ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk

elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, oktober 2026

PRIPOROČILA DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

LJUBLJANA 2026

Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk

Založil in izdal
Onkološki inštitut Ljubljana

Avtorji
Aleš Rode
Ana Blatnik
Andraž Perhavec
Andreja Gojkovič Horvat
Barbara Gazić
Barbara Vidergar-Kralj
Cvetka Grašič Kuhar
Danijela Golo
Domen Ribnikar
Erika Matos
Ivica Ratoša
Janez Žgajnar
Jasenka Gugić
Katja Kovše
Kristijana Hertl
Marko Hočevar
Mateja Krajc
Mitja Anžič
Nataša Snoj Šarvari
Nikola Bešić
Romi Cencelj-Arnež
Simona Borštnar
Snežna Paulin Košir
Tanja Marinko
Tanja Ovčariček
Veronika Kloboves Prevodnik
Vesna Homar

Urednik
Andraž Perhavec

Oblikovnje
Amela Duratović

Ljubljana, oktober 2026

KAZALO

PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH 7

SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost za razvoj raka dojk do 15 %) 7

ZMERNO POVEČANA OGROŽENOST (ogroženost[1] za razvoj raka dojk med 15 - 30 %)..... 7

SPREMLJANJE NOSILK PATOGENIH RAZLIČIC V GENIH, POVEZANIH Z VEČJO OGROŽENOSTJO ZA RAZVOJ RAKA DOJK 7

VELIKA OGROŽENOST GLEDE NA IZRAČUN (ogroženost za razvoj raka dojk nad 30 %) 12

PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE PATOGENIH RAZLIČIC v genih *BRCA1, BRCA2* ALI *PALB2* 12

NAVODILA ZA NAPOTITEV V CENTER ZA BOLEZNI DOJK ZA SIMPTOMATSKE ŽENSKE 15

SIMPTOMATSKE ŽENSKE – HITER PREGLED (v dveh tednih od napotitve) 15

SIMPTOMATSKE ŽENSKE – REDEN PREGLED 15

NAVODILA ZA NAPOTITEV V AMBULANTO ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE 16

Kriteriji za napotitev na genetsko testiranje za dedne sindrome, povezane z rakom dojk (izpolnjen vsaj en kriterij): 16

KLASIFIKACIJA TNM 18

PRIMARNI TUMOR (T) 18

REGIONALNE BEZGAVKE (N) 19

Klinična klasifikacija 19

Patološka klasifikacija 19

ODDALJENI ZASEVKI (M) 20

STADIJI GLEDE NA TNM 22

REDKE MALIGNE BOLEZNI DOJK 23

MB. PAGET 23

RAK DOJK PRI MOŠKEM 24

RAK DOJK PRI NOSEČNICAH 24

OKULTNI RAK DOJK 26

FILODNI TUMORJI 27

VNETNI RAK DOJK 28

SLIKOVNE METODE 31

MAMOGRAFIJA 31

TOMOSINTEZA 31

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA ... 32
ULTRAZVOK (UZ) ... 32
MAGNETNA RESONANCA (MRI) ... 33
KLASIFIKACIJA ... 34
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TIPLJIVIH LEZIJ DOJK 36
SLIKOVNA DIAGNOSTIKA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK 38
Slikovna diagnostika pri netipljivih lezijah dojk (tumorski formaciji (TF), asimetrični zgostitvi (AZ), strukturni motnji (SM), mikrokalcinacijah (MK)) 38
Slikanje odstranjenega tkiva 38
CITOPATOLOGIJA 42
ODVZEM VZORCA Z ABTI ... 42
Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo 42
Ravnanje s citopatološkim materialom 43
SPREMNI DOKUMENT ... 43
OSEBJE ... 43
DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE CITOPATOLOŠKEGA IZVIDA ... 44
PATOLOGIJA 46
MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA ... 46
HISTOLOŠKI PREGLED VZORCA ... 48
VZORCI PO PREDOPERATIVNI KEMOTERAPIJI ... 51
MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE ... 51
NETIPNE LEZIJE DOJK ... 52
HISTOLOŠKA OPREDELITEV PO DIAGNOSTIČNIH KATEGORIJAH ZA BIOPSIJE Z DEBELO IGLO ... 52
PREISKAVE ZA ZAMEJITEV BOLEZNI 54
OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH I in II ... 54
OSNOVNE PREISKAVE PRI STADIJIH III in IV ... 54
DODATNE PREISKAVE ... 54
KIRURGIJA RAKA DOJK 55
EKSCIZIJSKA BIOPSIJA TIPNEGA TUMORJA ... 55
EKSCIZIJA PRIZADETEGA VODA IN LOBULA DOJKE ... 55
EKSCIZIJA NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK ... 55
OHRANITVENA OPERACIJA DOJK ... 56
ONKOPLASTIČNE OPERACIJE ... 57
ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA ... 58
MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOŽE ... 58
MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOLOBARJA IN BRADAVICE ... 59

REKONSTRUKCIJA DOJKE 59
ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK 60
BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE 61
TARČNA AKSILARNA DISEKCIJA (TAD) 63
EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SOČASNA LOKALIZACIJA NETIPLJIVE LEZIJE IN VAROVALNE BEZGAVKE (SNOLL) 64

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJK 66

HORMONSKA TERAPIJA 66
ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI) 68
ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI 68
IMUNOTERAPIJA 72

IZBIRA IN ALGORITMI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK 73

DOPOLNILNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE 73
Napovedni dejavniki izida bolezni in odgovora na zdravljenje, ki jih upoštevamo pri izbiri dopolnilnega sistemskega zdravljenja 73
Podtipi raka dojk glede na biološke značilnosti 74
Tveganje ponovitve bolezni glede na obseg bolezni in gradus po podtipih 75
Trojno negativen 76
HR- HER2+ 76
HR+ HER2+ 76
LUMINALNI A in majhen obseg bolezni (stadij I) in/ali ugoden genski podpis 77
LUMINALNI B in/ali velik obseg bolezni (stadij II ali III) in/ali neugoden genski podpis 77
PREDOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE 78
Predoperativno sistemsko zdravljenje 78
Predoperativna HT 78
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HR+ HER2– RAKA DOJK 79
ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HER2+ RAKA DOJK 80
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI 81
Izbira sistemskega zdravljenja 81
ZDRAVLJENJE HR+ HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK 83
ZDRAVLJENJE HER2+ METASTATSKEGA RAKA DOJK 85
ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRD) 86
Podporno zdravljenje metastaz v kosteh: bisfosfonati in denosumab 87
Trajanje posameznega reda sistemskega zdravljenja 87

Spremljanje metastatskega raka dojk 88
SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA 89
NADOMESTNA HORMONSKA TERAPIJA PRI RAKU DOJK 90
SISTEMSKA NADOMESTNA HORMONSKA TERAPIJA 90
LOKALNA TERAPIJA Z ESTROGENOM 90
OHRANJANJE PLODNOSTI PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJK 91
OBSEVANJE RAKA DOJK 92
NEINVAZIVNI RAK 92
INVAZIVNI RAK, stadija I in II in III 93
ALGORITMI - IZBOR BOLNIKOV za obsevanje 94
OBSEVANJE PO REKONSTRUKCIJI DOJKE Z REŽNJEM ALI S SILIKONSKO PROTEZO 96
LOKALNI RECIDIV 97
METASTATSKI RAK DOJK 97
NEINVAZIVNI RAK DOJK 101
DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS) 101
LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS) 101
SPREMLJANJE BOLNIC Z RAKOM DOJK 104

PRESEJANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA DOJK PRI ASIMPTOMATSKIH ŽENSKAH

SPLOŠNA POPULACIJA (ogroženost[1] za razvoj raka dojk do 15 %)

- pozornost na pojav sprememb v področju dojk;
- vključitev v državni presejalni program za raka dojk DORA

ZMERNO POVEČANA OGROŽENOST (ogroženost[1] za razvoj raka dojk med 15 - 30 %)

- pozornost na pojav sprememb v področju dojk;
- od 40. leta starosti: klinični pregled dojk s presejalno mamografijo na 12 mesecev;
- od 50. leta starosti: presejalna mamografija v programu DORA vsaki dve leti, vmes klinični pregled in presejalna mamografija v območnem centru za bolezni dojk.

