



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Priporočila
diagnostike in zdravljenja
raka dojk

elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, december 2021

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk
elektronska izdaja

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 Hočevár

Mateja Krajc

Nikola Bešič

Simona Borštinar

Snežna Paulin Košir

Tanja Marinko

Ulrika Klopčič

Uredil:

Andraž Perhavec

Oblikovala:

Amela Duratović

Ljubljana, december 2021

Priporočila in klinične poti so dosegljivi na spletnih straneh

Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/priporocila>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>

*Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni
knjižnici v Ljubljani*

COBISS.SI-ID 89733379

ISBN 978-961-7029-42-0 (PDF)

KAZALO

PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH	7
SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost za raka dojk do 15 %)	7
ZMERNO POVEČANA OGROŽENOST ¹ (ogroženost za raka dojk med 15 - 30 %)	7
SPREMLJANJE NOSILK PATOGENIH RAZLIČIC V GENIH, POVEZANIH Z VEČJO OGROŽENOSTJO ZA RAZVOJ RAKA DOJK	7
VISOKA OGROŽENOST ¹ GLEDE NA IZRAČUN (ogroženost za raka dojk nad 30 %) ¹	12
PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE MUTACIJ NA <i>BRCA1</i> ALI <i>BRCA2</i>	13
NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULATO ZA BOLEZNI DOJK NA OI ZA SIMPTOMATSKE ŽENSKE	14
SIMPTOMATSKE ŽENSKE – HITER PREGLED (v dveh tednih od napotitve)	14
SIMPTOMATSKE ŽENSKE – PREGLED, KI NI HITER (v dveh mesecih od napotitve)	14
NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULANTO ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE	15
Kriteriji za napotitev za dedne sindrome, povezane z rakom dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate:	15
KLASIFIKACIJA TNM	17
PRIMARNI TUMOR (T)	17
REGIONALNE BEZGAVKE (N)	18
Klinična klasifikacija	18
Patološka klasifikacija	18
ODDALJENI ZASEVKI (M)	19
STADIJI GLEDE NA TNM	21
REDKE MALIGNE BOLEZNI DOJK	22
MB. PAGET	22
RAK DOJK PRI MOŠKEM	23
RAK DOJK PRI NOSEČNICAH	23
OKULTNI RAK DOJK	25
FILODNI TUMORJI	26
VNETNI RAK DOJK	27

SLIKOVNE METODE	29
MAMOGRAFIJA	29
TOMOSINTEZA	29
KONTRASTNA MAMOGRAFIJA	30
ULTRAZVOK (UZ)	30
MAGNETNA REZONANCA (MRI).....	31
DUKTOGRAFIJA	32
KLASIFIKACIJA.....	32
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TIPLJIVIH LEZIJ DOJK	33
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK	35
Slikovna diagnostika pri netipljivih lezijah dojk (tumorski formaciji (TF), asimetrični zgostitvi (AZ), strukturni motnji (SM), mikrokalcinacijah (MK))	35
Slikanje odstranjenega tkiva	35
CITOPATOLOGIJA	39
ODVZEM VZORCA Z ABTI	39
Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo	39
Ravnanje s citopatološkim materialom	40
SPREMNI DOKUMENT	40
OSEBJE.....	40
DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA	41
PATOLOGIJA	43
MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA	43
HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA	45
VZORCI PO NEOADJUVANTNI KEMOTERAPIJI	48
MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE	48
NETIPNE LEZIJE DOJK	49
HISTOLOŠKA OPREDELITEV PO DIAGNOSTIČNIH KATEGORIJAH ZA BIOPSIJE Z DEBELO IGLO	49
PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI	51
OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH I in II.....	51
OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH III in IV	51
DODATNE PREISKAVE	52
KIRURGIJA RAKA DOJK	53
EKSCIZIJSKA BIOPSIJA TIPNEGA TUMORJA.....	53
EKSCIZIJA PRIZADETEGA VODA IN LOBULA DOJKE.....	53
EKSCIZIJA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK	53

OHRANITVENA OPERACIJA DOJKE	54
ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA	55
MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOŽE	56
MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOLOBARJA IN BRADAVICE	56
REKONSTRUKCIJA DOJKE	57
ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK	58
BIOPSIJA PRVE BEZGAVKE (SENTINEL NODE).....	59
EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SNOLL.....	60
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK	62
HORMONSKA TERAPIJA	62
ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI)	64
ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI	64
IMUNOTERAPIJA	67
IZBIRA IN ALGORITMI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK	68
DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE	68
Napovedni dejavniki izida bolezni in odgovora na zdravljenje, ki jih upoštevamo pri izbiri dopolnilnega sistemskega zdravljenja	68
Podtipi raka dojke glede na biološke značilnosti	69
Razdelitev na tveganje ponovitve bolezni glede na obseg bolezni in gradus po podtipih (povzeto po Adjuvant!Online)	70
Trojno negativen	71
HR- HER2+	71
HR+ HER2+	71
LUMINALNI A in majhen obseg bolezni (stadij I) in/ali ugoden genski podpis	71
LUMINALNI B in/ali velik obseg bolezni (stadij II ali III) in/ ali neugoden genski podpis (pri 0-3 pozitivnih bezgavkah)	72
PREDOPERATIVNA (NEOAJUVANTNA) SISTEMSKA TERAPIJA	73
Neoadjuvantna KT	73
Neoadjuvantna HT	73
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HR+ HER2- RAKA DOJK	74
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HER2+ RAKA DOJK	75
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJK	76
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI	77
Izbira sistemskega zdravljenja	77
ZDRAVLJENJE HR+ HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK	79
ZDRAVLJENJE HER2 + METASTATSKEGA RAKA DOJK	80

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRB)	81
Podporno zdravljenje metastaz v kosteh: bisfosfonati in denosumab	82
Trajanje posameznega reda sistemskega zdravljenja	82
Spremljanje metastatskega raka dojke	83
SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA	83
OBSEVANJE RAKA DOJK	85
NEINVAZIVNI RAK	85
INVAZIVNI RAK, stadija I in II in III	86
Po ohranitveni operaciji dojke	86
Po mastektomiji	87
OBSEVANJE PO REKONSTRUKCIJI DOJKE Z REŽNJEM ALI S SILIKONSKO PROTEZO	87
OBSEVANJE PO NEOADJUVANTNI KT ALI HT	87
LOKALNI RECIDIV	88
METASTATSKI RAK DOJK	88
ALGORITEM – OBSEVANJE- INVAZIVNI RAK	90
NEINVAZIVNI RAK DOJK	91
DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)	91
LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS)	91
NADZOR BOLNIC Z RAKOM DOJK	94

PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH

SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost¹ za raka dojk do 15 %)

- redno samopregledovanje dojk oz. pozornost na pojav sprememb v dojkah;
- vključitev v presejalni program za raka dojk DORA

ZMerno povečana ogroženost¹ (ogroženost za raka dojk med 15 - 30 %)

- redno samopregledovanje dojk oz. pozornost na pojav sprememb v dojkah;
- od 40. leta starosti klinični pregled dojk s presejalno mamografijo na 12 mesecev;
- od 50. leta starosti mamografija prek programa DORA vsaki dve leti, vmes klinični pregled in mamografija v območnem CBD.

SPREMLJANJE NOSILK PATOGENIH RAZLIČIC V GENIH, POVEZANIH Z VEČJO OGRÖŽENOSTJO ZA RAZVOJ RAKA DOJK

GEN	PRESEJANJE/ZGODNJE ODKRIVANJE in PREPREČEVANJE RAKA DOJK	DRUGO
<u>BRCA1</u>	ocena ogroženosti za raka dojk: približno 70% priporočila:	- profilaktična adnektomija med 35. – 40. letom - do adnektomije je možno

¹ Določitev kategorije ogroženosti (populacijska, zmerno povečana in visoka) in programa individualiziranega spremljanja se opravi na podlagi natančne in preverjene družinske anamneze, s pomočjo matematičnih modelov (izračuni ogroženosti). Priporočljivi programi za izračune ogroženosti: S-IBIS (Tyrer-Cuzick) in CanRisk.

² Za nosilce genetskih okvar glej tabelo po genih.

	<p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6 mesecev od 25. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •od 25. leta dalje: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa), •od 30. leta dalje: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa <p><i>preventivni kirurški posegi:</i></p> <p>profilaktična mastektomija (z možnostjo rekonstrukcije)</p>	<p>opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in 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)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - v zelo redkih primerih možnost avtosomno recisivne dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih
<u>BRCA2</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk:</p> <p>približno 70 %</p> <p>priporočila:</p> <p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6 mesecev od 25. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •od 25. leta dalje: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa), •od 30. leta dalje: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa <p><i>preventivni kirurški posegi:</i></p> <p>profilaktična mastektomija (z možnostjo rekonstrukcije)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profilaktična adneksektomija med 40. in 45. letom - do adneksektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in 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) - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - možnost avtosomno recisivne dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih
Drugi geni, povezani z večjo ogroženostjo za razvoj raka dojk		
<u>ATM</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk:</p> <p>15-40 %</p> <p>priporočila:</p> <p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 40. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p> <p>od 40. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov, preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - možnost avtosomno recisivne

	<p>ter</p> <p>letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa**</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	<p>dedne bolezni ataksije</p> <p>teleangiiektazije pri potomcih</p>
<u>BARD1</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: ni natančno določena, dokazana povezava predvsem s trojno negativno boleznijo</p> <p>priporočila:</p> <p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 40. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i> od 40 let dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa**</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	
<u>CDH1</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: 42%, povečana je predvsem ogroženost za razvoj lobularnega raka dojk</p> <p>priporočila:</p> <p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i> od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske mastektomije ob upoštevanju družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	<p>- možnost profilaktične gastrektomije, po možnosti med 18. in 40. letom</p> <p>- možnost spremljanja z rednimi gastrokopijami vsakih 6-12 mesecev, ob tem naključni odvzemi več vzorcev želodčne sluznice</p>
<u>CHEK2</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: 15-40 %</p> <p>priporočila:</p> <p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 40. leta*</p>	<p>- priporočamo kolonoskopijo okoli 40. leta, nadaljnje kolonoskopske preglede pa v odvisnosti od izvida in mnenja kolonoskopista, načeloma vsaj vsakih pet let</p>

	<p><i>slikovne preiskave:</i> od 40. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnev menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa**</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	
<u>NF1</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: 15-40 %</p> <p>priporočila: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •od 30. do 50. leta: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnev menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa** •po 50. letu možna vključitev v presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, program DORA <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	<p>- povečana ogroženost za pojav malignih tumorjev ovojnice perifernega živca, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, feokromocitoma, možganskih tumorjev in dr.</p> <p>- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za neurofibromatozo tip 1</p>
<u>PALB2</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: 40-60%</p> <p>priporočila: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i> od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnev menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske mastektomije ob upoštevanju družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	<p>- blago povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov, preventivne ukrepe priporočamo ob upoštevanju družinske obremenitve s tem rakom</p> <p>- ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno)</p> <p>- možnost avtosomno recesivne dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih</p>
<u>PTEN</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: 50-85%</p> <p>priporočila:</p>	<p>- povečana ogroženost za pojav raka ščitnice, raka telesa maternice, raka ledvic,</p>

	<p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p> <p>od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevem menstruacijskega ciklusa)</p> <p>ter</p> <p>letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i></p> <p>načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske mastektomije ob upoštevanju družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	<p>najverjetneje tudi raka debelega črevesa in melanoma</p> <p>- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom s PTEN povezanih hamartomov oz. sindrom Cowden</p>
<u>RADS1C</u>	<p>podatki iz literature kažejo na nekoliko povečano ogroženost za razvoj raka dojk, predvsem za trojno negativno bolezen; program preventivnih pregledov v vzpostavljanju, priporočamo posvet na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL</p>	<p>- profilaktična adnektomija med 45. in 50. letom</p> <p>- do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.-10. dan menstruacijskega ciklusa), s pričetkom 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)</p> <p>- možnost avtosomno recesivne dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih</p>
<u>RADS1D</u>	<p>podatki iz literature kažejo na nekoliko povečano ogroženost za razvoj raka dojk, predvsem za trojno negativno bolezen; program preventivnih pregledov v vzpostavljanju, priporočamo posvet na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL</p>	<p>- profilaktična adnektomija med 45. in 50. letom</p> <p>- do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.-10. dan menstruacijskega ciklusa), s pričetkom 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)</p>
<u>STK11</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: 32-54%</p> <p>priporočila:</p> <p>samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk</p> <p>klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p>	<p>- povečana ogroženost za pojav raka trebušne slinavke, raka debelega črevesa, raka tankega črevesa, raka želodca, raka materničnega vratu, tumorjev jajčnikov</p> <p>- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom Peutz-Jeghers</p>

	<p>od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa) ter</p> <p>letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa</p> <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> načeloma ponudimo možnost profilaktične obojestranske mastektomije ob upoštevanju družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti</p>	
<u>TP53</u>	<p>ocena ogroženosti za raka dojk: več kot 60%, nosilke pogosteje zbolejajo pred 30. letom</p> <p>priporočila: samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojk klinični pregled dojk vsakih 6 mesecev od 20. leta*</p> <p><i>slikovne preiskave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •od 20. leta dalje: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevom menstruacijskega ciklusa), •zaradi občutljivosti na škodljive učinke ionizirajočega sevanja mamografije načeloma ne priporočamo <p><i>preventivni kirurški posegi:</i> profilaktična mastektomija (z možnostjo rekonstrukcije)</p>	<p>- povečana ogroženost za pojav mehkotkivnih in kostnih sarkomov, karcinoma skorje nadledvičnice, možganskih tumorjev in številnih drugih rakov</p> <p>- občutno večja verjetnost pojava raka že v otroškem obdobju</p> <p>- večja dovzetnost za škodljive učinke ionizirajočega sevanja in določenih citostatikov</p> <p>- kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom Li Fraumeni</p>

VISOKA OGROŽENOST¹ GLEDE NA IZRAČUN (ogroženost za raka dojk nad 30 %) ¹

- redno samopregledovanje dojk od 18. leta starosti dalje **oz. pozornost na pojav sprememb v dojkah**;
- redni polletni klinični pregled dojk (kdaj opraviti prvi pregled pri posameznici presodimo ob ¹ upoštevanju individualnega izračuna ogroženosti in glede na starost ob diagnozi raka dojk pri zbolelih sorodnicah).

RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJK

- od 25–29 let: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. in 14. dnevom menstruacijskega ciklusa) čas pričetka presejanja je določen individualizirano glede na družinsko drevo, npr., če je

¹ Za nosilce genetskih okvar glej tabelo po genih.

- bil rak dojk v družini diagnosticiran pred 30. letom starosti je glede na sklep konzilija možno s pregledi pričeti vsaj pet let prej preden je za rakom dojk zbolela najmlajša sorodnica;
- 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.

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

Rak dojk pri moškem je pri precejšnjem deležu bolnikov posledica dedovanja dedne nagnjenosti za razvoj bolezni. Največja je ogroženost moških, ki so nosilci patogenih različic gena *BRCA2*. Za nosilce patogenih različic genov *BRCA1/BRCA2* navajamo tudi priporočila za spremljanje, za nosilce drugih zarodnih patogenih različic, povezanih z večjo ogroženostjo, pa priporočamo spremljanje glede na sklep konzilija MDT.

- redno samopregledovanje dojk oz. pozornost na pojav sprememb v dojkah s pričetkom pri 35. letih;
- letni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 35. letih;
- po 40. letu starosti za nosilce mutacije *BRCA2* (nosilci *BRCA1* 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 novi datum); PSA nad 3 ng/ml - napotitev k urologu.

NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULATO 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 (VZS: 2587 - Onkološko genetsko svetovanje/testiranje). 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 (in po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja).

Kriteriji za napotitev za dedne sindrome, povezane z rakom dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate:

- v družini že ugotovljena verjetno patogena/patogena različica;
- negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije;
- bolnica z rakom dojk, ki:
 - potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;
 - ima ob diagnozi ≤ 45 let;
 - ima trojno negativni karcinom dojk;
 - ima ≥ 2 primarna karcinoma dojk;
 - ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojk, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate;
 - ima histološko lobularni karcinom in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni karcinom želodca in/ali lobularni karcinom dojk;
 - ima osebno in/ali družinsko anamnezo mehkotivnega sarkoma, osteosarkoma, primarnega tumorja ČŽS in/ali adrenokortikalnega karcinoma, pred 46. letom starosti;
 - ima klinične znake neurofibromatoze tipa 1 (kožne neurofibrome, kožne madeže barve bele kave, Lischeve nodule, optični gliom, pleksiformni neurofibrom...);
 - ima osebno anamnezo karcinoma endometrija in raka ščitnice in/ali makrocefalijo (≥ 58 cm) in/ali multiple gastrointestinalne hamartome in/ali prisotne dermatološke posebnosti

(trihilemomi, palmoplantarna keratoza, papilomatoza oralne sluznice);

- bolnik z rakom dojk;
- bolnica s karcinomom jajčnikov ali jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (ne glede na stadij);
- bolnik/bolnica z eksokrinim karcinomom trebušne slinavke (ne glede na stadij);
- bolnik z rakom prostate:
 - če potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;
 - z metastatsko boleznijo;
 - s pozitivno družinsko anamnezo raka dojk (≤ 50 let), jajčnikov, trebušne slinavke ali prostate;
 - s pozitivno družinsko anamnezo raka prostate v prvem kolenu (pri očetu ali bratu) ali pri več sorodnikih po isti krvni veji, kjer se je rak pojavil pred 60. letom starosti ali pa je šlo za metastatsko obliko;
 - s pozitivno družinsko anamnezo naslednjih rakov pri ≥ 3 sorodnikih po isti krvni veji: karcinoma debelega črevesja/danke, endometrija, jajčnika, želodca, tankega črevesja, ledvic, urotelnega trakta, trebušne slinavke, žolčevodov ter melanoma.
- bolnik/bolnica z rakom, kjer je iz tumorja ugotovljena genetska okvara, ki bi lahko bila zarodna;
- zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in/ali prostate pri enem ali več sorodnikih, ki izpolnjujejo zgoraj naštetje kriterije (v kolikor je to možno, se genetsko testiranje najprej opravi pri že obolelem sorodniku).

KLASIFIKACIJA TNM

Za določitev stadija bolezni uporabljamo klasifikacijo TNM (8. revizija, 2017).

Pri uporabi klasifikacije TNM 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).
- N0** 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).
- pN0** Regionalne bezgavke brez zasevkov.²

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 pN0.

- pN1** Mikrozasevki ali zasevki v 1–3 istostranskih pazdušnih bezgavkah in/ali v bezgavkah ob a. mamarii interni; zasevki so bili klinično okultni 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 okultni 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 okultni 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 zasevki.¹

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 »y«: označuje obseg bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju.

Predpona »yc«: označuje klinično in radiografsko oceno obsega bolezni po neoadjuvantnem zdravljenju.

Predpona »yp«: 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.

MB. PAGET

- **Definicija**
 - neoplazma bradavice in/ali areole.¹
- **Klinična slika**
 - enostransko ekcematoidno prizadeta bradavica in areola s krvavitvijo, ulceracijo, srbenjem;
 - pogosto serozen ali serohemoragičen izcedek iz bradavice;
 - pogosto sočasno tipen tumor.
- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - obojestranska mamografija (glede na izvid mamografije dodatne slikovne preiskave);
 - skarifikat ali kirurška biopsija najbolj spremenjenega dela areole in/ali bradavice;
 - tanko- ali debeloigelnna biopsija sumljivih tumorjev, odkritih s slikovno diagnostiko;
 - citološka preiskava izcedka.
- **Zdravljenje**
 - **Brez pridruženega invazivnega raka (Mb. Paget z ali brez DCIS)**
 - kirurgija
 - resekcija centralnega kvadranta (v zdravo),
 - mastektomija z biopsijo prve bezgavke;
 - obsevanje
 - v primeru ohranitvene operacije;
 - sistemska terapija
 - ev. tamoksifen (pre- in pomenopavzalne) ali zaviralec aromataze (postmenopavzalne) 5 let.
 - **S pridruženim invazivnim rakom**
 - zdravljenje glede na stadij bolezni (glej ustrezna poglavja).

¹ V 80–90 % je pridružen rak (invazivni ali neinvazivni) drugje v dojki.

RAK DOJK PRI MOŠKEM

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

➤ Zdravljenje

○ Kirurgija

- modificirana radikalna mastektomija (s citološko dokazanimi zasevki v pazdušnih bezgavkah);
- mastektomija in biopsija prve bezgavke (pri klinično N0);
- ohranitvena operacija in biopsija prve bezgavke (pri klinično N0).

○ Radioterapija

- enako kot pri raku dojk pri ženskah.

○ Sistemsko zdravljenje

- odločitev o kemoterapiji in terapiji anti-HER2 enako kot pri raku dojk pri ženskah;
- dopolnilna hormonska terapija s tamoksifenom 5-10 let ali GnRH analog z inhibitorjem aromataze (če tamoksifen kontraindiciran) pri hormonsko odvisnih rakih.

➤ Preventiva

- moškím z rakom dojk priporočamo genetsko svetovanje.

RAK DOJK PRI NOSEČNICAH

➤ Klinična slika

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

➤ Diagnostika

- anamneza in klinični status;
- obojestranska mamografija, ki jo opravimo z zaščitnimi ščiti;
- ultrazvok dojk;
- tanko- ali debeloigelná (priporočljivo) biopsija;
- MRI dojk se v nosečnosti zaradi uporabe intravenskega kontrasta odsvetuje;
- preiskave za zamejitev bolezní;¹

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, razlikujeta 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, varne;¹
 - terapija anti-HER2, taksani, hormonska terapija in obsevanje so kontraindicirani v celotni nosečnosti;
- **prvo trimesečje**
 - razmislek o prekinitvi nosečnosti;
 - kirurško zdravljenje
 - mastektomija z biopsijo prve bezgavke² (pri klinično NO) 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 NO) 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 NO) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);
 - adjuvantna kemoterapija;³

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 treh 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 debeloigelnna biopsija pazdušnih bezgavk;
- obojestranska mamografija ± ultrazvok in MRI dojk;
- preiskave za zamejitev boleznj (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 boleznj;
- **T0 N1 M0**
 - modificirana radikalna mastektomija ali odstranitev pazdušnih bezgavk z ali brez obsevanja dojke/prsne stene s področnimi bezgavčnimi ložami,
 - 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.

➤ **Definicija**

- redki tumorji dojč, sestavljeni iz stromalnih in epitelijskih elementov.

➤ **Klinična slika**

- multinodularen, neboleč, pogosto velik in hitro rastoč tumor;
- lahko so benigni, mejno maligni ali maligni;
- vrh incidence je pri 40. letih starosti (kasneje kot pri fibroadenomih in prej kot pri invazivnem duktalnem in lobularnem raku);
- osebe s sindromom Li-Fraumeni so bolj ogrožene za nastanek filodnih tumorjev;
- bolezen se najpogosteje ponovi lokalno, najpogostejše mesto oddaljenih zasevkov so pljuča.

➤ **Diagnostika¹**

- anamneza in klinični status;
- mamografija pri ženskah nad 35 let;
- ultrazvok dojč glede na mnenje radiologa oz. pri ženskah pod 35. letom starosti;
- tanko- ali debeloigelnna biopsija.

➤ **Zdravljenje**

○ **zdravljenje lokalne bolezni**

→ kirurško

- v primeru, da je diagnoza mejno malignega ali malignega 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 bolezní (scintigrafija skeleta, CT vratu, prsnega koša in trebuha);
- PET CT v primeru, da so preiskave za zamejitev bolezní 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 začnemo s **kemoterapijo** (antraciklini + taksani ± terapija¹ anti-HER2)
 - **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 terapijo anti-HER2, 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 s priporočeno kontrolo kakovosti.

➤ Indikacije

- zgodnje odkrivanje raka dojk (presejanje);
- netipljive lezije (glej stran 31);
- tipljive lezije (glej stran 29)
 - s prosto punkcijo 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 številu, velikosti, obliki in legi lezij;
- primerjava s starimi slikami;
- zaključek s klasifikacijo BIRADS 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 oz. povečave);
- 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 takšen 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. Razvijajo tudi aparat z možnostjo stereotaktične punkcije kontrastno obarvanega področja.

➤ Indikacije

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

➤ 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.

➤ Kontraindikacije

- alergija na jodni kontrast;
- okvarjena ledvična funkcija ($OGF < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

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 MR 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 dojck (pri bolnicah s tumorji T1 N0, pri katerih bo opravljena ohranitvena operacija, UZ pazduhe ne priporočamo);

- vstavitev klipa v tumor pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije;
- vstavitev klipa v patološko bezgavko pred začetkom 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 številu, velikosti, obliki in legi lezij (lega, opisana z uro, oddaljenost od prsne bradavice, od kože in pektoralne mišice);
- ocena istostranskih pazdušnih bezgavk;
- zaključek s klasifikacijo BIRADS glede na najsumljivejšo lezijo (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 nepregledna 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.

➤ MR-izvid

- podatki o gostoti žleznega tkiva;
- podatki o številu, velikosti, obliki in legi lezij;
- zaključek s klasifikacijo BIRADS glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

➤ Kontraindikacije

- kovinski delci v telesu;
- alergija na MR kontrast;
- okvarjena ledvična funkcija (OGF<30ml/min/1,73m²).

DUKTOGRAFIJA

➤ Indikacije

- spontan serozen ali krvav izcedek iz ene dojke (unilateralen) in iz enega voda (monoduktalen);
- citološko sumljiv izcedek.

Danes se duktografija ne izvaja več, saj jo je nadomestila MR.

KLASIFIKACIJA

- Radiolog razvršča mamografsko, UZ in MR vidne lezije glede na stopnjo sumljivosti v 6–7 razredov (R0 – R6 za mamografsko vidne lezije, U0 – U6 za ultrazvočno vidne lezije in M0 – M6 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 debeloigelno 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 debeloigelno 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.

