ni potrebno. **Okužba jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okužbo jeter je priporočeni odmerek 75 mg enkrat/dan po shemi 3/1. **Pediatrska populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. **Nb: Ni uporabe:** Peroralna uporaba. Jemanje s hrano, priporodljivo z obrokom. Ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Kapsule zdravila je treba pogoltniti cele. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba pripravkov s sentjanževko. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Ženske v pred- in perimenopavzi:** Kadar zdravilo uporabljamo v kombinaciji z zaviralec aromataze je obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom gonadolibarina. **Hematološke bolezni:** Pri nevotropiji stopnje 3 ali 4 je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitve začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati. **Okužbe:** Zdravilo lahko poveča nagajenost k okužbam, zato je bolnike treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti. **Okužba jeter ali ledvic:** Pri bolnikih z zmerno ali hudo okužbo jeter ali ledvic je treba zdravilo uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti. **Laktaza:** Vsebuje laktazo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, lapano obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba. **Zaviralci CYP3A:** Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, neflavinija, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkega soka, se je treba izogibati. **Induktorki CYP3A:** Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in sentjanževke, se je treba izogibati. **Učinek zdravil za zmanjševanje kisline:** Če palbociklibo zaužijemo s hrano, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu ni pričakovati. **Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil:** Pri sočasni uporabi bo morala treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ožim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom. **Študije in vitro s prenašalci:** Palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-gp v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke. Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Palbociklib lahko zavira prizemni prenašalec organskih kationov OCT1. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja je treba uporabljati ustrezne kontracepcijske metode. Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice, ki sprejemajo palbociklibo, ne smejo dojeti. Zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških. Pred začetkom zdravljenja naj moški zato razmislijo o hrabi sperme. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ina blaga vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužbe, nevrotropje, levkopanija, anemija, trombotocpenija, pomanjkanje teka, stomatitis, navzea, diareja, bruhanje, izpuščaji, alopecija, utrujenost, astenija, pireksija. **Način in režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 06.02.2018

¹Na podlagi rezultatov randomiziranega nadzorovanega prekušanja III. faze.

²mPFS = mediano preživetje brez napredovanja bolezni.

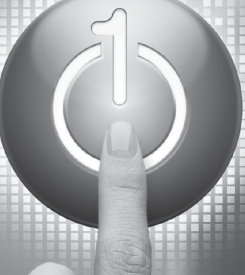
Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ibance, 6.2.2018. 2. Finn RS, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase 3 trial of palbociclib plus letrozole compared with placebo plus letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. Kongres ASCO 2016, ustna predstavitve. 3. Cristofanilli R, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-435. 4. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Sprememba list zdravil in živil, Sprememba liste zdravil 2018_02_20.xls, http://www.zzzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/0/16E523713FBFC5DEC12579F7003BABF6?Dop=2018_02_20

IBR-11-18 "Samo za strokovno javnost"



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG,
51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letalska cesta 3c, Ljubljana

IBRANCE
palbociclib



XALKORI® - 1. linija zdravljenja napredovalega, ALK pozitivnega nevroblastnega pljučnega raka¹

ALK = anaplastična limfomska kinaza

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

XALKORI 200 mg, 250 mg trde kapsule

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitre na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava in oblika zdravila: Ena kapsula vsebuje 200 mg ali 250 mg krizotiniba. **Indikacije:** Monoterapija za - prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nevroblastnim pljučnim rakom (NSCLC - Non-Small Cell Lung Cancer), ki je ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitiven; - zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim, napredovalim NSCLC, ki je ALK pozitiven; - zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki je ROS1 pozitiven.

Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. **Preverjanje prisotnosti ALK in ROS1:** Pri izbiri bolnikov za zdravljenje je treba pred zdravljenjem opraviti točno in validirano preverjanje prisotnosti ALK ali ROS1. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerjek je 250 mg dvakrat na dan (500 mg na dan), bolniki pa morajo zdravilo jemati brez prekinitev. Če bolnik pozabi vzeti odmerjek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če do naslednjega odmerjaka manjka manj kot 6 ur. V tem primeru bolnik pozabljene odmerjake ne sme vzeti. **Prilagoditve odmerjaka:** Glede na varnost uporabe zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša, utegne biti potrebna prekinitev in/ali zmanjšanje odmerjaka zdravila na 200 mg dvakrat na dan; če je potrebno še nadaljnje zmanjšanje, pa znaša odmerjek 250 mg enkrat na dan.