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

GEN	PRESEJANJE/ZGODNJE ODKRIVANJE in PREPREČEVANJE RAKA DOJK (ženske nosilke)	DRUGO
BRCA1	**ocena ogroženosti za raka dojk:** več kot 60 % **priporočila:**	- profilaktična adneksektomija med 35. – 40. letom - ob obremenitvi z rakom

[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). Priporočljiv program za izračune ogroženosti: CanRisk (https://www.canrisk.org/).

	pozornost na pojav sprememb v področju dojk klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 25. leta* *slikovne preiskave:* od 25. leta dalje: letni pregled dojk z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa); od 30. leta dalje: letno MRI dojk s kontrastom in mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* mastektomija za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - v zelo redkih primerih možnost avtosomno recesivno dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih
BRCA2	**ocena ogroženosti za raka dojk:** več kot 55 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 25. leta* *slikovne preiskave:* od 25. leta dalje: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa); od 30. leta dalje: letno MRI dojk s kontrastom in mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* mastektomija za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	- profilaktična adneksektomija med 40. in 45. letom - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - možnost avtosomno recesivno dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih
Drugi geni, povezani z večjo ogroženostjo za razvoj raka dojk		
ATM	**ocena ogroženosti za raka dojk**: 21-24 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* z letnimi pregledi z MRI dojk je možno pričeti med 30. in 35. letom; od 40. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti	- 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 recesivno dedne bolezni ataksije teleangiektazije pri potomcih
BARD1	**ocena ogroženosti za raka dojk:** 17-30 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk	/

	slikovne preiskave: od 40. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti	
CDH1	**ocena ogroženosti za raka dojk:** 37-55 %, povečana je ogroženost za razvoj lobularnega raka dojk **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 30. leta* *slikovne preiskave:* od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ponudimo možnost obojestranske mastektomije za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	- možnost profilaktične gastrektomije, po možnosti med 18. in 40. letom - možnost spremljanja z rednimi gastroskopijami vsakih 6-12 mesecev, ob tem naključni odvzemi večjega števila vzorcev želodčne sluznice
CHEK2	**ocena ogroženosti za raka dojk**: 23-27 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* z letnimi pregledi z MRI dojk je možno pričeti med 30. in 35. letom; od 40. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti	- priporočila veljajo le za nosilke patogenih različic v heterozigotni obliki, ne za nosilke bialelnih sprememb, kjer so ogroženosti večje
NF1	**ocena ogroženosti za raka dojk**: 20-40 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* od 30. do 50. leta: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija; po 50. letu možna vključitev v	- povečana ogroženost za pojav malignih tumorjev ovojnice perifernega živca, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, feokromocitoma, možganskih tumorjev in dr. - kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za nevrofibromatozo tip 1

	presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, program DORA *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti	
PALB2	**ocena ogroženosti za raka dojk:** 32-53 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ponudimo možnost obojestranske mastektomije za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	- nekoliko povečana ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov, priporočamo razmislek o profilaktični adneksektomiji med 45. in 50. letom - ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno) - možnost avtosomno recesivno dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih
PTEN	**ocena ogroženosti za raka dojk:** več kot 60 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk klinični pregled dojk vsakih 6-12 mesecev od 25. leta* *slikovne preiskave:* od 25. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa); od 30. leta dalje letno MRI dojk s kontrastom in mamografija redno spremljanje do 75. leta, nato individualizirano *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ponudimo možnost obojestranske mastektomije za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	- povečana ogroženost za pojav raka ščitnice, raka telesa maternice, raka ledvic, najverjetneje tudi raka debelega črevesa in melanoma - kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom s PTEN povezanih hamartomov oz. sindrom Cowden
RAD51C	**ocena ogroženosti za raka dojk:** približno 20 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* od 40 let dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:*	- profilaktična adneksektomija med 45. in 50. letom - možnost avtosomno recesivno dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih

	ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti	
RAD51D	**ocena ogroženosti za raka dojk:** približno 20 % **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* od 40 let dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ne priporočamo oz. v odvisnosti od družinske anamneze raka dojk in osebnih dejavnikov ogroženosti	- profilaktična adneksektomija med 45. in 50. letom
STK11	**ocena ogroženosti za raka dojk:** 32-54% **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk *slikovne preiskave:* od 30. leta dalje letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) ter letno mamografija *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* ponudimo možnost obojestranske mastektomije za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	- povečana ogroženost za pojav raka trebušne slinavke, raka debelega črevesa, raka tankega črevesa, raka želodca, raka materničnega vratu, tumorjev jajčnikov - kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom Peutz-Jeghers
TP53	**ocena ogroženosti za raka dojk:** več kot 60%, nosilke pogosteje zbolevajo pred 30. letom **priporočila:** pozornost na pojav sprememb v področju dojk klinični pregled dojk vsakih 6 mesecev od 20. leta* *slikovne preiskave:* od 20. leta dalje: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 15. dnem menstruacijskega ciklusa) redno spremljanje do 75. leta, nato individualizirano *kirurški posegi za zmanjšanje ogroženosti:* mastektomija za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije)	- povečana ogroženost za pojav mehkotkivnih in kostnih sarkomov, karcinoma skorje nadledvičnice, možganskih tumorjev in številnih drugih rakov - občutno večja verjetnost pojava raka že v otroškem obdobju - večja dovzetnost za škodljive učinke ionizirajočega sevanja in določenih citostatikov - kontrolni pregledi oz. obravnava v terciarni ustanovi pri specialistih za sindrom Li Fraumeni

*pri odločitvi, kdaj pričeti s spremljanjem, upoštevamo starost sorodnic ob diagnozi raka

VELIKA OGROŽENOST GLEDE NA IZRAČUN (ogroženost za razvoj raka dojk nad 30 %)

- pozornost na pojav sprememb v področju dojk;
- redni klinični pregled dojk na 6 – 12 mesecev (kdaj opraviti prvi pregled pri posameznici presodimo ob upoštevanju individualnega izračuna ogroženosti in glede na starost ob diagnozi raka dojk pri zbolelih sorodnicah) [1].
- RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJK
  - od 25–29 let: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. in 14. dnem menstruacijskega ciklusa) čas pričetka presejanja je določen individualizirano glede na družinsko anamnezo, npr., če je bil rak dojk pri krvni sorodnici/sorodniku 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 in letno MRI dojk s kontrastom (ultrazvok (UZ) po priporočilu radiologa po mamografiji ali MRI);
  - nad 75 let: individualizirano, glede na mnenje konzilija.
- KIRURŠKI POSEGI ZA ZMANJŠANJE OGROŽENOSTI
  - možnost obojestranske mastektomije za zmanjšanje ogroženosti (z možnostjo rekonstrukcije), po obravnavi v okviru multidisciplinarnega tima strokovnjakov

PROGRAM SPREMLJANJA ZA MOŠKE NOSILCE PATOGENIH RAZLIČIC v genih *BRCA1, BRCA2* ALI *PALB2*

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* in *PALB2* navajamo ogroženosti in priporočila za spremljanje.