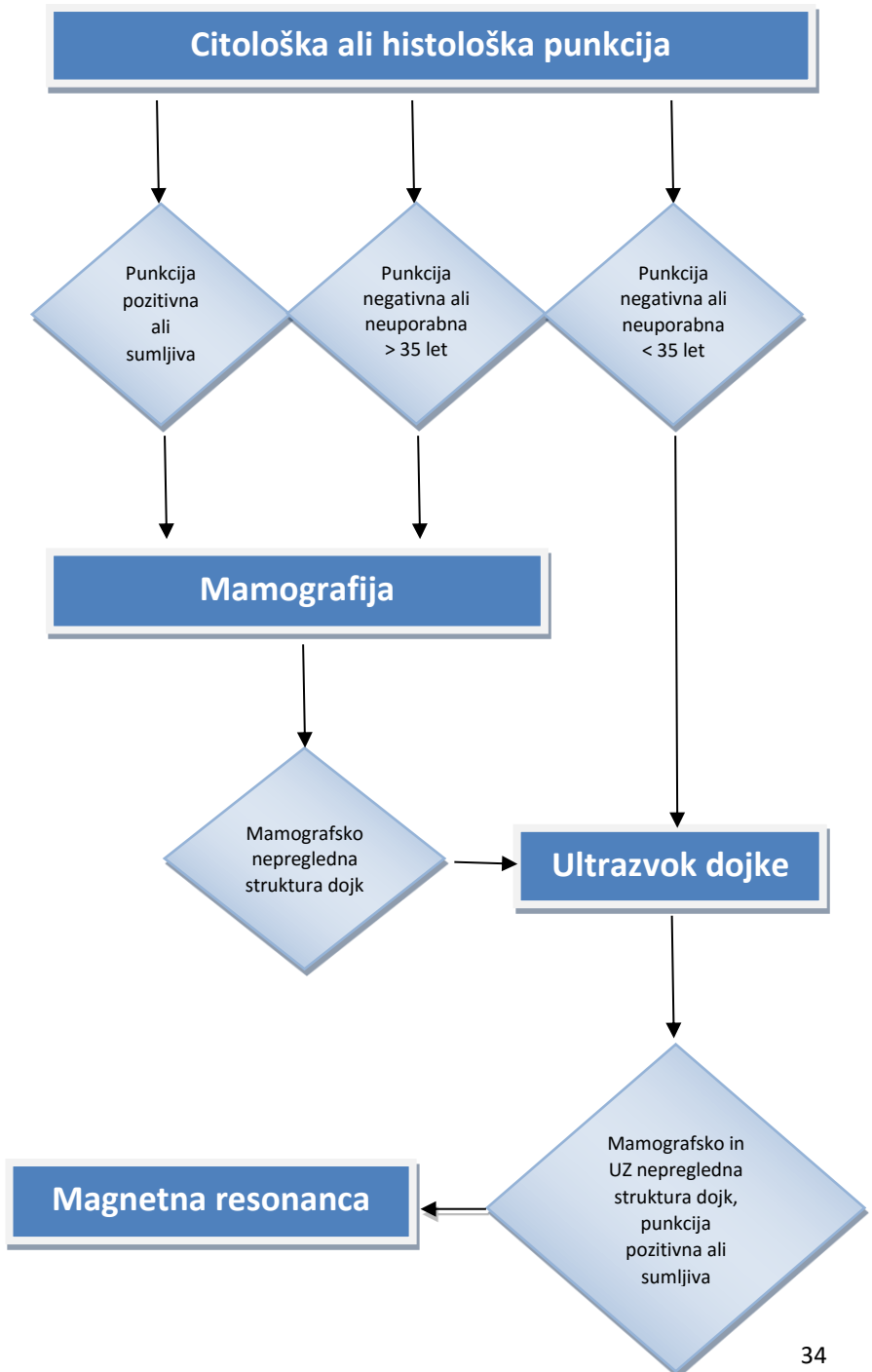
- obojestranska mamografija;
- UZ dojk ob mamografsko slabo preglednih dojkah;
- MRI pri mamografsko in UZ nepregledni strukturi dojk in pri invazivnem lobularnem karcinomu (zaradi pogostejše multifokalnosti, multicentričnosti in bilateralnosti).

○ 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 neposredno indicirana RTG-vodena VDIB z vstavitvijo klipa.
- **Ultrazvočno vidna lezija**
 - opravimo UZ-vodeno tanko- ali debeloigelno punkcijo;
 - v primeru pozitivnega/sumljivega izvida punkcije opravimo še mamografijo (če že ni bila opravljena) in ev. MR (pri sumu na dodatna tumorska jedra).
- **MR vidna lezija**
 - če lezija mamografsko in UZ ni vidna sledi ciljan »second-look« UZ in/ali MR-vodena VDIB;
 - ob punkciji vstavimo marker;
 - v primeru pozitivnega izvida punkcije sledi predoperativna RTG-vodena vstavitev markerja.

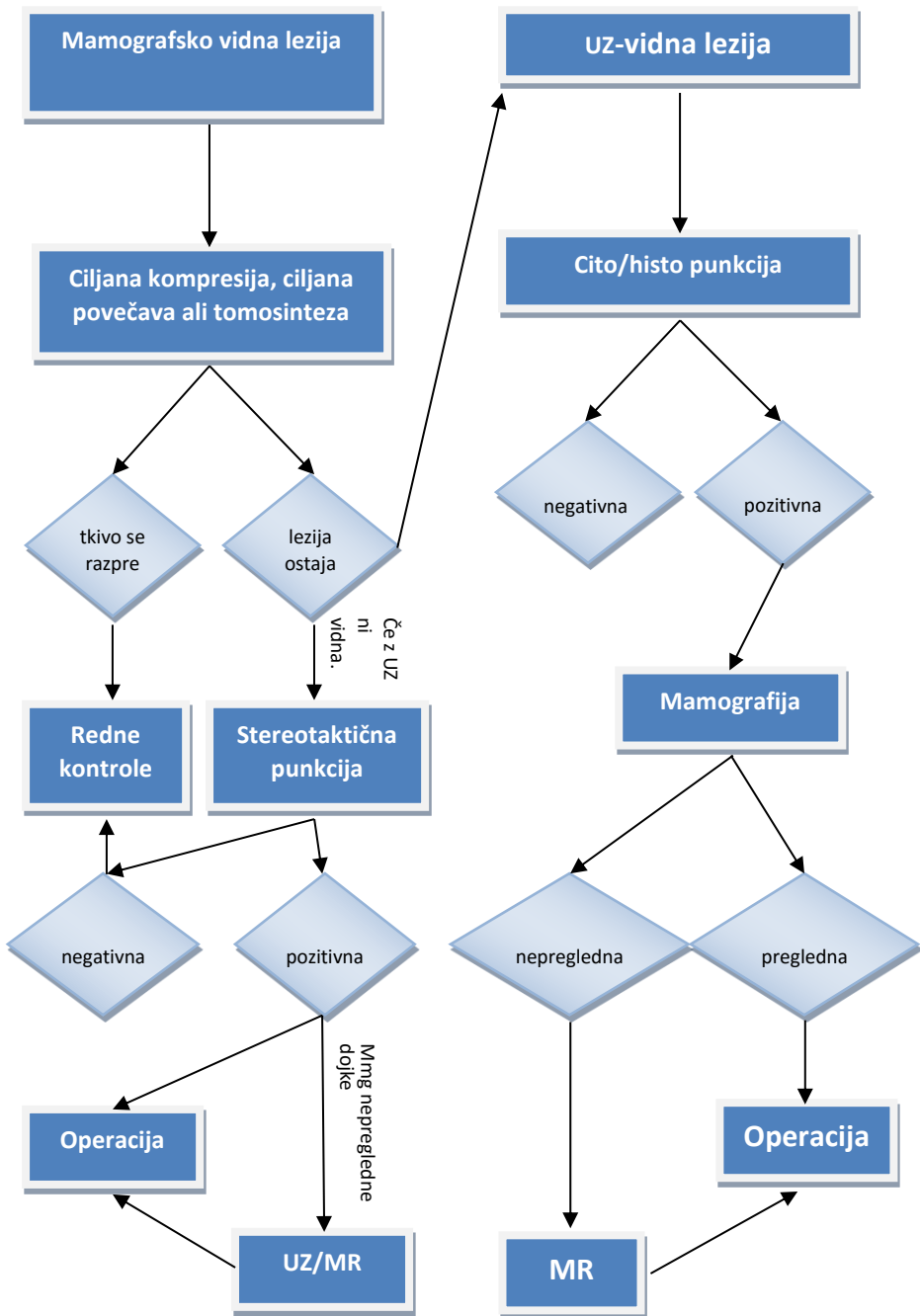
Slikanje odstranjenega tkiva

- 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:

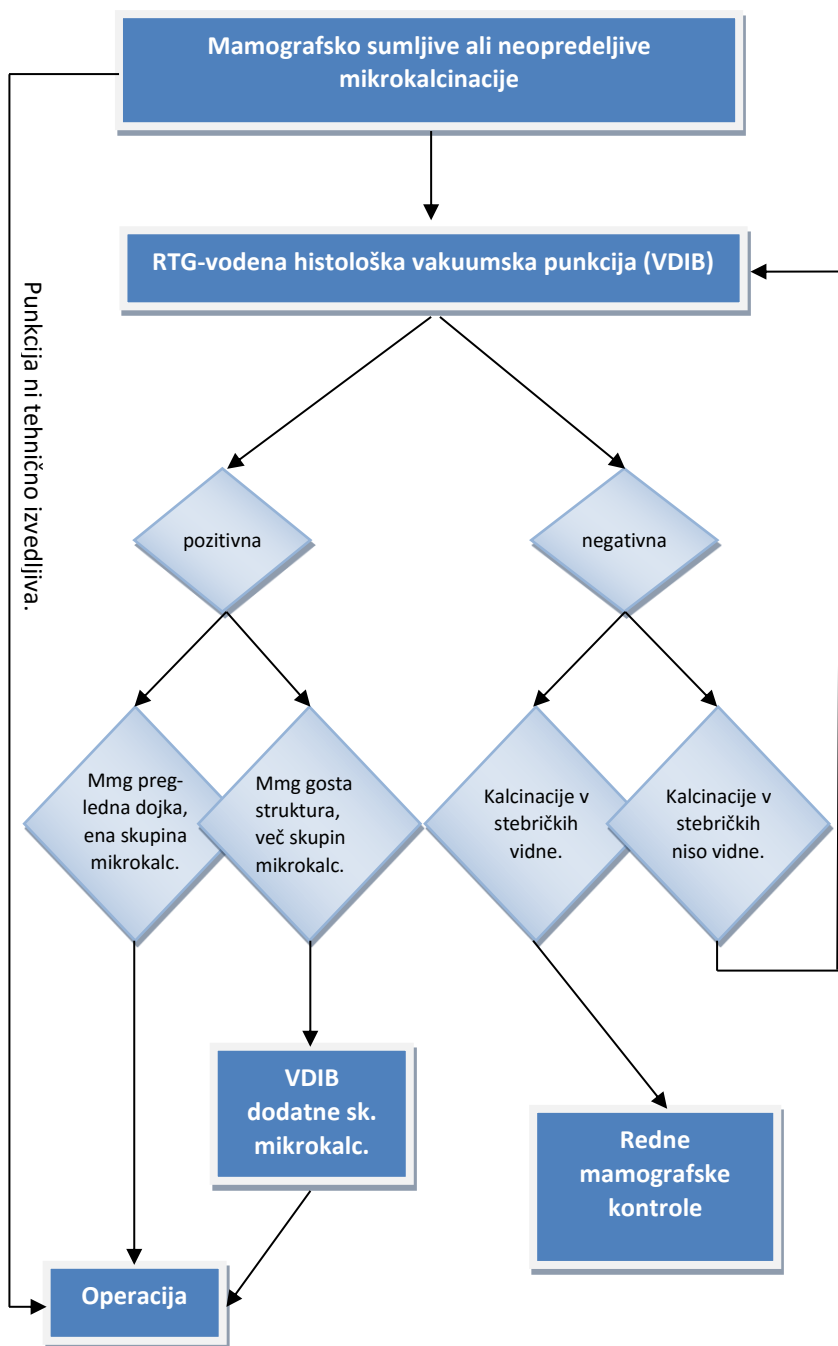
- slikanje odstranjene dojke s perforirano ploščo in označitev netipnih jeder z žico (za natančnejši histološki pregled).

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

ALGORITEM SLIKOVNE DIAGNOSTIKE NETIPLJIVIH LEZIJ
DOJK



DIAGNOSTIČNI ALGORITEM MIKROKALCINACIJ



➤ **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 aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI) lahko pri tipnih lezijah dosežemo diagnostično zanesljivost preko 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 protein HER2 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.

➤ **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 Delaunayevem fiksativu. Število neuporabnih vzorcev lahko zmanjšamo s hitrim pregledom vzorca ob bolniku t.i. ROSE (angl. Rapid On Site Evaluation). 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 Delaunayevem 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 novi 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 treba 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**
- **Definicija:**
 - premalo celic (prip.: 7 skupin z > 20 celic)
 - artefakti zaradi razmazovanja ali slabe fiksacije
 - Nereprezentativni vzorci glede na klinično sliko in slikovno diagnostiko
- **Tveganje za malignom:** 2,6% – 4,8%
- **Priporočila:**
 - Ponoviti ABTI, če neuspešno, narediti debeloigelno biopsijo (DIB)
 - Korelacija s slikovnimi preiskavami in klinično sliko
- **Delež** C1 vzorcev: zelo variira (07-47%), odvisen je od izkušenj izvajalcev ABTI, velikosti/narave lezije, ...