Za prilagoditve odmerjaka pri hematološki in nehematološki (povečanje vrednosti AST, ALT, bilirubina; ILD/pnevmonitis; podaljšanje intervala QTc, bradikardija, boleznici oči) toksičnosti glejte preglednici 1 in 2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. **Okvari jeter:** Pri zdravljenju pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost. Pri blagi okvari jeter prilagajanje začetnega odmerjaka ni priporočeno, pri zmerni okvari jeter je priporočeni začetni odmerjek 200 mg dvakrat na dan, pri hudi okvari jeter pa 250 mg enkrat na dan (za merila glede klasifikacije okvare jeter glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila). **Okvara ledvic:** Pri blagi in zmerni okvari prilagajanje začetnega odmerjaka ni priporočeno. Pri hudi okvari ledvic (ki ne zahteva peritonealne dialize ali hemodialize) je začetni odmerjek 250 mg peroralno enkrat na dan; po vsaj 4 tednih zdravljenja se lahko poveča na 200 mg dvakrat na dan. **Starši bolniki (≥ 65 let):** Prilagajanje začetnega odmerjaka ni potrebno. **Pediatricna populacija:** Varnost in učinkovitost nista bili dokazani. **Način uporabe:** Kapsule je treba pogoltniti cele, z nekaj vode, s hrano ali brez nje. Ne sme se jih zdrobiti, raztopiti ali odpreti. Izogibati se je treba uživanju grenivk, grenivkinega soka ter upravljanja s jantrenzveke.

Kontraindikacije: Preobčutljivost na krizotinib ali katerikoli pomožni snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Določanje statusa ALK in ROS1:** Pomembno je izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom. **Hepatotoksičnost:** V kliničnih študijah so poročali o hepatotoksičnosti, ki jo je povzročilo zdravljenje (vključno s primeri s smrtnim izidom). Delovanje jeter, vključno z ALT, AST in skupnim bilirubinom, je treba preveriti enkrat na teden v prvih 2 mesecih zdravljenja, nato pa enkrat na mesec in kot je klinično indcator. Ponovite preverjanje morajo biti pogostejše pri povečanih vrednostih stopnje 2, 3 ali 4. **Intersticijska bolezen pljuč (ILD/pnevmonitis):** Lahko se pojavi huda, življenjsko nevarna ali smrtna ILD/pnevmonitis. Bolniki s simptomi ILD/pnevmonitosa je treba spremljati, zdravljenje pa