Za nosilce drugih zarodnih patogenih različic, povezanih z večjo ogroženostjo, pa priporočamo spremljanje glede na sklep konzilija multidisciplinarnega tipa strokovnjakov.

Moški nosilci	**Ocena ogroženosti za raka dojk - moški**	**Ocena ogroženosti za raka prostate**

[1] Za nosilce genetskih okvar glej tabelo po genih.

BRCA1	0,2 % – 1,2 % do 70.leta starosti	**7** % - 26 %
BRCA2	1,8 % - 7,1 % do 70. leta starosti	19 % - 61 %
PALB2	0,9 % do 70. leta starosti	Ni podatka

Priporočila za moške nosilce patogenih različic *BRCA1, BRCA2* in *PALB2:*

- pozornost na pojav sprememb v dojkah s pričetkom pri 35. letih;
- letni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 35. letih;
- pri nosilcih *BRCA2* patogenih različic je možno opravljati letno mamografijo od 50 leta dalje ali 10 let prej, preden je za rakom dojk zbolel moški sorodnik (kar je prej);
  ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno);
- po 40. letu starosti se za nosilce patogenih različic *BRCA2* priporoča:
  - merjenje prostatičnega specifičnega antigena (PSA) enkrat letno (po 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);
  - pri PSA nad 3 ng/ml - napotitev k urologu;
  - nosilci *BRCA1* se spremljajo glede na mnenje konzilija oz. klinika, ki jih obravnava.

Reference:

1. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. V.3.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
2. Lee A, Mavaddat N, Cunningham A, Carver T, Ficorella L, Archer S, Walter FM, Tischkowitz M, Roberts J, Usher-Smith J, Simard J, Schmidt MK, Devilee P, Zadnik V, Jürgens H, Mouret-Fourme E, De Pauw A, Rookus M, Mooij TM, Pharoah PP, Easton DF, Antoniou AC. Enhancing the BOADICEA cancer risk prediction model to incorporate new data on RAD51C, RAD51D, BARD1 updates to tumour pathology and cancer incidence. J Med Genet. 2022 Dec;59(12):1206-1218. doi: 10.1136/jmedgenet-2022-108471. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36162851; PMCID: PMC9691826.
3. CanRisk, https://canrisk.org/
4. Zadnik, V., & Krajc, M. (2018). Development and implementation of personalised breast cancer risk evaluation tool for slovenian

population. Onkologija : A Medical-Scientific Journal, 22(2), 6–10. https://doi.org/10.25670/oi2018-016on https://revijaonkologija.si/Onkologija/article/view/20/17

5. Klinična pot presejanja oseb z visoko ogroženostjo za razvoj raka trebušne slinavke (https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_presejanja_oseb_z_visoko_ogrozenostjo_za_razvoj_raka_trebusne_slinavke_2021.pdf)

NAVODILA ZA NAPOTITEV V CENTER ZA BOLEZNI DOJK 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 novo 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 – REDEN PREGLED

- ženske, ki imajo:
  - asimetrično vozličavost, ki vztraja tudi po menstruaciji,
  - 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 izbrani 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 na genetsko testiranje za dedne sindrome, povezane z rakom dojk (izpolnjen vsaj en kriterij):

- 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;
- ob genetskem testiranju tumorskega vzorca pri bolniku/ci ugotovljena različica, ki bi lahko bila zarodna in pomembna za nadaljnjo obravnavo
- posamezniki (ne glede na to ali so zboleli za rakom ali ne), ki imajo z napovednim orodjem CanRisk ocenjeno ≥ 5 % verjetnost prisotnosti zarodne patogene/ patogene različice
- posameznik/ca, ki ustreza merilom za testiranje za sindrom Li-Fraumeni, sindrom s *PTEN* povezanih hamartomov/sindrom Cowden ali drug dedni sindrom glede na klinično sliko in družinsko anamnezo
- **bolnica z rakom dojk, ki:**
  - potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka in/ali za odločitev o obsegu operacije;
  - ima ob diagnozi ≤50 let;
  - ima trojno negativni rak dojk;
  - ima ≥2 primarna raka dojk;
  - ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojk (≤ 50 let ob diagnozi), jajčnikov, trebušne slinavke ali prostate (metastatski ali iz skupine z velikim in zelo velikim tveganjem);
  - bolnik/ca ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojk/prostate po isti krvni veji (vsaj še dva sorodnika)

- ima histološko lobularni rak dojk in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni karcinom želodca in/ali lobularni rak dojk;

- **bolnik z rakom dojk (ne glede na starost ob diagnozi).**

KLASIFIKACIJA TNM

Za določitev stadija bolezni uporabljamo klasifikacijo tumor, bezgavke, zasevki (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 karcinom[1].

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 varovalne (angl. sentinel) 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]

Predpona »y«: označuje obseg bolezni po predoperativnem zdravljenju.

[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 »yc«: označuje klinično in radiografsko oceno obsega bolezni po predoperativnem zdravljenju.
Predpona »yp«: označuje patološko oceno obsega bolezni po predoperativnem zdravljenju.

STADIJI GLEDE NA TNM

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

[1] Vključno s T1mi.
[2] T0 in T1 z mikrozasevki v pazdušnih bezgavkah (N1mi) so stadij IB.

REDKE MALIGNE BOLEZNI DOJK

MB. PAGET

- **Definicija**
  - neoplazma bradavice in/ali 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);
  - MRI dojk po histološki potrditvi Mb. Paget za opredelitev obsega bolezni in iskanje dodatnih lezij;
  - skarifikat ali kirurška biopsija najbolj spremenjenega dela areole in/ali bradavice;
  - debeloigelna biopsija sumljivih sprememb v dojki, odkritih s kliničnim pregledom ali slikovno diagnostiko;
  - ob negativni biopsiji in nezaceljeni oziroma perzistentni spremembi klinično spremljanje in ponovna biopsija.
- **Zdravljenje**
  - **Brez pridruženega invazivnega raka (Mb. Paget z ali brez DCIS)**
    - → kirurgija
      - centralna resekcija z odstranitvijo celotnega kompleksa bradavica-kolobar in negativnim robom,
      - mastektomija z rekonstrukcijo ali brez nje; biopsijo varovalne bezgavke lahko opustimo;
    - → obsevanje
      - po centralni resekciji praviloma obsevanje cele dojke; opustitev obsevanja le v izbranih primerih;
    - → sistemsko zdravljenje
      - ev. tamoksifen (pre- in pomenopavzalne) ali zaviralec aromataze (postmenopavzalne) 5 let.
  - **S pridruženim invazivnim rakom**

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

→ zdravljenje glede na stadij bolezni (glej ustrezna poglavja).