- **C2: Negativno**
- **Definicija:**
 - Citološko jasno benigne spremembe (skupine, plaže enakomerno razporejenih epiteljskih celic, mioepiteljske celice, gola bipolarna jedra)
 - Morfološka slika značilna za specifično benigno spremembo (ni nujna prisotnost epiteljskih celic!)
- **Tveganje za malignom:** 1% - 3%
- **Priporočila:**
 - Korelacija s slikovnimi preiskavami in klinično sliko

- **C3: Negativno z atipijo epitela**
- **Definicija:**
 - Pretežno benigne citološke spremembe s prisotnimi spremembami, ki jih lahko vidimo pri malignomih (disociirane celice, povečana in pleomorfna jedra, prisotnost nekroze, mucina, papilarna, kribriiformna arhitektura)
- **Tveganje za malignom:** 13% - 39% (novejše študije: 13-15,7%)

- **Priporočila:**
 - DIB pri tehnično dobrem vzorcu
 - ponovitev ABTI pri tehnično slabših vzorcih
- **Delež C3 vzorcev:** 1,5-13,7% (odvisen od kvalitete vzorca in izkušenosti citopatologa)

- **C4: sumljivo za rak dojk**
- **Definicija:**
 - Prisotnost citoloških sprememb, ki jih ponavadi najdemo pri malignomih, vendar maligne spremembe niso dovolj izrazite ali jih je premalo za maligno diagnozo
- **Tveganje za malignom:** 84,6% - 97,1%
- **Priporočila:**
 - DIB

- **C5: rak dojk**
- **Definicija:**
 - Citološko jasne maligne značilnosti (visoka celularnost, disociirane celice, prekrivanje jeder v skupinah, povečana jedra, anizonukleozna, pleomorfizem jeder, hiperkromazija, prominentni nukleoli)
- **Tveganje za malignom:** 99% - 100%
- **Priporočila:**
 - Korelacija s slikovnimi preiskavami in klinično sliko
 - DIB, če rezultati vseh treh preiskav niso skladni

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo standardizacijo 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 dve največji dimenziji;
 - makroskopsko velikost vedno kontroliramo z mikroskopsko;
 - pri tumorjih z invazivno ter 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 odvajamo**
 - 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,
- za vzorce po neoadjuvantni kemoterapiji naredimo makro fotografijo in na njej označimo, kaj smo vzorčili v posamezne bloke; fotografijo natisnemo in priložimo makro opis.

➤ **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**
 - vključiti je treba celotni 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 samo pri tipnih lezijah;
- 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 vključimo za histološki pregled;
- pri makroskopsko očitno metastatskih bezgavkah zadostujejo reprezentativni rezi;
- priprava glede na velikost bezgavke
 - bezgavke ≤ 5 mm vključimo intaktne,
 - večje prerežemo na dvoje ali troje zaradi boljše fiksacije; dele bezgavk vključimo v celoti;
- vključene bezgavke označimo po ravneh aksile; apikalno/e posebej, če je vrh aksile označen;
- za rutinski pregled metastaz v bezgavkah zadostuje ena histološka rezina;
- **pregled prve bezgavke (ang. sentinel node)**
 - priprava bezgavke
 - bezgavke, večje od 5 mm, narežemo na 2 mm debele rezine;
 - odtis (imprint) iz vsake rezine za intraoperativno oceno zasevkov v bezgavki (naredi citopatolog);
 - vse rezine v celoti vključimo (pomembni sta 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 2019)

- **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 (< 1 mm, lahko več fokusov);
- statusa HR, MIB-1 in Her-2 na DCIS ne določamo, izjema so HR na intracističnem karcinomu.
- **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 (400-krat).
 - navedba robov, ki so zajeti 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 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 (> 2 mm),
 - 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.

VZORCI PO NEOADJUVANTNI KEMOTERAPIJI

- **Makroskopski pregled vzorca**
 - vzorčimo celotno področje regresivnih sprememb, okolno tkivo in označene kirurške robove;
 - izmerimo premer regresivnih sprememb;
 - izmerimo velikost rezidualnega tumorja;
 - lokacija regresivnih sprememb oz. rezidualnega tumorja;
 - zapišemo ali je področje markirano in ali identificiramo klip.
- **Mikroskopski pregled vzorca**
 - patološki popolni odgovor(pCR) je definiran kot popolna odsotnost invazivnega karcinoma v dojki in bezgavkah, lahko je prisoten rezidualni DCIS;
 - premer regresivnih sprememb (tudi pri pCR);
 - velikost ležišča rezidualnega tumorja v dveh največjih premerih;
 - celularnost: % rezidualnega tumorja;
 - navzočnost karcinoma in situ
- **Ponovno določanje HR, MIB-1, HER-2**
 - opcijsko (po presoji patologa ali lečečega onkologa, ne rutinsko!)
- **Dodatne IHK preiskave**
 - PDL1, 'SPC score', ... na pisno zahtevo onkologa, ki mora navesti ime klona PDL1 ali ime zdravila, ki je indicirano za zdravljenje v primeru pozitivnega rezultata.
- **Kirurški robovi**
 - za IDC, DCIS in regresivne spremembe
- **Ocena odgovora tumorja na NAKT**
 - popolni, delni brez odgovora
- **Ocena nodalnega odgovora na NAKT**
 - popolni, delni, brez odgovora

MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE

- Na zahtevo onkologa pripravimo vzorec tumorskega tkiva tudi za:
 - določitev mutacij v genu PIK3-CA
 - NGS (DNK in/ali RNK)
 - Oncotype, MammaPrint

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 radiolog netipno lezijo markira z žico, nato pa jo pošlje na Oddelek za patologijo.

➤ 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 vključili v parafin;
- slikanje parafinskih blokov;
- preostalo tkivo vzorca, ki še ni bilo dano 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 določamo histološki tip, gradus, prisotnost neinvazivnega karcinoma in B kategorijo.

Na biopsijah z debelo iglo rutinsko ne določamo HR, MIB-1 in HER-2. Določimo jih le, ko je iz napotnice jasno razvidno, da je bolnica kandidatka za zdravljenje z neoadjuvantno sistemsko terapijo in lečeči zdravnik na napotnici označi, da je potrebno določiti tudi HR, MIB-1 in HER2.

Status HER-2 z metodo FISH na igelnih biopsijah določamo le pri rezultatu IHK 2+.

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 tumorji T1 N0, 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 s kliničnimi simptomi ter znaki.

KIRURGIJA RAKA DOJK

Namen

- ozdravitev,
- lokalni nadzor nad boleznijo ob najmanjši možni nakazi bolnice,
- dokončna histopatološka diagnoza bolezni dojke,
- 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**
 - vbrižg metilenskega modrila ali vstavev kovinske sonde 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 dojke.

➤ 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 treba markacijo ponoviti;
- kirurg odstrani markirani del dojke in ga označi s kovinskimi sponkami po naslednjem 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 μm), označen s približno 4 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ v fiziološki raztopini (volumen 0,1 ml), če je operacija isti dan, in 20 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 (glej zgoraj);
- 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 mikrokalcifikacij na pooperativni mamografiji);
- dodaten izrez tkiv glede na lego tumorja
 - ko tumor leži blizu kože, dodan izrez kože nad tumorjem,
 - ko 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 dojk 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,
- označitev preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja,
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgensko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

¹ Bolnica mora biti seznanjena z možnostjo takojšnje ali odložene rekonstrukcije.

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;
- označitev 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;
- v primeru potrjenega raka dojke tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice ločeno pošljemo na zaledeneli rez; če je zaledeneli rez pozitiven na rakaste celice, je potrebna odstranitev kolobarja in bradavice.

- zaznamovanje obeh preparatov (tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice in tkivo dojke)
 - šiv dojke pod kolobarjem 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 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:
 - ko 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 sta predvideni 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 sta predvideni 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 prekinajo 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.

➤ 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 tumorjih T3 in T4 po ohranitveni operaciji dojke in pri tumorjih T1–T4 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 tumorjih T1 in T2, če bo celotna dojka po operaciji obsevana.

➤ Indikacije po neoadjuvantni kemoterapiji:

- citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah in klinično ali UZ nepopoln odgovor po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji;
- pozitivna imprint citologija, ki pa jo opravimo le pri bolnicah s potrjenim zasevkom v pazdušni bezgavki pred neoadjuvantno kemoterapijo in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi;
- imprint citologijo pri bolnicah brez potrjenih zasevkov v pazdušnih bezgavkah pred neoadjuvantno kemoterapijo lahko opustimo
- makrozasevek v sentinel bezgavki ne glede na tip operacije;
- če nismo odstranili vsaj treh sentinel bezgavk pri bolnicah s potrjenim zasevkom v pazdušni bezgavki pred neoadjuvantno kemoterapijo in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi;

- 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 dojk s klinično neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami;¹
- neinvazivni rak dojk, če je indicirana ablacija dojke;
- profilaktična mastektomija pri visoki ogroženosti za rak dojk (pri profilaktični mastektomiji je biopsija sentinel bezgavke možna, a ni nujna);
- bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije klinično neprizadete pazdušne bezgavke in so ostale klinično neprizadete tudi po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji;
- bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije dokazane zasevke v pazdušnih bezgavkah, po neoadjuvantni kemoterapiji pa klinično in ultrazvočno neprizadete pazdušne bezgavke (klinično kompletni odgovor v pazduhi); v tem primeru sta potrebni dvojna metoda (radioizotop in modrilo) in biopsija vsaj treh sentinel bezgavk (nesentinel bezgavke niso nadomestilo za sentinel bezgavke; če treh sentinel bezgavk ne najdemo, naredimo disekcijo pazdušnih bezgavk).

➤ Tehnika

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

- kirurg vbrizga peritumorsko (na dveh mestih) 0,2 ml nanokoloidea (velikost koloida do 100 nm), označenega s približno 30 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini, če je operacija isti dan in 60 MBq, če je operacija naslednji dan (16–20 ur pred operacijo);
- statična limfoscintigrafija;
 - po 0,5-1,5 ure in označitev na gama kameri vidne radioaktivne bezgavke (ali več bezgavk) na kožo;
 - kasni statični posnetki po najmanj dveh urah in označitev na gama kameri vidno radioaktivno bezgavko (ali več bezgavk) na kožo, če se na zgodnji statični limfoscintigrafiji sentinel bezgavka v pazduhi ne prikaže in za prikaz in označitev vsaj treh pazdušnih sentinel bezgavk pri bolnicah po neoadjuvantni kemoterapiji.
- 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 s potrjenim zasevkom v pazdušni bezgavki pred neoadjuvantno kemoterapijo in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi).

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 lahko dodatno 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 pri bolnicah s potrjenim zasevkom v pazdušni bezgavki pred neoadjuvantno kemoterapijo in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi).

Pri vseh ohranitvenih operacijah dojk zaradi raka (lokalizacija z žičko, ROLL, kvadrantektomija, tumorektomija, SNOLL) priporočamo vstavev 4–6 klipov na ležišče tumorja (npr. v primeru, da je tumor ležal ob prsni steni, se lahko 4 klipe postavi na medialno, lateralno, kranialno in kaudalno ploskev ter morda še na sprednjo ploskev, če je kožna brazgotina na drugem mestu kot ležišče tumorja oziroma še dodaten klip na zadnjo ploskev v primeru, če 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)
- tarčno zdravljenje: monoklonska protitelesa in male molekule
- imunoterapijo (IT): zaviralci imunskih kontrolnih točk
- zdravljenje z zaviralci mineralne kostne razgradnje (antiresorbtivna zdravila za kosti)

HORMONSKA TERAPIJA

HT deluje prek zaviranja hormonskih receptorjev (HR) v tumorju. Na HT se lahko odzovejo tisti raki dojk, pri katerih je vsaj 1 % tumorskih celic pozitivnih na prisotnost estrogenskih (ER) in/ali progesteronskih receptorjev (PR) po imunohistokemični metodi določanja. Bolniki s tumorji z 1-9% pozitivnimi ER zajemajo skupaj manj kot 2% vseh HR+ rakov in so po biologiji bolj podobni hormonsko neodvisnim tumorjem in imajo slabšo prognozo.

HT predpisujemo samostojno ali v kombinaciji s tarčnimi zdravili.

- **Indikacije za zdravljenje s HT**
 - S HT zdravimo raki dojk, ki vsaj v 1% izražajo ER in/ali PR (HR+)
- **Vrste hormonskega zdravljenja**
 - **zavora delovanja jajčnikov**
 - kirurška ablacija jajčnikov
 - medikamentozna zavra delovanja jajčnikov z agonisti LH-RH (reverzibilna kastracija)
Indikacije za agoniste LH-RH:
 - adjuvantno zdravljenje: predmenopavzne bolnice, v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralci aromataze (ZA)
 - zdravljenje metastatskega raka dojk: predmenopavzne bolnice v kombinaciji z drugo HT (tamoksifen, ZA, fulvestrant) z ali brez tarčnih zdravil
 - **tamoksifen**
Indikacije:
 - adjuvantno zdravljenje: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice

- zdravljenje metastatskega rak dojke: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice
 - v monoterapiji
 - v kombinaciji s tarčnimi zdravili:
 - z zaviralcem mTOR (everolimus)
 - z anti-HER2 zdravili pri HER2 pozitivnih rakih

○ **zaviralci aromataze (ZA)**

Vrste ZA:

- nesteroidni: anastrozol, letrozol
- steroidni: eksemestan

Indikacije:

- adjuvantno zdravljenje:
 - pomenopavzne bolnice: začetna HT ali nadaljevalna HT po 2-3-letnem oz. po 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom
 - izbrane predmenopavzne bolnice z velikim tveganjem ponovitve bolezni v kombinaciji z agonisti LHRH
- metastatski rak dojke: pomenopavzne bolnice ali predmenopavzne bolnice (po predhodni kirurški ablaciji jajčnikov ali v kombinaciji z analogi LH-RH)
 - v monoterapiji
 - v kombinaciji s tarčnimi zdravili:
 - z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz (ZCDK4/6)
 - eksemestan v kombinaciji z zaviralcem mTOR (everolimus)
 - z anti-HER2 zdravili pri HER2 pozitivnih rakih

➤ **fulvestrant**

Indikacije:

- metastatski rak dojke: pomenopavzne bolnice ali predmenopavzne bolnice (po predhodni kirurški ablaciji jajčnikov ali v kombinaciji z analogi LH-RH)
- v monoterapiji
 - v kombinaciji s tarčnimi zdravili
 - z ZCDK4/6 ali
 - z zaviralcem PIK3CA (alpelizib)

➤ **progestini (megestrol acetat)**

Indikacije:

- metastatski rak dojke: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice za 3. ali višji red HT

ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI)

Rak dojke je občutljiv na zdravljenje s številnimi citostatiki. Uporabljamo jih v kombinaciji (več citostatikov) ali v monoterapiji.