prekiniti ob sumu na ILD/pnevmonitis. **Podaljšanje intervala QTc:** Opazili so podaljšanje intervala QTc. Pri bolnikih z obstoječo bradikardijo, podaljšanjem intervala QTc in anamnezi ali predispozicijo zanj, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšujejo interval QT, ter pri bolnikih s pomembno obstoječo srčno boleznijo in/ali motnjami elektrolitov je treba krizotinib uporabljati previdno; potrebno je redno spremljanje EKG, elektrolitov in delovanja ledvic; preiskavi EKG in elektrolitov je treba opraviti čimbiljeje uporabi prvega odmerjaka, potem se priporoča redno spremljanje. Če se interval QTc podaljša za 60 ms ali več, je treba zdravljenje s krizotinibom začasno prekiniti in se posvetovati s kardiologom. **Bradikardija:** Lahko se pojavi simptomatska bradikardija (lahko se razvije več tednov po začetku zdravljenja); izogibati se je treba uporabi krizotiniba v kombinaciji z drugimi zdravili, ki povzročajo bradikardijo; pri simptomatski bradikardiji je treba prilagoditi odmerjek. **Srčno popuščanje:** Poročali so o hudih, življenjsko nevarnih ali smrtnih neželenih učinkih srčnega popuščanja. Bolnike je treba spremljati glede pojavov znakov in simptomov srčnega popuščanja in ob pojavu simptomov zmanjšati odmerjanje ali prekiniti zdravljenje. **Neurotoxiciteta in ledvostenija:** V kliničnih študijah so poročali o neurotoxicitaji, levkopeniji in fibrilni nevropeniji; spremljati je treba popolno krvno sliko (pogostejše preiskave, če se opazijo abnormalnosti stopnje 3 ali 4 ali če se pojavi povišana telesna temperatura ali okužba). **Perforacija v prebavilih:** V kliničnih študijah so poročali o perforacijah v prebavilih, v obdobju zdrženja pa o smrtnih primerih perforacij v prebavilih. Krizotinib je treba pri bolnikih s tveganjem za nastanek perforacije v prebavilih uporabljati previdno; bolniki, pri katerih se razvije perforacija v prebavilih, se morajo prenehati zdraviti s krizotinibom; bolnike je treba opozoriti o prvih znakih perforacije in jim svetovati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom. **Vplivi na ledvice:** V kliničnih študijah so opazili zvišanje ravni kreatinina v krvi in zmanjšanje očistka kreatinina. V kliničnih študijah in v obdobju zdrženja so poročali tudi o odpovedi ledvic, akutni odpovedi ledvic, primerih s smrtnim izidom, primeri, ki so zahtevali hemodializo in hiperkalemiji stopnje 4. **Vplivi na vid:** V kliničnih študijah so poročali o izgubi vida, izgubi stopnje 4 z izgubo vida. Če se na novo pojavi huda izguba vida, je treba zdravljenje prekiniti in opraviti oftalmološki pregled. Če so motnje vida idovratne ali se poslabšajo, je priporočljivo oftalmološki pregled. **Histološka preiskava:** ki ne nakazuje adenokarcinoma: Na voljo so le omejeni podatki pri NSCLC, ki je ALK in ROS1 pozitiven in ima histološko značilnosti, ki ne nakazujejo adenokarcinoma, vključno s ploščatoceličnim karcinomom (SCC). **Mesebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. atazanavir, ritonavir, kobicistat, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin in eritromicin (razen če morebitna korist za bolnika odtehta tveganje, v tem primeru je treba bolnike skrbno spremljati glede neželenih učinkov krizotiniba), ter grenivko in grenivkinim sokom, saj lahko povečajo koncentracije krizotiniba v plazmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin in sjenjenzavka, saj lahko zmanjšajo koncentracije krizotiniba v plazmi. Učinek zmernih induktorjev CYP3A4, npr. efavirenz in rifabutin, se ni jasan, zato se je treba sočasni uporabi s krizotinibom izogibati. Zdravila, katerih koncentracije v plazmi lahko krizotinib spremeni (midazolam, alfentanil, cisaprid, ciklosporin, delirativ ergot alkaloidov, fentanyl, pimozid, kinidol, srolimus, telitromicin, digoksin, dabigatran, kolihin,



pravstati): sočasni uporabi s temi zdravili se je treba izogibati oziroma izvajati skrbni klinični nadzor; bupropion, efavirenz, peroralni kontraceptivi, raltegravir, ritonatek, morfin, nalokson, metformin, prokainamid). Zdravila, ki podaljšujejo interval QT ali ki lahko povzročijo Torsades de pointes (antiaritmiki skupine IA (kinidin, disopiramid), antiaritmiki skupine III (amiodaron, sotalol), dofetilid, ibutilid), metadon, cisaprid, moksifloksacin, antipsihotiki) - v primeru sočasne uporabe je potreben skrbni nadzor intervala QT. Zdravila, ki povzročajo bradikardijo (nedihidropiridinski zaviralci kalcijskih kanalčkov (verapamil, diltiazem), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, gvanfacin, digoksin, meflokin, antihipertenzivni, pilokarpin) - krizotinib je treba uporabljati previdno. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo izogibati zanositvi. Med zdravljenjem in najmanj 90 dni po njem je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo (vključno tudi s moško). Zdravilo lahko škoduje plodu in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje matere ne zahteva takega zdravljenja. Matere naj se med jemanjem zdravila dojenja izogibajo. Zdravilo lahko zmanjša plodnost moških in žensk. **Vpliv na sposobnost vožnje in uporaba strojev:** Lahko se pojavijo simptomatska bradikardija (npr. sinkopna, amotija, hipotenzija), motnje vida ali utrujenost; potrebna je previdnost. **Neželeni učinki:** Najresnejši neželeni učinki so bili hepatotoksičnost, ILD/pnevmonitis, nevropenija in podaljšanje intervala QT. Najpogostejši neželeni učinki (≥ 25 %) so bili motnje vida, navzea, diareja, bruhanje, edem, zaprtje, povišana vrednost transaminaz, utrujenost, pomanjkanje apertije, omotica in nevropatija. Ostali zelo pogosti (≥ 1/10 bolnikov) neželeni učinki so: nevropenija, anemija, levkopenija, disgevizja, bradikardija, bolečina v trebuhu in izpuščaj. **Način in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštni iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 25.01.2018