RAK DOJK PRI MOŠKEM

Klinična slika, diagnostika, zamejitev bolezni in zdravljenje so v osnovi enaki kot pri raku dojk pri ženskah, ob upoštevanju spodnjih posebnosti.

- **Zdravljenje**
  - **Kirurgija**
    - → modificirana radikalna mastektomija (s citološko dokazanimi zasevki v pazdušnih bezgavkah);
    - → mastektomija in biopsija varovalne bezgavke (pri klinično N0);
    - → ohranitvena operacija in biopsija varovalne bezgavke (pri klinično N0).
  - **Radioterapija**
    - → enako kot pri raku dojk pri ženskah.
  - **Sistemsko zdravljenje**
    - → odločitev o kemoterapiji, zdravljenju anti-HER2 in imunoterapiji enako kot pri raku dojk pri ženskah;
    - → dopolnilno hormonsko zdravljenje s tamoksifenom 5-10 let ali analog hormona, ki sprošča gonadotropine (GnRH) z inhibitorjem aromataze z ali brez kombinacije z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK4/6)
    - → pri zdravljenju z GnRH analogom priporočamo izhodiščno meritev mineralne kostne gostote in nato kontrolo na 2 leti.
- **Preventiva**
  - vsem moškim z rakom dojk priporočamo genetsko svetovanje in testiranje.

RAK DOJK PRI NOSEČNICAH

- **Klinična slika**
  - v povprečju večji tumorji;
  - pogosteje prizadete pazdušne bezgavke;
  - pogosteje hormonsko negativni in HER2 pozitivni.
- **Diagnostika**
  - anamneza in klinični status;
  - obojestranska mamografija, ki jo opravimo z zaščitnimi ščiti;
  - ultrazvok dojk;
  - tanko- ali debeloigelna (priporočljivo) biopsija;

- MRI dojk se v nosečnosti zaradi uporabe intravenskega kontrasta odsvetuje;
- preiskave za zamejitev bolezni;[1]
- pregled pri ginekologu (svetovanje glede možnosti nadaljevanja ali prekinitve nosečnosti; prekinitev nosečnosti sama po sebi ni terapevtski ukrep; ginekolog oceni datum poroda, ki pomembno vpliva na načrtovanje zdravljenja).

➢ **Zdravljenje**

- zdravljenje raka dojk pri nosečnicah je podobno kot pri drugih ženskah, razlikujeta pa se izbira sistemskega zdravljenja in čas pričetka posameznega zdravljenja:
  - → kemoterapija je kontraindicirana v prvem trimesečju nosečnosti; v drugem in tretjem trimesečju je največ izkušenj s shemami, ki temeljijo na doksorubicinu, ciklofosfamidu in fluorouracilu[2];
  - → zdravljenje anti-HER2, hormonska terapija in obsevanje so kontraindicirani v celotni nosečnosti; taksani niso rutinski, tedenski paklitaksel pa je po prvem trimesečju možna izbira, če je klinično indiciran;
- **prvo trimesečje**
  - → pogovor o nadaljevanju ali prekinitvi nosečnosti (prekinitev ni terapevtski ukrep);
  - → kirurško zdravljenje
    - mastektomija ali, pri bolnicah, ki bodo prejele kemoterapijo in lahko obsevanje varno odložimo do poroda, ohranitvena operacija dojke z biopsijo varovalne bezgavke[2] (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);
  - → dopolnilna kemoterapija v drugem trimesečju;
  - → dopolnilno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti;
- **drugo trimesečje in začetek tretjega trimesečja**
  - → kirurško zdravljenje
    - mastektomija ali ohranitvena operacija dojke z biopsijo varovalne bezgavke (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);

[1] RTG prsnega koša opravimo z abdominalno zaščito; za oceno jetrnih zasevkov uporabimo ultrazvok trebuha; za oceno kostnih zasevkov lahko ob indikaciji opravimo MRI hrbtenice brez kontrasta. CT-preiskave in nuklearnomedicinske preiskave so med nosečnostjo praviloma kontraindicirane.

[2] Zaviralce serotoninskih receptorjev, lorazepam in deksametazon lahko uporabljamo v sklopu antiemetične terapije.

→ dopolnilna ali predoperativna kemoterapija; po prvem trimesečju je ob klinični indikaciji možen tedenski paklitaksel;
→ dopolnilno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti;

- **pozno tretje trimesečje**
  → kirurško zdravljenje
  - mastektomija ali ohranitvena operacija dojke z biopsijo varovalne bezgavke[1] (pri klinično N0) ali odstranitvijo pazdušnih bezgavk (v primeru verificiranih zasevkov v pazduhi);

  → dopolnilna kemoterapija;[2]
  → dopolnilno obsevanje, anti-HER2 in hormonska terapija po zaključeni nosečnosti.

➢ **Preventiva**
- nosečnicam z rakom dojk 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);
- debeloigelna biopsija pazdušnih bezgavk (prednostno pred tankoigelno), z določitvijo estrogenskih receptorjev (ER), progesteronskih receptorjev (PR) in receptorja človeškega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) ter po potrebi dodatnih imunohistokemičnih označevalcev;
- obojestranska mamografija in ultrazvok dojk ter pazduhe; MRI dojk je priporočljiva, kadar mamografija in ultrazvok ne opredelita primarnega tumorja ali za oceno obsega bolezni;
- preiskave za zamejitev bolezni (računalniška tomografija (CT) vratu, prsnega koša in trebuha, scintigrafija skeleta) in za izključitev drugih rakov, ki lahko zasevajo v pazdušne bezgavke (v primeru nekonkluzivne morfološke diagnoze in normalnih izvidov slikovnih preiskav dojk).

[1] Uporaba modrila je v času nosečnosti kontraindicirana; radioaktivno označen koloid za biopsijo varovalne bezgavke je ob ustrezni indikaciji sprejemljiv.
[2] Ne po 35. tednu nosečnosti ali znotraj treh tednov od načrtovanega poroda.

- **Zdravljenje**
  - bolnice, ki jim s slikovno diagnostiko dojk v kombinaciji z debeloigelno biopsijo dokažemo rak dojk, zdravimo glede na stadij bolezni;
  - **T0 N1 M0**
    - → mastektomija z disekcijo pazdušnih bezgavk ali disekcija pazdušnih bezgavk z obsevanjem prsne stene ± regionalnih bezgavčnih lož,
    - → dopolnilno sistemsko zdravljenje glede na biološke značilnosti (ER/PR, HER2);
  - **T0 N2-3 M0**
    - → razmislek o predoperativnem sistemskem zdravljenju (kemoterapija, anti-HER2 in/ali hormonska terapija glede na biološke značilnosti);
    - → po sistemskem zdravljenju disekcija pazdušnih bezgavk z ali brez mastektomije;
    - → obsevanje prsne stene in regionalnih bezgavčnih lož.

FILODNI TUMORJI

- **Definicija**
  - redki tumorji dojk, 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;
  - genetsko svetovanje/testiranje pri sumu na dedni sindrom;
  - bolezen se najpogosteje ponovi lokalno, najpogostejše mesto oddaljenih zasevkov so pljuča.
- **Diagnostika**[1]
  - anamneza in klinični status;
  - mamografija pri ženskah, starih 30 let ali več;
  - ultrazvok dojk (osnovna preiskava pri mlajših od 30 let in dopolnilno pri drugih);

[1] Predoperativne preiskave pogosto govorijo za fibroadenom, zato diagnozo pogosto dobimo šele po operaciji.