➤ Vrste citostatikov

- antraciklini
 - doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin
- taksani
 - docetaksel, paklitaksel, *nab*-paklitaksel
- drugi
 - ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, cisplatin, karboplatin, gemcitabin, etopozid

➤ Izbira KT

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 ter učinka in trajanja odgovora predhodnih zdravljenj. Pri izbiri je potrebno upoštevati tudi želje bolnice.

➤ Indikacije

- adjuvantno zdravljenje
- neoadjuvantno zdravljenje
- zdravljenje metastatskega raka dojke

ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

➤ Zdravila anti-HER2

○ Monoklonsko protitelo trastuzumab

Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali in situ hibridizacija +):

- adjuvantno zdravljenje
- neoadjuvantno zdravljenje
- zdravljenje metastatskega raka dojke

Uporaba:

- kombinacija s taksani ali drugimi nekardiotoksičnimi citostatiki (kapecitabin, preparati platine, vinorelbin in drugi)
- kombinacija s HT
- kombinacija s pertuzumabom in taksani
- kombinacija z lapatinibom

- monoterapija ali kombinacija s pertuzumabom za vzdrževalno zdravljenje (po zaključenem citostatskem zdravljenju)
 - kombinacija s trastuzumabom in tukatinibom po napredovanju bolezni na predhodna zdravljenja anti-her2 s trastuzumabom+/-pertuzumabom in T-DM1
- **Monoklonsko protitelo pertuzumab**
- Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali in situ hibridizacija +) v kombinaciji s trastuzumabom +/- taksani:
- Uporaba:
- (neo)adjuvantno zdravljenje: v kombinaciji s trastuzumabom in taksani (3-4 ciklusi docetaksela ali 12 tedenskih ciklusov paklitaksela) po predhodnem zdravljenju z antraciklinsko shemo (3-4 ciklusi) ali v kombinaciji s trastuzumabom, docetakselom in karboplatinom (TCH)
 - V 1. liniji zdravljenja metastatskega raka dojk (primarno razsejan rak dojk ali prvi razsoj več kot 1 leto od zaključka adjuvantnega zdravljenja s trastuzumabom (v kombinaciji s taksani)
- **Konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika: trastuzumab emtanzin (T-DM1)**
- Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali in situ hibridizacija +)
- Uporaba:
- Adjuvantno , če ni bil dosežen popoln odgovor na trastuzumab+ pertuzumab+ KT v neoadjuvantnem zdravljenju
 - 1. linija zdravljenja metastatskega raka dojk, če je interval brez bolezni manj kot 1 leto od zaključka adjuvantnega zdravljenja s trastuzumabom
 - 2. ali višja linija zdravljenja metastatskega raka dojk po napredovanju bolezni po zdravljenju s trastuzumabom, pertuzumabom in taksani
- **Konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika: trastuzumab deruxstekan (T-DXd)**
- Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali in situ hibridizacija +):

Uporaba:

- Zdravljenje metastatskega raka dojk po napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s kombinacijo trastuzumaba, pertuzumaba in taksanov ter T-DM1.

○ **Mala molekula lapatinib**

Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali in situ hibridizacija +) po predhodnem zdravljenju s trastuzumabom

Uporaba:

- kombinacija s kapecitabinom
- kombinacija s HT
- kombinacija s trastuzumabom

○ **Mala molekula tukatinib**

Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali in situ hibridizacija +) po predhodnem zdravljenju s trastuzumabom +/- pertuzumabom in taksanov in T-DM1, prednostno pri bolnikih z možganskimi zasevki

Uporaba:

- kombinacija s kapecitabinom in trastuzumabom

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

○ Vrste ZCDK4/6:

- abemaciclib
- palbociclib
- ribociclib

Indikacije:

- metastatski rak dojk s pozitivnimi HR in negativnim statusom HER2 (HR+HER2-)

Uporaba:

- kombinacija z nesteroidnim ZA za :
 - primarno razsejan rak dojk
 - razsoj ob ali po adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom
 - razsoj po adjuvantnem zdravljenju z ZA, če je prosti interval bolezni več kot eno leto
 - napredovanje bolezni po monoterapiji s tamoksifenom v 1. liniji zdravljenja metastatskega raka dojk
- kombinacija s fulvestrantom
 - razsoj bolezni med adjuvantnim zdravljenjem z ZA ali manj kot eno leto po zaključku ZA

- napredovanje bolezni po 1. liniji zdravljenja metastatske bolezni z ZA v monoterapiji

➤ **Zaviralec fosfoinozitol 3-kinaze**

- Vrsta: alpelizib

Indikacija:

- metastatski HR+HER2- rak dojk z dokazano mutacijo v genu PIK3CA

Uporaba:

- kombinacija s fulvestrantom po predhodnem zdravljenju metastatske bolezni s HT kot monoterapije ali v kombinaciji z ZCDK4/6

➤ **Zaviralec m-TOR**

- Vrsta: everolimus

Indikacija:

- metastatski HR+HER2- rak dojk

Uporaba:

- kombinacija s steroidnim ZA ali tamoksifenom po predhodnem zdravljenju s HT+ ZCDK4/6

➤ **Zaviralci PARP**

- Vrsta: olaparib, talazoparib

Indikacija:

- metastatski HER2- (HR- in HR+) rak dojk z dokazano zarodno mutacijo v genu BRCA1 ali 2

Uporaba:

- monoterapija po predhodnem zdravljenju z antraciklini in taksani adjuvantno ali za metastatsko bolezen

IMUNOTERAPIJA

➤ **Zaviralec imunskih kontrolnih točk**

- Vrsta: atezolizumab

Indikacija:

- metastatski trojno negativen rak dojk, pri katerem je izraženost PD-L1 na imunskih celicah v metastazi ali primarnem tumorju >1%

Uporaba:

- prva linija zdravljenja metastatskega trojno negativnega raka dojk (TNRD) v kombinaciji z *nab*-paklitakselom

IZBIRA IN 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

- starost bolnice, menopavzni status, 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 Ki-67 in genski podpis (70-genski (Mammaprint ali 21-genski (Oncotype DX)
- meja za napovedno ugodno vrednost Ki-67 je 5%, za napovedno neugodno pa 30%
- Mammaprint napove dve vrednosti: »majhno tveganje (*ang. low risk*)« in možnost opustitve KT ali »veliko tveganje (*ang. high risk*)« in korist od KT
- Oncotype napove ponovitveni seštevek (RS; *ang. recurrence score*), ki je med 0 in 100, kar pomeni:
 - premenopavzene bolnice: $RS \leq 15$ majhno tveganje in možnost opustitve KT $RS 16-25$ intermediarno tveganje in ev. možnost opustitve KT, ≥ 26 veliko tveganje in korist od KT
 - pomenopavzne bolnice: $RS < 26$ majhno tveganje in možnost opustitve KT, $RS \geq 26$ veliko tveganje in korist od KT
- za načrtovanje sistemskega zdravljenja je pomembna uvrstitev tumorja v podtip na osnovi klasičnih patohistoloških lastnosti (tabela 1) ter ocenitev kliničnega tveganja ponovitve bolezni (tabela 2)

Podtipi raka dojk glede na biološke značilnosti

Tabela 1

Intrinzični podtip	Prilagoditev glede na patohistološke lastnosti
Bazalni	TROJNO NEGATIVNI <ul style="list-style-type: none">○ ER in PR: negativni○ HER2: negativen
HER2 +	HER2 +HR- <ul style="list-style-type: none">○ ER in PR: negativni○ HER2: pozitiven
Luminalni A	LUMINALNI A <ul style="list-style-type: none">○ ER: pozitivni○ PR: >20%○ HER2: negativen○ Ki67 < 10 %
Luminalni B	LUMINALNI B (HER2 negativni) <ul style="list-style-type: none">○ ER: pozitivni○ Her2: negativen○ Ki67 > 30% ali PR < 20%○ Neugoden genski podpis LUMINALNI B (HER2 pozitivni) <ul style="list-style-type: none">○ ER: pozitivni○ HER2: pozitiven○ Ki67 in PR: visok ali nizek

Razdelitev na tveganje ponovitve bolezni glede na obseg bolezni in gradus po podtipih (povzeto po Adjuvant!Online)

Tabela 2

Podtip	Status bezgavk	Velikost in gradus	Ocenjeno tveganje ponovitve
TROJNO NEGATIVNI			
	N0	≤2 cm, G1	MAJHNO
		>2,1 cm , G1	VELIKO
		≤1 cm, G 2 ali 3	MAJHNO
		>2,1cm , G2 ali 3	VELIKO
	N≥1	vsi	VELIKO
LUMINALNI, HER2-			
	N0	≤3cm, G1	MAJHNO
		>3,1 cm , vsi gradusi	VELIKO
		≤2 cm, G2	MAJHNO
		>2,1 cm , G2 ali 3	VELIKO
		≤1 cm, G3	MAJHNO
		>1,1 cm, G3	VELIKO
	N1-3	≤2 cm, G1	MAJHNO
		>2,1 cm , G2 ali 3	VELIKO
	N>4	vsi	VELIKO
LUMINALNI, HER2+			
	N0	≤2 cm, G1 ali 2	MAJHNO
		>2,1 cm , G1 ali 2	VELIKO
		≤1 cm, G3	MAJHNO
		>1,1 cm, G3	VELIKO
	N≥1	vsi	VELIKO
HER2+			
	N0	≤1 cm, G1ali 2	MAJHNO
		>1,1 cm, G1 ali 2	VELIKO
		G3 vsi	VELIKO
	N≥1	vsi	VELIKO

Trojno negativen

- Kemoterapija (KT) pri vseh; razen T1aN0
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane
 - Pri pT1b N 0 zadostuje kombinacija TC
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT)
 - Kapecitabin adjuvantno 8 ciklov, če ni dosežen popoln patološki odgovor po neoadjuvantni KT z antraciklini in taksani

HR- HER2+

- KT in trastuzumab +/-pertuzumab; lahko se opusti pri T1aN0
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane; možen, vendar ne prednosten izbor je kombinacija brez antraciklinov, shema TCH (docetaksel + karboplatin + trastuzumab)
 - Pri pT1b,cN0 zadostuje trastuzumab + paklitaksel tedensko x 12
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT)
- Trastuzumab +/- pertuzumab
 - v obliki infuzij ali subkutanih aplikacij na 3 tedne;
 - trajanje: 1 leto
- Trastuzumab emtanzin (T-DM1) adjuvantno, če ni dosežen popoln patološki odgovor po neoadjuvantni KT+ trastuzumabu + pertuzumabu

HR+ HER2+

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

LUMINALNI A in majhen obseg bolezni (stadij I) in/ali ugoden genski podpis

- Samo HT
 - Predmenopavzne: tamoksifen 5 let
 - Pomenopavzne: tamoksifen ali ZA 5 let ali kombinacija 2-3 leta tamoksifen, 2-3 leta ZA

LUMINALNI B in/ali velik obseg bolezni (stadij II ali III) in/ ali neugoden genski podpis (pri 0-3 pozitivnih bezgavkah)

- KT nato HT:
 - Predmenopavzne:
 - KT in nato zavora delovanja jajčnikov + tamoksifen ali ZA;
 - podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke
 - Pomenopavzne:
 - KT in nato ZA¹+/- bisfosfonati(zoledronska kislina 4 mg i.v.na 6 mesecev 3 do 5 let ali klodronat p.o. 1600 md/dan 2 do 3 leta);
 - podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke;

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

PREOPERATIVNA (NEOADJUVANTNA) SISTEMSKA TERAPIJA

Neoadjuvantna KT

➤ Indikacije

- Vsi trojno negativni rak dojk ali HER2+ raki dojk stadijev II in III
- Luminalni B raki, kadar zmanjšanje tumorja lahko vpliva na manjši obseg kirurškega zdravljenja

➤ Diagnostični postopek

- histološka biopsija tumorja za določitev napovednih dejavnikov izida bolezni in odgovora na zdravljenje
- ocena razširjenosti bolezni (CT vratu+ prsnega koša + trebuha, scintigrafija skeleta)
- vstavev označevalnega klipa v tumor pred začetkom neoadjuvantne KT
- MR dojk pred in po neoadjuvantni KT
- UZ srca

➤ Izbira zdravljenja

- sistemska polikemoterapija: kombinacija, ki vključuje antracikline in taksane, pri HER2+ tumorjih tudi trastuzumab + pertuzumab
- kadar pri TNRD z neoadjuvantno KT ne dosežemo popolnega patološkega odgovora, nadaljujemo z adjuvantnim kapecitabinom (8 ciklusov)
- kadar pri HER2 + raku dojk z neoadjuvantno KT ne dosežemo popolnega patološkega odgovora, v adjuvantnem zdravljenju nadomestimo trastuzumab+ pertuzumab s T-DM1

Neoadjuvantna HT

➤ Indikacije

- starejše bolnice s HR+HER2- rakom dojk in/ali kontraindikacijami za KT.