Vir 1: Povzetek glavnih značilnosti zdravila XALKORI, 25.01.2018



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855, Pfizer podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana

Zdravilo TECENTRIQ[®] (atezolizumab) je humanizirano monoklonsko protitelo, ki deluje na igland za programirano celično smrt 1 (PD-L1).¹

Zdravilo TECENTRIQ[®] (atezolizumab) je v monoterapiji indicirano za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom;
- odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR-aktivirajočimi mutacijami ali ALK-pozitivnimi tumorji morajo pred uvedbo zdravila TECENTRIQ[®] prejeti tudi tarčno zdravljenje.¹

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA TECENTRIQ

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

Ime zdravila: Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo (IgG1 z niškonsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hiške s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na igland za programirano celično smrt 1 (PD-L1). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR-aktivirajočimi mutacijami ali ALK-pozitivnimi tumorji morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčno zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo vsi in nadzorovani zdravniki / izkušeni pri zdravljenju raka. **Odmerjanje:** priporočeni odmerjek zdravila Tecentriq je 1200 mg intravensko na vsake 2 tedne. **Trajanje zdravljenja:** zdravljenje z zdravilom Tecentriq je priporočljivo nadaljevati, dokler je klinično koristno ali dokler se ne pojavijo neželjeni neželeni učinki zdravila. **Zaporedni ali zapuščen odmerjek:** V primeru vzpostavitve neželenega odmerjek zdravila Tecentriq je treba odmerjek slediti po priporočilu čakati do naslednjega načrtovanega odmerjek. Učinek dajanja zdravila je treba nato prilagoditi 3- tedenskem presledku med odmerki. **Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:** odmerjek zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. Bolnikom, ki jih zdravilo z zdravilom Tecentriq, morate dati Opozorilno kartico za bolnika in jih poučiti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. **Posebne populacije bolnikov. Pediatrska populacija:** varnost in učinkovitost zdravila Tecentriq pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatkov ni na voljo. **Starejši:** glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikov s starosti > 65 let odmerjek zdravila Tecentriq ni treba prilagoditi. **Okvara ledvic:** glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerjek ni treba prilagoditi. **Okvara jeter:** glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikov s blago okvaro jeter odmerjek ni treba prilagoditi. **Način uporabe:** Zdravilo Tecentriq je namenjano za intravenosno uporabo. Infuzije se ne sme dajati kot hiter intravenosni odmerjek ali bolus. Začetni odmerjek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Te bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Za izboljšanje sledjenosti bioloških zdravil je treba lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti (ali navesti) v bolnikov dokumentaciji. Večina imunske pogojene neželene učinke, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov infuzij podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunske pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunske pogojene neželene učinke, povezane z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunske pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti investi kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinoopij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. **Imunske pogojene nepravilnosti:** v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere hepatitisa, nekateri s smrtnim izidom. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Rednost aspirat-aminotransferaze (ALT) in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in ko je potrebno glede na klinično oceno. **Imunske pogojene ledvice:** v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere diareje ali kolitisa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ledvice. **Imunske pogojene endokrinoopije:** v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili hipotirodizem, hipertiroidizem, insulinočenje nadledeničnih žlez, hipopituitarizem in sladkorno bolezen tipa 1. vključno z diabetes mellitusom. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov endokrinoopij. **Imunske pogojene meningitisne reakcije:** v kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili meningitisne reakcije. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningitisa ali encefalitisa. V primeru meningitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti niso je bilo na njuno stopnjo. **Imunske pogojene nevropatije:** pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opazili miastenjski sindrom/miastenjsko gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenjsko ogrožujoč. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov miastenjske in sezorične nevropatije. V primeru miastenjskega sindroma/miastenjske gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. Imunske pogojene pankreatitis: v kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in lipaze v serumu. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pankreatitisa ali encefalitisa. V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili miokarditis. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis. V primeru miokarditisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti investi preskušanje z sistemskimi kortikosteroidi. V primeru miokarditisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. **Zinfundiranjem povezane reakcije:** v kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejmejo atezolizumab pod nadzornim nadzorom; v postopki predpremedikacija z antihistaminiki in antiepileptiki. **Bolniki, ki niso bili vključeni v klinična preskušanja:** v kliničnih preskušanjih atezolizumaba je bilo vključenih bolnikov z anamnezo avtonomske bolezni, anamnezo pnevonitisa, simptomatskim možganskim metastazam, okužbo z virusom HIV, s hepatitisom B ali hepatitisom C. Prav tako v klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so bili v obdobju 28 dni pred vključitvijo v študijo cepljeni z živim ostablim cepivom, ki so v obdobju 4 tednov pred vključitvijo v študijo dobili sistemska imunosupresivna zdravila ali v obdobju 2 tednov sistemska imunosupresivna zdravila. Pri tet skupinah je treba zaradi kombiniranja podovkov atezolizumab uporabljati previdno in po skrbni oceni razmerja med koristimi in tveganji zdravila za bolnika. **Uporaba atezolizumaba pri urotelijskem karcinomom pri predhodno neobdelanih bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom:** Zdravilo Tecentriq je namenjeno za zdravljenje odraslih bolnikov s lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki niso bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, vendar pa ni bili primerni za kombinirano kemoterapijo na osnovi karbolplatina. Za podskupino bolnikov, neprimernih za katero koli kemoterapijo, ni dovolj podatkov, zato je treba atezolizumab pri njih uporabljati previdno, po temeljitih pretehtanju razmerja med možnimi tveganji in koristmi za vsakega posameznega bolnika. **Upozorila kartica bolnika:** vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Tecentriq, morajo biti dobro seznanjeni z informacijami za zdravilca in Smericami za vodenje bolnikov. Zdravniki, ki predpišejo zdravilo, so odgovorni za bolnikov pogovorni list tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniki je treba dati Opozorilno kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Formalni študij farmakološkega medsebojnega delovanja zdravila z atezolizumabom ni bil izveden. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresiv se pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati. Ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi go začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunske pogojene neželene učinke. **Neželeni učinki:** povzete značilnosti neželenih učinkih 4. stopnje, ki so se v kliničnih preskušanjih pogojali bolnikom, zdravljenim z zdravilom Tecentriq. **Zelo pogosti:** zmanjšani apetit, dispneja, navzea, bruhanje, diareja, izguba telesne teže, atrofija, zvišana telesna temperatura, utrujenost in astenija. **Pogosti:** trombotična, preobčutljivost, hipotenzija, hipertiroidizem, hipotenzija, hipotenzija, pnevonitisa, hipoksije, zamašen nos, bolečine v trebuhu, kolitis, distagija, zvišane AST, zvišane ALT, mišično-skeletna bolečina, z infundiranjem povezane reakcije, grip, podobna bolečina in mrzlica. Poročanje o domnevni neželeni učinki: Poročanje o domnevni neželeni učinki zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateri koli domnevni neželeni učinki zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakologijo, Nacionalni center za farmakologijo, Slovenske ulice 22, SI-1000 Ljubljana, Tel.: +386 (0)8 7000 500, faks: +386 (0)8 7000 510, e-pošta: h.farmakologija@ucd.rgs.si, spletna stran: www.jaczp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da vsi pri izpolnjevanju obrazca o domnevni neželeni učinki zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** I. Inetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 2.0/18. **Informacija pripravljena:** april 2018.

Samo za strokovno javnost.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila TECENTRIQ. Dostopano april 2018 na: http://www.ema.europa.eu/docs/si_S1/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana



Our dedication today, is to give
her the promise of a tomorrow.

Majda, cancer patient.



DELIVERING BETTER TOMORROWS TOGETHER

Samo za strokovno javnost.
Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana,
tel.: 01 563 48 11, www.servier.si.
Datum priprave informacije: april 2018. ONCO AD1 17/18