- debeloigelna biopsija (prednostno); ob kliničnem sumu na filodni tumor je za dokončno opredelitev pogosto potrebna ekscizijska biopsija.
- na filodni tumor pomislimo pri tipnem, hitro rastočem ali velikem (>3 cm) tumorju oziroma pri leziji, ki je slikovno podobna fibroadenomu, vendar je velika ali raste;

➢ **Zdravljenje**
- **zdravljenje lokalne bolezni**
  → kirurško
  - v primeru mejno malignega ali malignega filodnega tumorja napravimo široko ekscizijo z varnostnim robom ≥1 cm; rutinska aksilarna kirurgija ni indicirana;
  - če po ekscizijski biopsiji histologija pokaže mejno maligni ali maligni filodni tumor, opravimo reekscizijo za dosego ustreznega roba;
  - pooperativno obsevanje pri mejno malignih ali malignih tumorjih v izbranih primerih (npr. kadar bi dodatni lokalni recidiv pomenil pomembno morbiditeto); pri benignih filodnih tumorjih obsevanja ne priporočamo;

  → spremljanje: benigni filodni tumor po presoji kirurga; pri mejno malignem/malignem po ohranitveni operaciji razmislimo o UZ na 6 mesecev 2 leti, nato letno do 5 let, ob ustrezni starosti letna mamografija.
- **zdravljenje lokalnega recidiva brez sistemske ponovitve**
  → kirurško
  - reekscizija s širokimi robovi,

  → pooperativno obsevanje v izbranih primerih, zlasti če bi nov recidiv povzročil pomembno morbiditeto;
- **zdravljenje sistemske ponovitve z ali brez lokalnega recidiva**
  → glej Smernice za zdravljenje sarkomov.

VNETNI RAK DOJK

➢ **Klinična slika**
- diagnoza vnetnega raka dojk je klinično-patološka: hitro nastali (≤6 mesecev) eritem in edem (peau d'orange), ki zajemata vsaj tretjino kože dojke, ob histološko potrjenem invazivnem raku 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 bioloških značilnosti tumorja;
- obojestranska mamografija, ultrazvok in MRI opcijsko;
- preiskave za zamejitev bolezni (scintigrafija skeleta, CT vratu, prsnega koša in trebuha);
- pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT), če so preiskave za zamejitev bolezni nekonkluzivne;
- genetsko svetovanje (za indikacije glej poglavje Indikacije za napotitev na svetovanje za dedni rak dojk in/ali jajčnikov);
- svetovanje glede hranjenja genetskega materiala pri ženskah v rodni dobi.

➢ **Zdravljenje**
- zdravljenje začnemo s predoperativnim sistemskim zdravljenjem glede na biološki podtip (antraciklinski in/ali taksanski režim; pri HER2-pozitivni bolezni anti-HER2 zdravljenje[1]; pri trojno negativni bolezni režim z imunoterapijo)
  → **dosežen odgovor na predoperativno sistemsko zdravljenje:**
  - praviloma modificirana radikalna mastektomija brez rekonstrukcije;
  - obsevanje prsne stene in regionalnih bezgavčnih lož;
  - dokončanje načrtovanega sistemskega zdravljenja; pri rezidualni bolezni po predoperativnem zdravljenju dopolnilno zdravljenje izberemo glede na biološki podtip in veljavne algoritme
  - hormonska terapija, če je tumor ER+;
  - odložena rekonstrukcija dojke po zaključenem lokoregionalnem zdravljenju, če je onkološko ustrezno in na željo bolnice;

  → **ni odgovora na predoperativno sistemsko zdravljenje:**
  - dodatna sistemsko zdravljenje in/ali predoperativno obsevanje; v primeru doseženega odgovora sledimo

[1] Ne sočasno z antraciklini.

zgornjemu postopku, 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 ter pri asimptomatskih ženskah starejših od 40 let. Je dokazano najbolj učinkovita metoda za zgodnje odkrivanje raka dojk. Mamografija naj bo opravljena v skladu z evropskimi smernicami s priporočeno kontrolo kakovosti.

- **Indikacije**
  - zgodnje odkrivanje raka dojk (presejanje);
  - netipljive lezije (glej stran 37);
  - tipljive lezije (glej stran 35)
    - → 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 – mediolateralna poševna projekcija (MLO) in kraniokavdalna projekcija (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 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

TOMOSINTEZA

Je dopolnilna ali osnovna rentgenska 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 podobno mamografiji, le da se dojki slikata po plasteh; na takšen način bolje prikažemo patološke strukture v dojki in se izognemo prekrivanju tkiv, nekatere spremembe so tako bolje vidne in jih lažje opredelimo kot sumljive oz. nesumljive.

KONTRASTNA MAMOGRAFIJA

Je dopolnilna rentgenska diagnostična metoda. Gre za novejšo preiskavo, pri kateri so natančnejše indikacije in tudi omejitve še v fazi raziskav. Senzitivnost je primerljiva MRI-preiskavi dojk. Na tržišče že prihajajo aparati z možnostjo stereotaktične punkcije kontrastno obarvanega področja.

➢ **Indikacije**
- enake kot pri MRI dojk, preiskava je cenejša, krajša in lažje dostopna
- pri ženskah, kjer je MRI dojk kontraindiciran ali neizvedljiv (npr. klavstrofobija, kovinski delci v telesu, alergija na MRI-kontrast, srčni spodbujevalnik).

➢ **Tehnika**
- slikanje je podobno mamografiji, le da pred slikanjem v žilo vbrizgamo jodno kontrastno sredstvo (enako kot npr. pri CT-preiskavi). Sledi rentgensko slikanje z žarki dveh različnih energij. Kontrast se kopiči v patoloških spremembah v dojki.

➢ **Kontraindikacije**
- alergija na jodno kontrastno sredstvo;
- okvarjena ledvična funkcija (OGF<30ml/min/1,73m^2).

ULTRAZVOK (UZ)

Je večinoma dopolnilna metoda po opravljeni mamografiji razen pri mlajših ženskah.

➢ **Indikacije**

- osnovna diagnostična metoda pri mlajših od 35 let, pri katerih je mamogram običajno nepregleden;
- razlikovanje cist od solidnih lezij;
- pregled dojk pri mamografsko nepreglednem tkivu,
- za opredelitev mamografsko vidnih lezij;
- ciljani UZ pregled po opravljeni MRI-preiskavi ali kontrastni mamografiji glede na ugotovljene spremembe;
- UZ-vodena tanko- ali debeloigelna biopsija;
- predoperativni pregled pazdušnih bezgavk pri klinično N0, če bo opravljena mastektomija;
- predoperativni pregled pazdušnih bezgavk pri bolnicah s tumorji večjimi od 2 cm in klinično N0, če bo opravljena ohranitvena operacija dojk (pri bolnicah s tumorji T1 N0, pri katerih bo opravljena ohranitvena operacija, UZ pazduhe ne priporočamo);
- vstavitev markerja v tumor pred začetkom predoperativne kemoterapije;
- vstavitev markerja v patološko bezgavko pred začetkom predoperativne 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 po potrebi opisana tudi z uro, oddaljenostjo od prsne bradavice, od kože in pektoralne mišice);
- po potrebi ocena istostranskih pazdušnih bezgavk;
- zaključek s klasifikacijo BI-RADS glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

MAGNETNA RESONANCA (MRI)

MRI preiskava je najbolj senzitivna preiskava za zgodnje odkrivanje raka v dojkah, vendar ima manjšo specifičnost in zato več lažno pozitivnih izvidov. Večinoma je dopolnilna preiskava po opravljeni mamografiji in ultrazvoku, razen pri ženskah z visoko ogroženostjo za raka dojk, kjer se skupaj z mamografijo uporablja kot presejalna preiskava in pri sumu na rupturo silikonskih vsadkov.