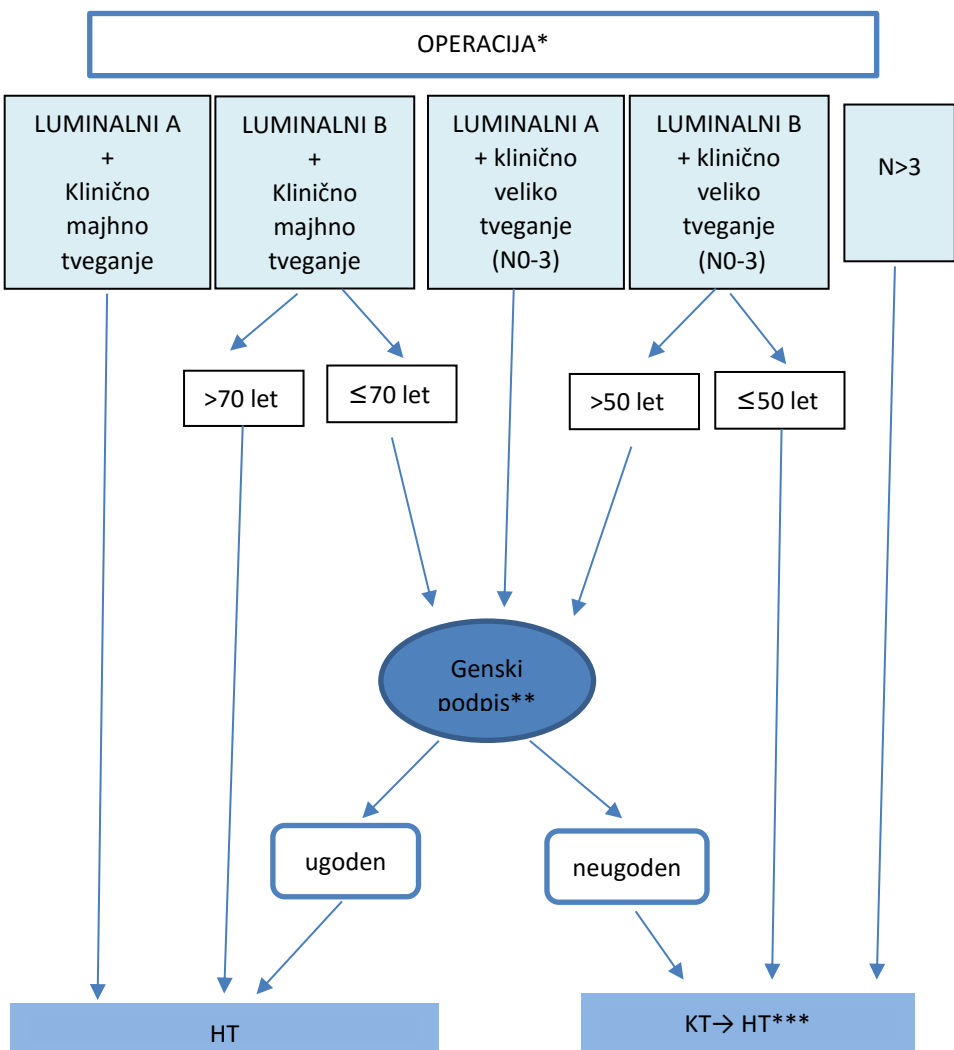
➤ Diagnostični postopek

- enak kot pri neoadjuvantni KT.

➤ Trajanje zdravljenja

- 5-8 mesecev ali do najboljšega odgovora.

ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HR+ HER2- RAKA DOJK

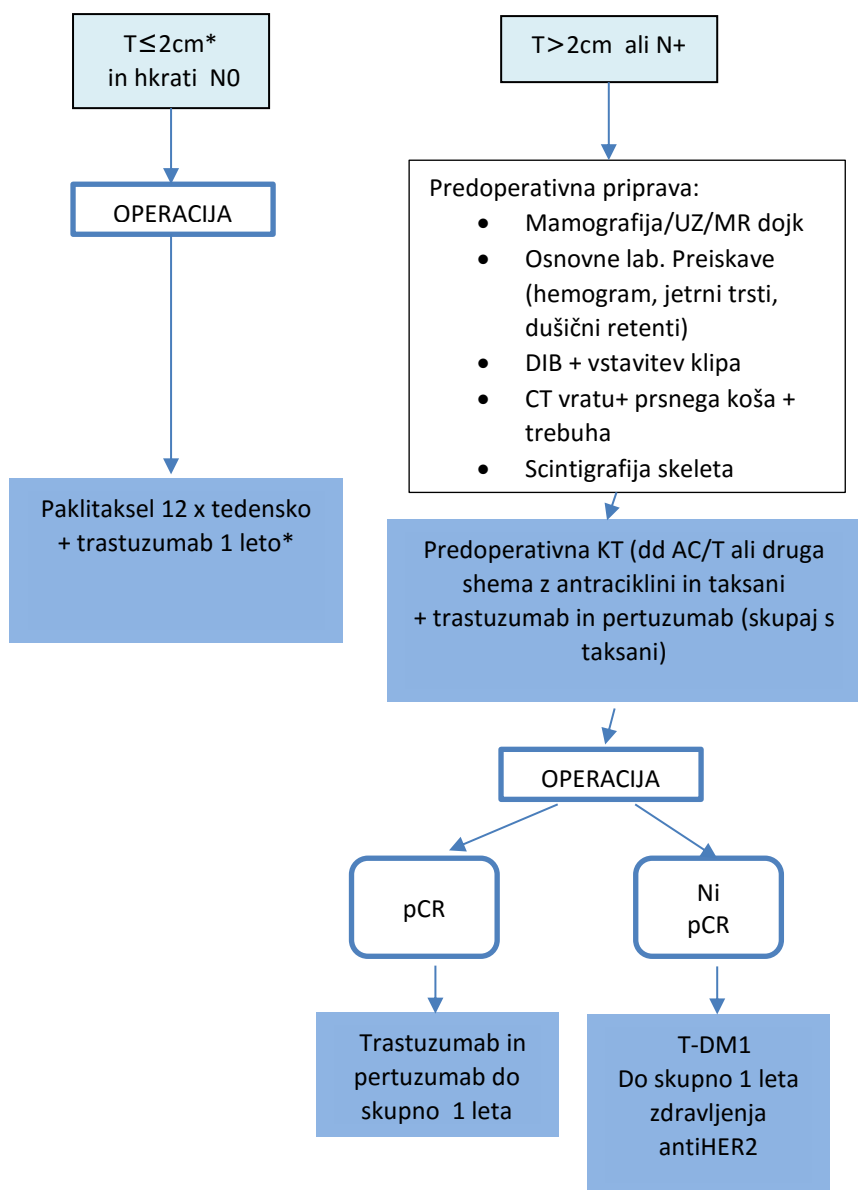


* Pri bolnicah, kjer ni možna ohranitvena operacija dojke, je treba razmisliti o predoperativni KT

** ocenitev genskega tveganja ponovitve bolezni in potrebe po KT (izberemo Oncotype DX (prednostno N0) ali Mammaprint (prednostno N1-3))

***Pri premenopavznih bolnicah je treba razmisliti o dodatku agonista LH-RH

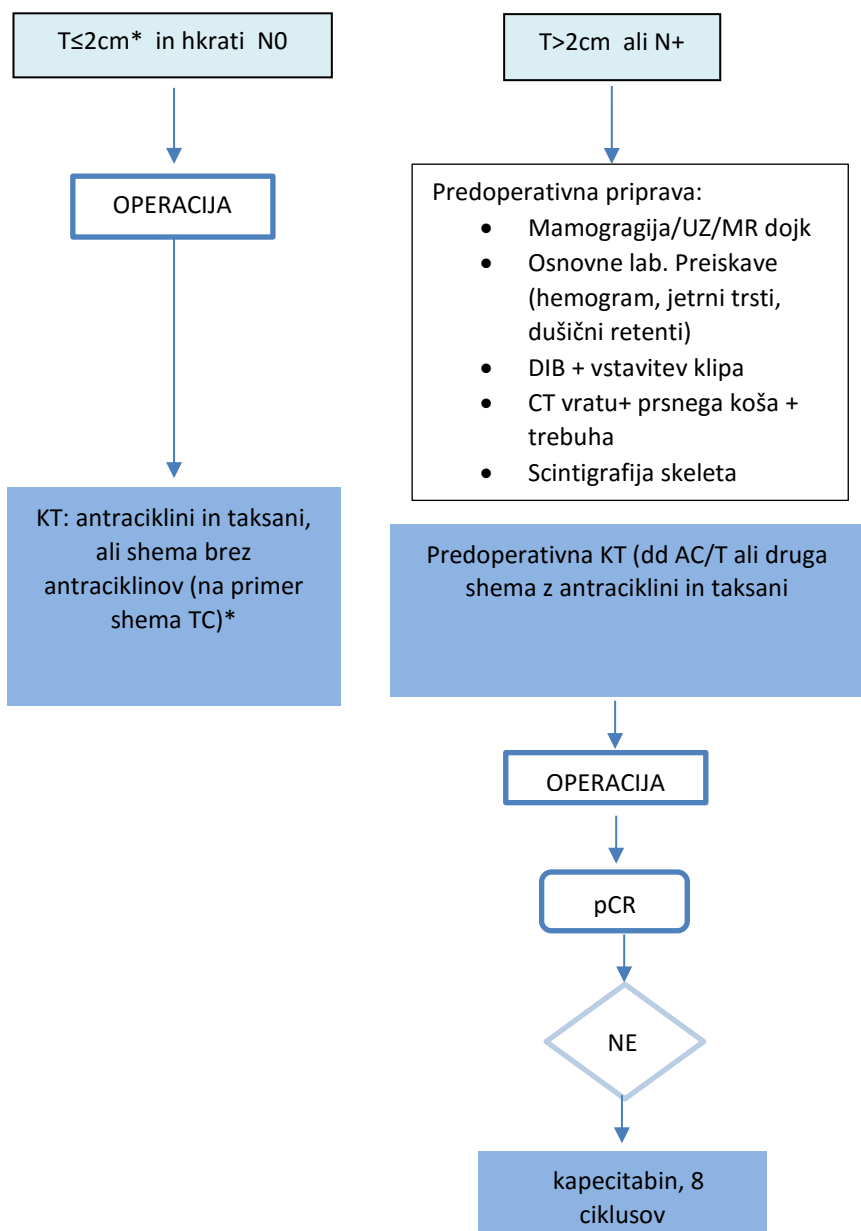
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HER2+ RAKA DOJK



OPOMBA: Pri HR + rakih dodati tudi hormonsko terapijo

*Adjuvantno KT in trastuzumab lahko opustimo pri tumorjih velikosti < 5mm (N0)

ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJK



*Adjuvantno KT lahko opustimo pri tumorjih velikosti > 5mm (N0)

Namen: zmanjšati simptome bolezni, izboljšati kakovost življenja in podaljšati preživetje.

Izbira sistemskega zdravljenja

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

Ob prvem razsoju je zaradi načrtovanju optimalnega sistemskega zdravljenja smiselno ponovno opredeliti status HR in HER2 na tumorskih celicah metastaze, če so te dostopne biopsiji. Treba je tudi opredeliti dodatne biomarkerje, po možnosti iz metastaze ali, če te niso dostopne biopsiji ali gre za primarno metastatski rak dojk, iz primarnega tumorja.

Med dodatne biomarkerje sodijo:

- opredelitev mutacije v genu PIK3CA: HR+ HER2- tumorji
- izraženost PDL-1 na imunskih celicah v tumorju oziroma metastazah: TNRD
- opredelitev zarodne mutacije v genu BRCA 1 ali BRCA 2 (iz krvi): TNRD in HR+HER2-

➤ Indikacije za zdravljenje s KT

- HR- razsejan rak dojk in HR+ razsejan rak dojk, kadar gre za hitro napredujočo bolezen in obsežno prizadetost visceralnih organov ali po izčrpanosti HT

➤ Indikacija za HT

- HR+ metastatski rak dojk, ne glede na lokalizacijo metastaz, razen pri hitro napredujoči bolezni z razvito ali grozečo visceralno krizo

➤ Indikacija za zdravljenje s trastuzumabom +/- pertuzumabom, lapatinibom, trastuzumab emtanzinom, trastuzumabom derukstekanom, tukatinibom