➢ **Indikacije**
- razjasnitev sprememb, ki jih ne moremo opredeliti z mamografijo, tomosintezo in ultrazvokom

- predoperativna zamejitev oz. 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 normalna mamografija in UZ;
- origo ignota ob zasevkih v pazdušnih bezgavkah ob normalni mamografiji in UZ – iščemo origo v dojki;
- pri rekonstruirani dojki s slikonskimi vsadki po odstranitvi zaradi raka in sumu na recidiv;
- za redne letne kontrole visoko ogroženih žensk;
- za oceno uspešnosti predoperativne kemoterapije (KT);
- ločevanje brazgotin od raka;
- pri sumu na poškodbo silikonske proteze.
- monoduktalen, unilateralen krvav izcedek z normalno mamografijo in UZ

➢ **MRI-izvid**
- podatki o gostoti žleznega tkiva;
- podatki o številu, velikosti, obliki in legi lezij;
- zaključek s klasifikacijo BI-RADS glede na najsumljivejšo lezijo (glej nadaljevanje poglavja).

➢ **Kontraindikacije**
- MRI-nekompatibilni kovinski delci v telesu;
- alergija na MRI-kontrast;
- okvarjena ledvična funkcija
- nekateri srčni spodbujevalniki
- klavstrofobija

KLASIFIKACIJA

➢ Radiolog razvršča mamografsko, UZ in MRI-vidne lezije glede na stopnjo sumljivosti v 7 razredov (R0 – R6 za mamografsko vidne lezije, U0 – U6 za ultrazvočno vidne lezije in M0 – M6 za MRI-vidne lezije). Uporabljamo ameriško klasifikacijo BI-RADS:
- **R0 ali U0 ali M0:** Pred odločitvijo o naravi sprememb je potrebna še dodatna (neinvazivna) 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 krajši čas
- **R4 ali U4 ali M4:** sumljivo – za stereotaktično, UZ ali MRI-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 MRI-vodeno tanko- ali debeloigelno biopsijo;
- **R6 ali U6 ali M6:** citološko ali histološko potrjen malignom.

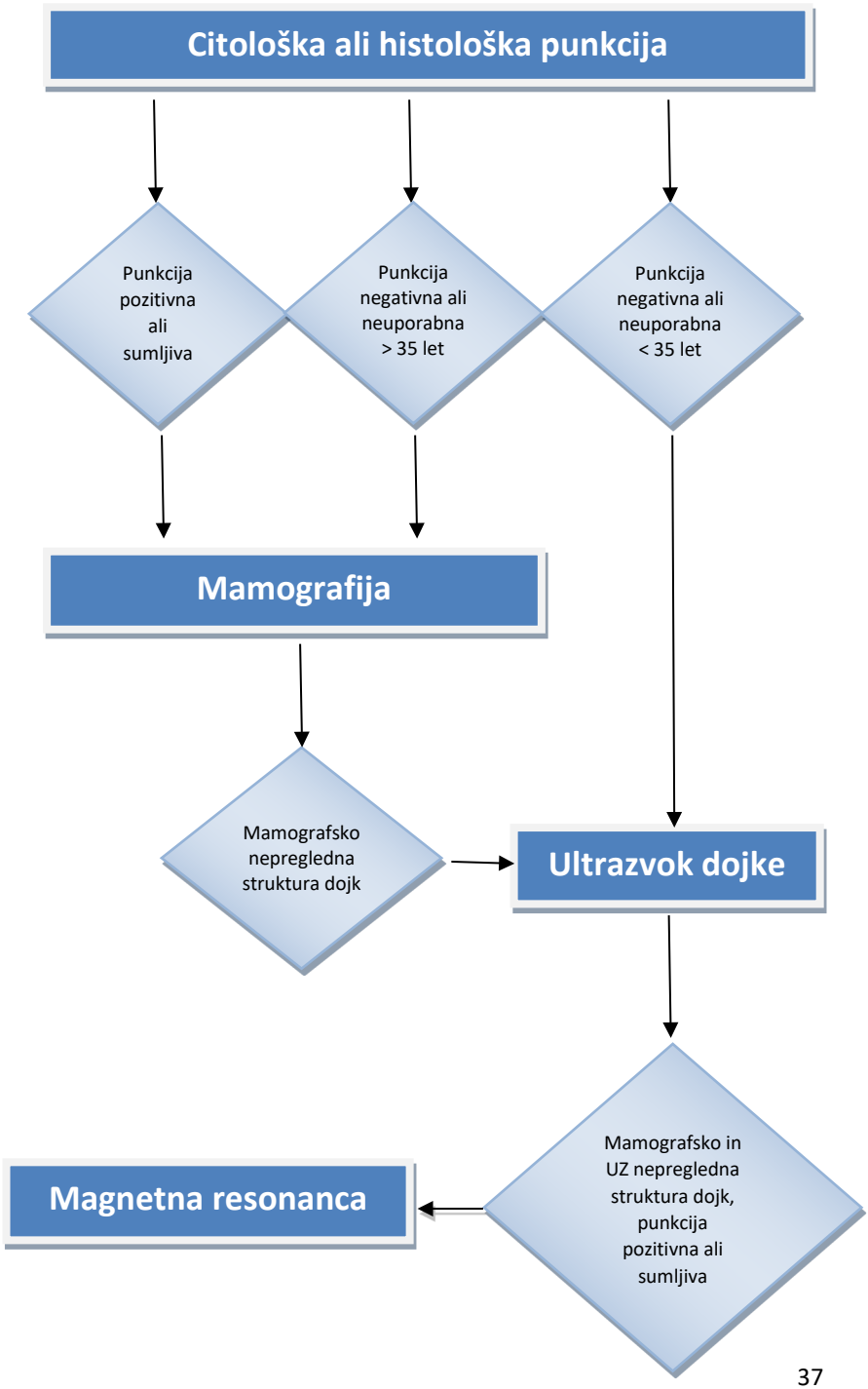
O nadaljnjih postopkih odloča radiolog po pogovoru s kirurgom in patologom.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA TIPLJIVIH LEZIJ DOJK

- **Indikacije**
  - **pozitiven izvid tanko- ali debeloigelne biopsije**
    S slikovno diagnostiko ugotavljamo obseg bolezni.
    - → obojestranska mamografija ali tomosinteza;
    - → UZ dojk ob mamografsko slabo preglednih dojkah;
    - → UZ pazdušnih bezgavk pri klinično N0
    - → 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 ali tomosinteza;
      - 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**
  - tomosinteza/ciljana kompresija/povečava;
  - pri TF, AZ ali SM najprej opravimo UZ;
  - če lezija ni vidna z UZ, je indicirana rentgensko vodena (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. MRI (pri sumu na dodatna tumorska jedra).
- **MRI vidna lezija**
  - če lezija predhodno mamografsko in UZ ni bila vidna, sledi ciljan »second-look« UZ in UZ-vodena punkcija, če spremembo najdemo, sicer sledi MRI-vodena VDIB;
  - ob punkciji vstavimo marker;
  - v primeru pozitivnega izvida punkcije sledi predoperativna RTG-vodena lokalizacija markerja.

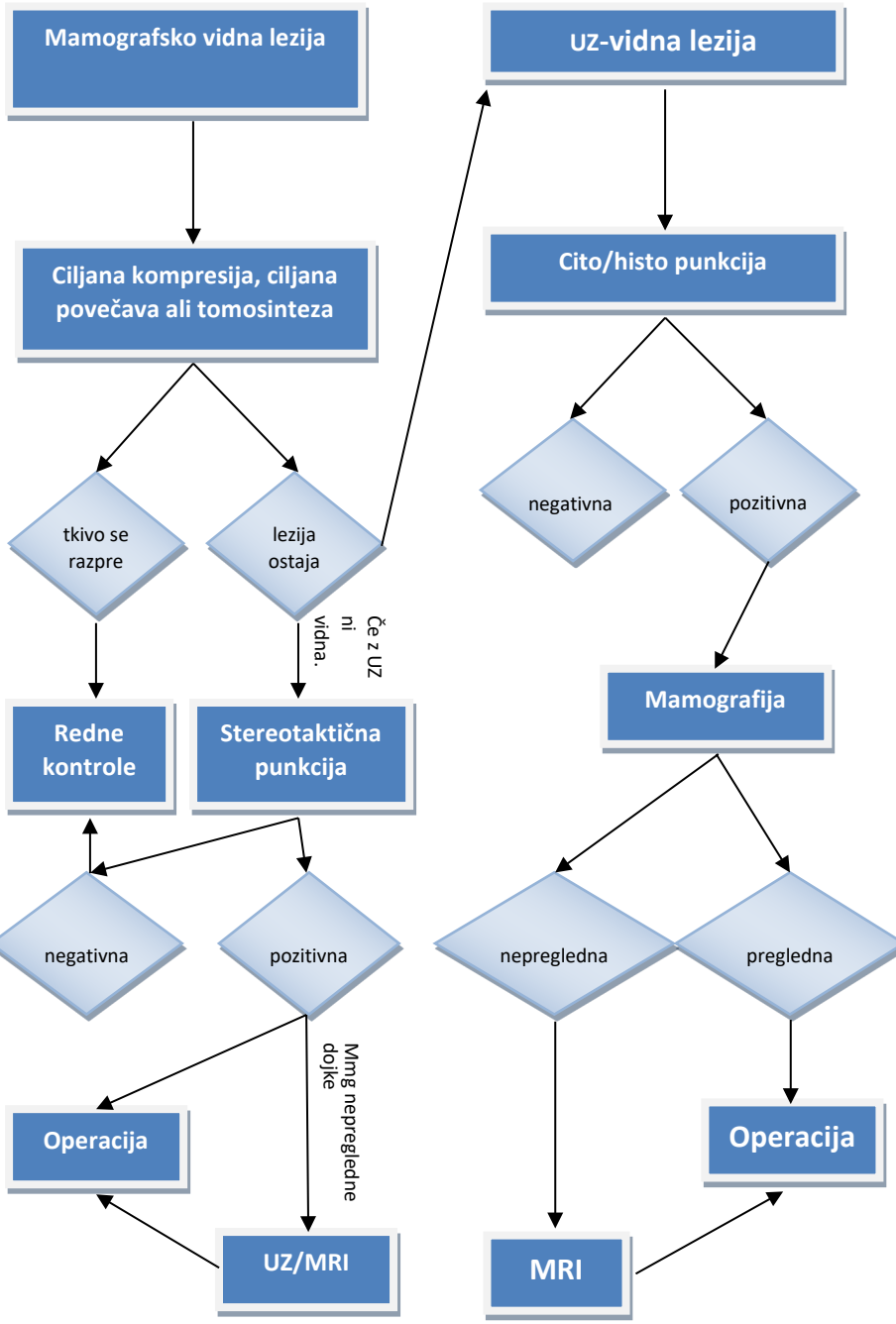
Slikanje odstranjenega tkiva

- Intraoperativno slikanje preparata za oceno radikalnosti kirurške biopsije:
  - označeni preparat (po metodi medialno-anteriorno-superiorno (MAS) – glej poglavje KIRURGIJA RAKA DOJK) naj bo položen na petrijevko ali na podlago iz pleksi stekla tako, da je superiorna ploskev zgoraj, medialna na levi in anteriorna spredaj. Za slikanje v drugi projekciji ga obrnemo za 90 stopinj;
  - preparat slikamo v dveh projekcijah.

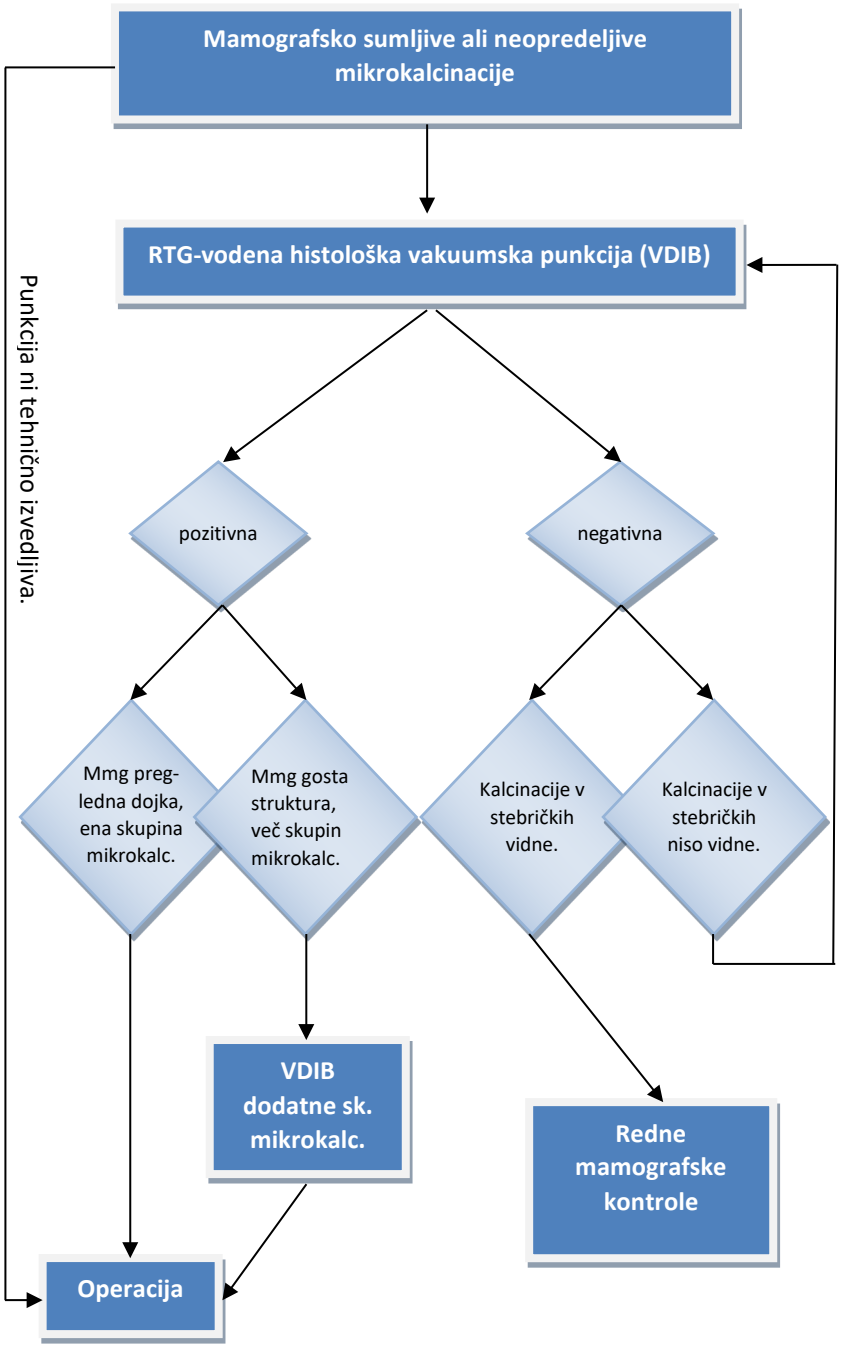
- Po ablaciji cele dojke zaradi multiplih netipnih jeder:
  - slikanje odstranjene dojke s perforirano ploščo in označitev netipnih jeder z žico (za natančnejši histološki pregled).