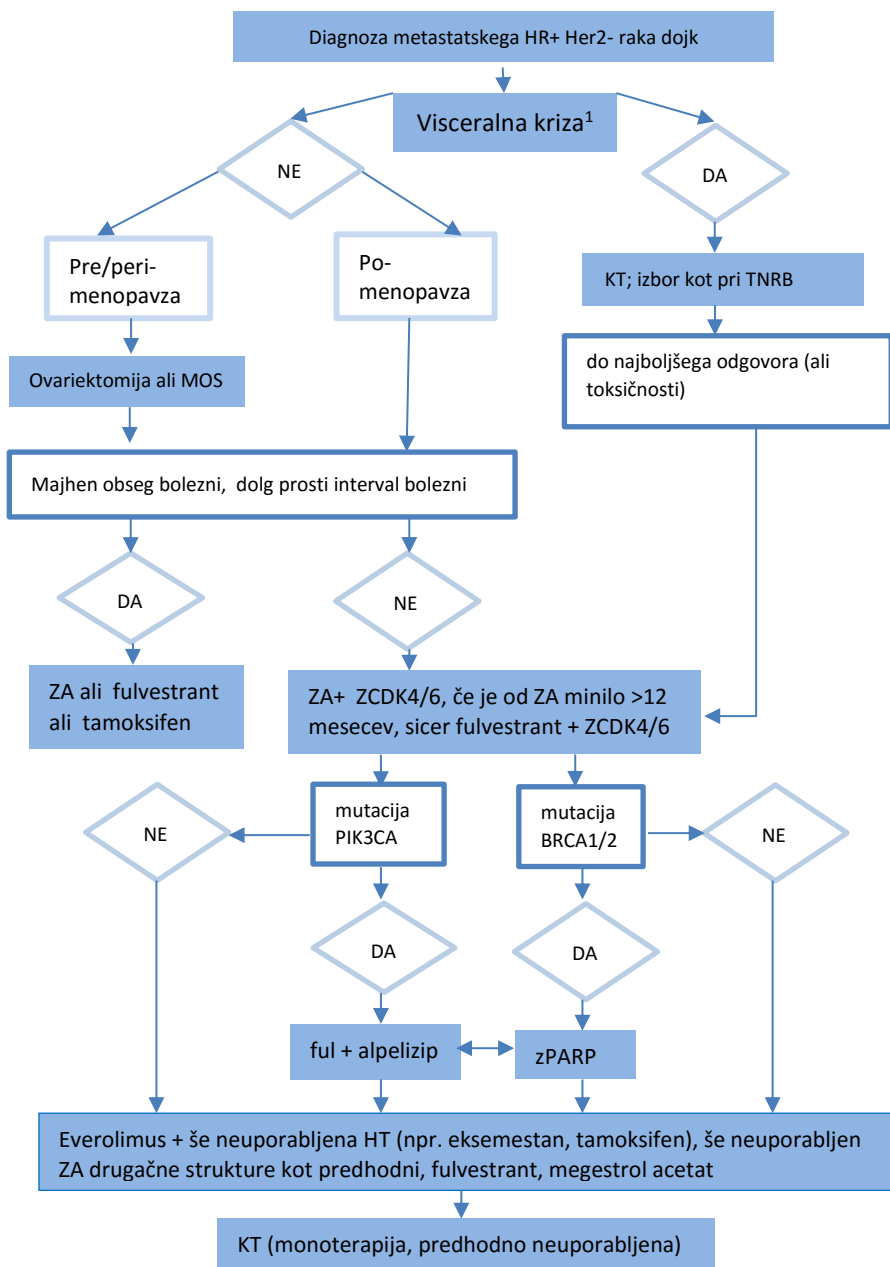
- HER2 + metastatski rak dojk

➤ Indikacija za zdravljenje z imunoterapijo (atezolizumab) v kombinaciji z nabpaklitakselom

- Metastatski TNRD, primarno razsejan ali prvi razsoj z izraženostjo PD-L1 na več kot 1% imunskih celic, interval po zaključku taksanov (neo)adjuvantno >1 leto

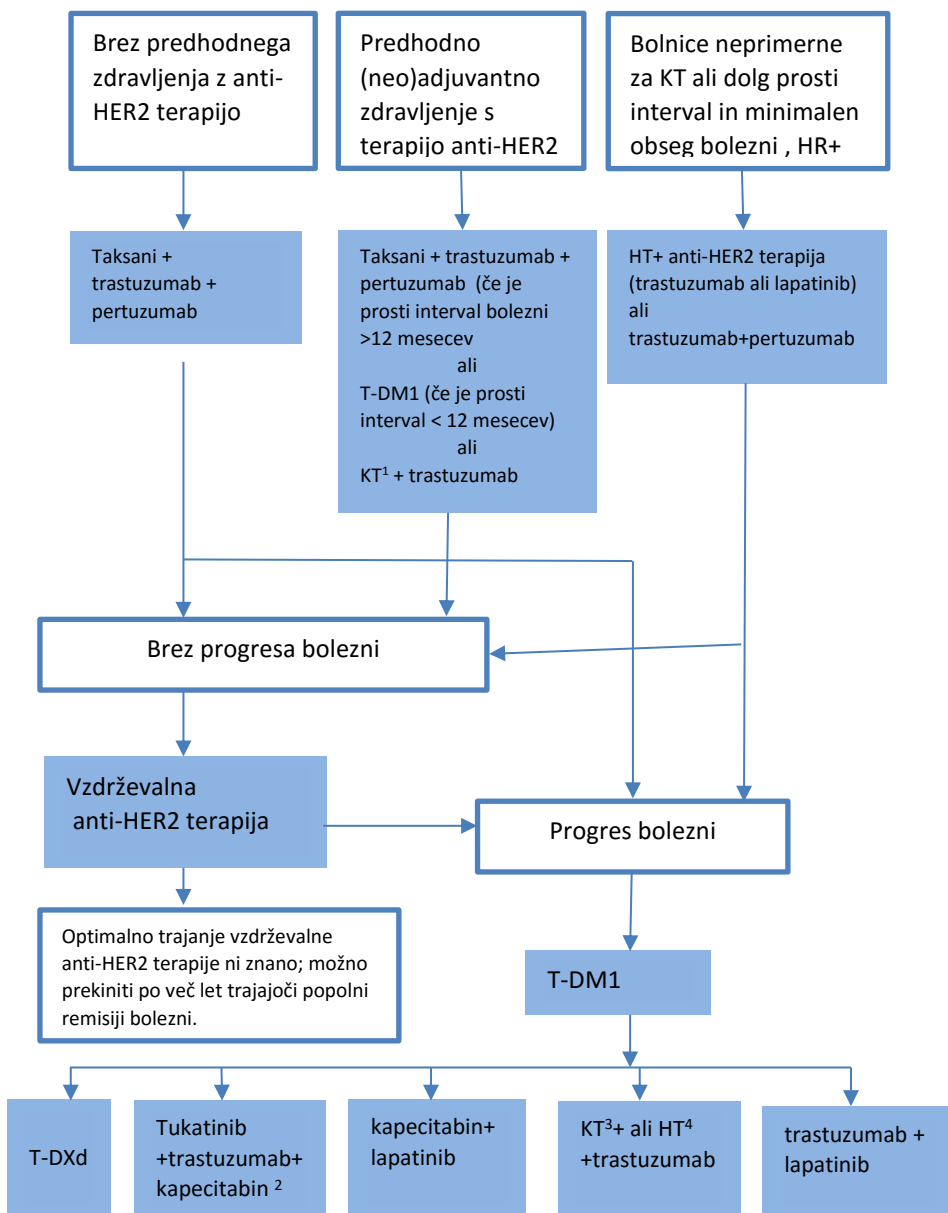
- **Indikacija za zdravljenje z ZCDK4/6 v kombinaciji z nesteroidnim ZA ali fulvestrantom**
 - HR+ HER2-metastatski rak dojk, najboljše v prvi liniji zdravljenja
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralcem m-TOR (everolimus) v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom**
 - HR + HER2 – metastatski rak dojk po napredovanju bolezni ob zdravljenju z nesteroidnimi ZA ali fulvestrantom in ZCDK 4/6
- **Indikacija za zdravljenje z zaviralcem PIK3CA (apelizib) v kombinaciji s fulvestrantom**
 - HR+ HER2- metastatski rak dojk z dokazano mutacijo v genu PIK3CA (mutacija dokazana v primarnem tumorju ali metastazi) po napredovanju bolezni ob zdravljenju z ZA v monoterapiji ali v kombinaciji s ZCDK4/6
- **Indikacija za zdravljenje z zaviralcem PARP**
 - HER2- razsejan rak dojk z dokazano zarodno mutacijo v genu BRCA 1 ali BRCA2

ZDRAVLJENJE HR+ HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK



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

ZDRAVLJENJE HER2 + METASTATSKEGA RAKA DOJK



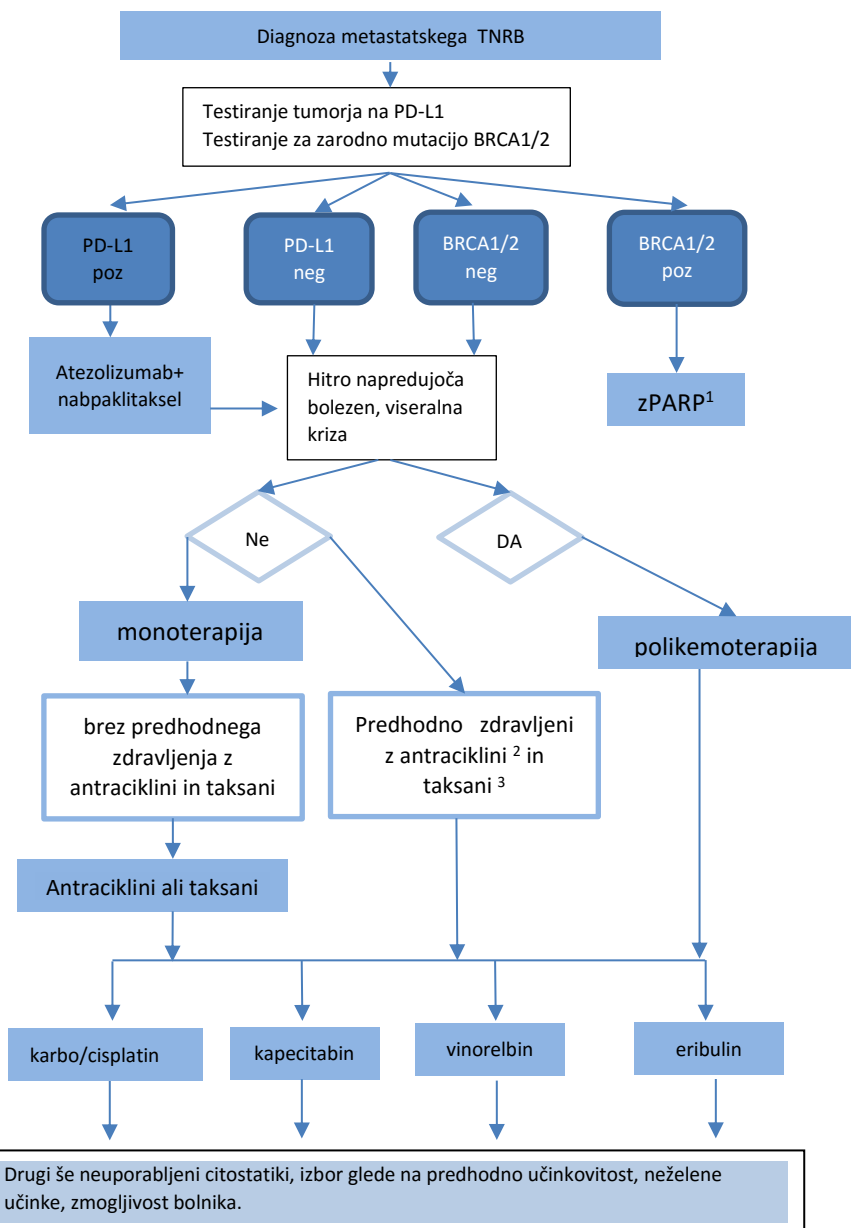
¹ nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboplatin)

² prednostno pri metastazah v CŽS

³ nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena

⁴pri HR+ HER2+

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRB)



¹pri hitro napredujoči boleznini ali visceralni krizi je boljša izbira KT

² z antraciklini lahko zdravimo do maksimalnega skupnega odmerka

³ taksane lahko ponovno uporabimo , če je prosti interval boleznini po (neo)adjuvantnem zdravljenju >12 mesecev

Podporno zdravljenje metastaz v kosteh: bisfosfonati in denosumab

- **Indikacije**
 - pretežno osteolitične metastaze v kosteh in/ali hiperkalcemija
- **Način uporabe**
 - ob KT ali HT
- **Vrsta**
 - denosumab 120 mg podkožno na 4 tedne
 - zoledronska kislina 4mg iv, izjemoma drugi bisfosfonati) na 3-4 tedne
 - intervale med aplikacijami zoledronske kisline lahko podaljšamo na 3 mesece

OPOMBA: pri denosumabu in bisfosfonatih je treba hkrati predpisati D vitamin in kalcij

Trajanje posameznega reda sistemskega zdravljenja

- **KT**
 - pri doseženem odgovoru do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov
- **HT (monoterapija ali kombinacija s tarčnimi zdravili)**
 - do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov
- **Zdravila anti-HER2**
 - ves čas zdravljenja metastatske bolezni v kombinaciji z nekardiotoksičnimi citostatiki ali HT ali kot monoterapijo, dokler s tem ohranjamo vsaj stagnacijo bolezni in dokler je bolnik v zadovoljivem stanju zmogljivosti
- **Imunoterapija z atezolizumabom**
 - do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov
- **Zaviralci PARP**
 - do napredovanja bolezni ali pojava neprenosljivih neželenih učinkov
- **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)

Spremljanje metastatskega raka dojk

Priporočen način spremljanja bolnikov 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	➤ glede na klinično sliko in laboratorijske rezultate		➤ da
➤ PET/CT	➤ neobvezno	➤ neobvezno	➤ neobvezno	➤ neobvezno
➤ Tumorski marker	➤ neobvezno	➤ neobvezno	➤ neobvezno	➤ neobvezno

SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

➤ Adjuvantno zdravljenje:

- granulocitne kolonije stimulirajoči faktorji (filgastrim, pegfilgastrim, lipegastim) kot primarna ali sekundarna profilaksa febrilne nevtropenije oz. skrajšanja trajanja nevtropenije
- D vitamin med zdravljenjem z ZA ali pri MOS
- antiresorbtivna zdravila za kosti:

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

- bisfosfonati v odmerkih za zdravljenje osteoporoze: (npr. zoledronska kislina 4 mg iv na 6 mesecev ali peroralni bisfosfonati kot dopolnilna terapija pri bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni ali za preprečevanje izgube mineralne kostne gostote
- denosumab v odmerkih za osteoporozo (60 mg sc na 6 mesecev) za preprečevanje izgube mineralne kostne gostote

➤ **Metastatski rak:**

- granulocitne kolonije stimulirajoči faktorji (filgastrim, pegfilgastrim, lipegastrim) kot primarna ali sekundarna profilaksa febrilne nevtropenije
- epoetini ali darbpoetin pri simptomatski anemiji povzročeni s citostatiki
- podporno zdravljenje kostnih zasevkov z denosumabom ali bisfosfonati (+ D vitamin in kalcij).

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** – večinoma kot simptomatska terapija.

NEINVAZIVNI RAK

DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)

- **Indikacije**
 - Praviloma obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke. Obsevanje lahko opustimo, če je tumor manjši od 1 cm in varnostni rob enak ali večji od 1cm, ali če je po Sagara indeksu¹ seštevek točk 1 (indeks upošteva starost bolnice, velikost tumorja in gradus).
- **Obsevano področje**
 - **Cela dojka +/- dodatek na ležišče tumorja** glede na starost bolnice in širino varnostnega roba.

¹ Tabela za Izračun Sagara indeksa:

Točke	Starost (leta)	Velikost (mm)	Nuklearni gradus
0	≥ 61	< 16	Nizek
1	40–60	16–40	Srednji
2	< 40	≥ 41	Visok

Po ohranitveni operaciji dojke

➤ Indikacije

- Praviloma obsevamo vse bolnice

➤ Obsevano področje

- **Cela dojka +/- dodatno obsevanje ležišča tumorja¹**
- 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;
 - pri bolnicah z 1–3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami in večjim tveganjem za ponovitev bolezni

- Pazdušne bezgavke

- obsevamo:

- po opuščeni disekciji pazdušnih bezgavk in citološko pozitivnih 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:

- pri histološko potrjenih zasevkih v parasternalnih bezgavkah;
 - pri pN+ in tumorjih v notranjih in/ali centralnih kvadrantih ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv (≥T3, mlajše bolnice, prisotna LVI, visoka malignostna stopnja, negativni HR).

➤ Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem

- **pri bolnicah brez dopolnilne KT**

➤ 6–8 tednov po operaciji;

¹ Zaporeden ali sočasen dodatek doze na ležišče tumorja: pri bolnicah, mlajših od 50 let, ne glede na dejavnike tveganja, pri bolnicah starejših od 50 let z vsaj enim dejavnikom tveganja za ponovitev bolezni (npr. bližnji rob resekcije, G3, trojno negativen tumor, obsežna DCIS komponenta, limfovaskularna invazija, N+, multicentrični ali multifokalni tumorji, po neoadjuvantni terapiji v primeru ostanka tumorja), pri vseh ostalih bolnicah (npr. predvsem starejše od 50 let, N0, R0) je odločitev o dodatku doze individualna.

- **dopolnilna KT z antraciklini ali taksani**
- praviloma 3-4 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) N+;
 - 3) R1 resekcija, če reekscizija ni izvedljiva;
 - 4) prizadete 1 do 3 pazdušne bezgavke in/ali tumor < 5 cm ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv
- **Obsevano področje**
 - prsna stena pri vseh bolnicah +/- regionalne bezgavke
- **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 treba 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, periklavikularne in parasternalne 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**
 - Dojka ali prsna stena z regionalnimi bezgavčnimi ložami (odvisno od obsega lokalnega recidiva, upoštevamo tudi morebitno že prejeto dozo in obsevalno polje pri predhodnem zdravljenju).

METASTATSKI RAK DOJK

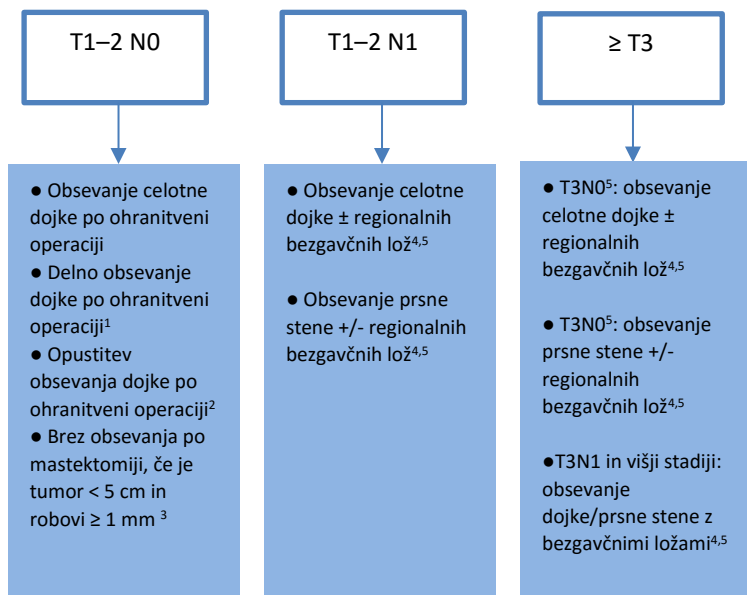
Obsevamo s paliativnim namenom.

- Najpogostejše **indikacije** paliativnega obsevanja so:
 - kostne metastaze - zaradi bolečine, kompresije hrbtenjače, grozeče patološke frakture. Obsevamo 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 in žolčevoda.
- **Obsevano področje**
 - odvisno od lokalizacije metastaze.
- Paliativno obsevanje mora biti časovno usklajeno s sistemskim zdravljenjem.
- **Stereotaktično obsevanje** (SBRT, visoko natančno, ablativno, neinvazivno in slikovno vodeno obsevanje) prihaja ev. v poštev pri naslednjih ciljnih zdravljenja:
 - dobra lokalna kontrola bolezni,
 - kontrola simptomov bolezni,
 - izboljšano preživetje pri bolnikih z majhnim bremenom bolezni (t.i. oligometastatsko bolezen; z okvirno 1–5 zasevki, ki so dostopni ablativnemu zdravljenju)
 - ablativno zdravljenje t.i. *oligo-progressa*

- SBRT omogoča tudi ponovno obsevanje zasevkov oziroma tumorja z dobro lokalno kontrolo in paliacijo (*re-iradiacija*).

Za Stereotaktično obsevanje se odločamo individualno, po predstavitvi dokumentacije na radioterapevtskem kolegiju.

ALGORITEM – OBSEVANJE- INVAZIVNI RAK



¹ Za bolnice z »low-risk tumorji« (≥ 50 let, T1 tumor (≤ 2 cm), N0, brez limfovaskularne invazije, R0 resekcija (≥ 2 mm), unifokalen tumor, BRCA-neg, hormonsko odvisen, G1-2).

² Za bolnice > 70 let, s hormonsko odvisnimi tumorji, HER2-neg, (cN0, T1, G1-2, R0) če prejemajo dopolnilno hormonsko terapijo

³ Pretehtati odločitev o dopolnilnem obsevanju, če sta prisotna vsaj dva dejavnika od naštetih: mlajše bolnice, visok nuklearni gradus (G3), Limfovaskularna invazija, ER-, Luminal B (Ki-67 > 20 % ali HER2+), multifokalen/multicentričen tumor

4 KRITERIJI ZA OBSEVANJE REGIONALNIH BEZGAVČNIH LOŽ

pN1 (> 2 mm)	pN0, pN0(i+), pN1mi
<ul style="list-style-type: none"> ● Starost ≤ 40 let ● ypN+ ● cT3 N1 ● ER-neg ● Starost > 40 let, pN+ (1–2), ER+ in še vsaj dva dodatna dejavnika: <ul style="list-style-type: none"> ○ Luminal B (Ki-67 > 20 % ali HER2+) ○ visok nuklearni gradus (G3) ○ Limfovaskularna invazija ○ Tumor v notranjih kvadrantih 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prisotni vsaj trije dejavniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ T3 ○ N1mi ○ Multipli mikroskopski zasevki ○ Tumor v notranjih kvadrantih ○ mlajše bolnice ○ visok nuklearni gradus (G3) ○ Limfovaskularna invazija ○ ER- ○ Luminal B (Ki-67 > 20 % ali HER2+)

⁵ Za obsevanje regionalnih bezgavk se odločamo individualno, pri tem upoštevamo dejavnike, ki so naštet v tabeli pod opombo ⁴

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 ± obsevanje;¹
- 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 let.²

LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS)

LCIS je indikator visoke ogroženosti za rak dojke. Nekatere oblike LCIS (pleomorfn 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 dojk (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.

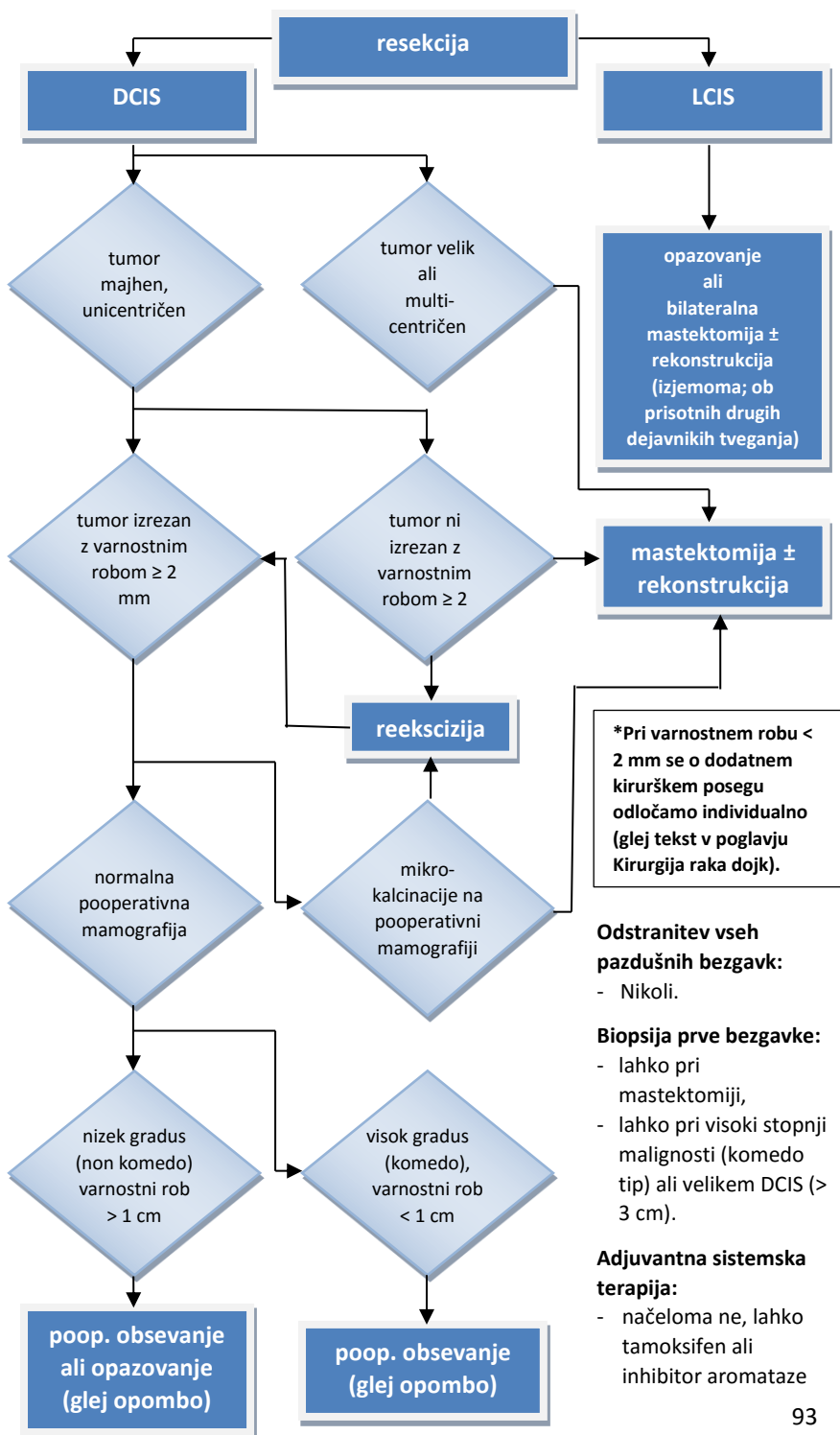
Ogroženost za pojav invazivnega raka je pri bolnicah z LCIS velika in enaka za obe dojki, zato so potrebne redne klinične in mamografske kontrole enkrat letno. Za zmanjšanje ogroženosti za pojav invazivnega raka imamo na voljo dve možnosti:

- bilateralna mastektomija s takojšnjo rekonstrukcijo;¹
- kemoprevencija s tamoksifenom; če je tamoksifen kontraindiciran lahko razmislimo o kemoprevenciji z eksemestanom ali anastrozolom (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 odločimo 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 stadijev 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 bolezni 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 STADIJEV I - III

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. in/ali CT prsnega koša	X ³	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
Scintigrafija skeleta	X ³	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
UZ jeter in/ali CT trebuha	X 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, Ca¹⁵⁻³

³ CT prsnega koša, scintigrafijo skeleta in UZ/CT trebuha opravimo v primeru stadija III ali stadija IIa in IIb, če je planirana neoadjuvantna kemoterapija



Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletnih straneh Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/priporocila>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>