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

ALGORITEM SLIKOVNE DIAGNOSTIKE NETIPLJIVIH LEZIJ DOJK



DIAGNOSTIČNI ALGORITEM MIKROKALCINACIJ



CITOPATOLOGIJA

- **Namen citopatološke preiskave**
  Citopatološka preiskava je hitra, bolniku prijazna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v dojki in tako ločimo maligne od benignih sprememb. S kombinacijo kliničnega pregleda, mamografije in 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 fluorescenčne hibridizacije in situ (FISH),
  - proliferacijsko aktivnost.

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

ODVZEM VZORCA Z ABTI

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

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

- **Prostoročna ABTI**
  - tipni tumorji
    Priporočljiva je takojšnja ocena ustreznosti odvzetega materiala z mikroskopskim pregledom.
- **Skarifikat**
  - kožne spremembe na dojki.
- **Izcedek**
- **Slikovno vodena ABTI**
  - netipni in slabo tipni tumorji;
  - tipni tumorji po neuspeli prostoročni ABTI;

- dodatna netipna jedra pri že verificiranem karcinomu;
- UZ-sumljive pazdušne bezgavke.

Ravnanje s citopatološkim materialom

- **Solidne spremembe, izcedek, skarifikat**
  Iz materiala, ki ga dobimo z ABTI solidnih sprememb, pri skarifikatu in izcedku praviloma naredimo dva razmaza, preostali vzorec pa lahko speremo v celični medij za morebitne druge preiskave. En razmaz posušimo na zraku, drugega fiksiramo v 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 Delaunayjevem 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 epitelijskih celic, mioepitelijske celice, gola bipolarna jedra)
  - Morfološka slika značilna za specifično benigno spremembo (ni nujna prisotnost epitelijskih celic!)
- **Tveganje za malignom:** 1,4% - 2,3%
- **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, kribriformna arhitektura)

- **Tveganje za malignom**: 13% - 15,7%
- **Priporočila**:
  - DIB pri tehnično dobrem vzorcu
  - ponovitev ABTI pri tehhnično 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 po navadi 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, anizonukleoza, 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

PATOLOGIJA

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 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 odvzamemo**
  - → 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 predoperativni kemoterapiji naredimo makro fotografijo in na njej označimo, kaj smo vzorčili v posamezne bloke; fotografijo natisnemo in priložimo makro opisu.

- **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 ≤ 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 varovalne bezgavke**
  → 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 varovalne bezgavke: iz vsakega bloka odrežemo dve zaporedni rezini; parna reza;
  - prvo rezino barvamo s hematoksilinom in eozinom (HE);
  - drugo rezino barvamo imunohistokemično (IHK);
  - druge nivoje parnih rezov barvamo HE in IHK (le v primeru naročila patologa za dodatne globine, na 250 mikronov);

- **intraoperativni pregled varovalne bezgavke**
  → 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 HER2 na DCIS ne določamo, izjema so HR na intracističnem karcinomu.

- **invazivni karcinomi**
  - → tip;
  - → določitev stopnje malignosti (Nottinghamska 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 (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 metastatskih bezgavk;
- število vseh pregledanih bezgavk;
- velikost metastaz
  → pri odstranitvi pazdušnih bezgavk:
  - velikost največje metastaze,
  - preraščanje kapsule bezgavke;

  → pri varovalni bezgavki
  - 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 PREDOPERATIVNI 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, HER2**
  - opcijsko (po presoji patologa ali lečečega onkologa, ne rutinsko!)
- **Dodatne IHK preiskave**
  - PD-L1, 'SPC score', … na pisno zahtevo onkologa, ki mora navesti ime klona PD-L1 ali ime zdravila, ki je indicirano za zdravljenje v primeru pozitivnega rezultata.
- **Kirurški robovi**
  - za IDC, DCIS in regresivne spremembe
- **Ocena odgovora tumorja na predoperativno kemoterapijo**
  - popolni, delni brez odgovora
- **Ocena nodalnega odgovora na predoperativno kemoterapijo**
  - popolni, delni, brez odgovora

MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE

- Na zahtevo onkologa pripravimo vzorec tumorskega tkiva tudi za:
  - določitev mutacij v genu PIK3-CA
  - sekvenciranje nove generacije (NGS; deoksiribonukleinska kislina [DNK] in/ali ribonukleinska kislina [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 HER2. Določimo jih le, ko je iz napotnice jasno razvidno, da je bolnica kandidatka za predoperativno sistemsko zdravljenje in lečeči zdravnik na napotnici označi, da je potrebno določiti tudi HR, MIB-1 in HER2.

Status HER2 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 II[1]

- **Slikovne preiskave**
  - obojestranska mamografija ± UZ dojk ± MRI dojk;
  - RTG p. c.;
  - UZ pazduhe pri klinično N0
  - UZ-vodena ali prosta citološka punkcija sumljivih 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.**

DODATNE PREISKAVE

- **Če so utemeljene z izvidi osnovnih preiskav in s kliničnimi simptomi ter znaki.**

[1] Če je indicirana predoperativna kemoterapija so indicirane vse preiskave kot pri stadiju III in IV (razen pri stadiju IIa, pri katerem lahko CT preiskavo in scintigrafijo skeleta izpustimo)

KIRURGIJA RAKA DOJK

Namen

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

EKSCIZIJSKA BIOPSIJA TIPNEGA TUMORJA

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

EKSCIZIJA PRIZADETEGA VODA IN LOBULA DOJKE

- **Indikacije**
  - dolgotrajen monoduktalen izcedek.
- **Tehnika**
  - vbrizg metilenskega modrila ali vstavitev 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 dojk.

- **Tehnika**

Resekcija zaznamovanega dela dojke:

- **z žico**
  - → radiolog vstavi pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo žico v netipljivo lezijo;
  - → radiolog z modrim markerjem označi lego tumorja na kožo, če je lokalizacija UZ-vodena;
  - → mamografska kontrola lege žice;
  - → če je konica žice več kot 1 cm oddaljena od lezije, je treba markacijo ponoviti;
  - → kirurg odstrani markirani del dojke in ga označi s kovinskimi sponkami po naslednjem vrstnem redu medialno-anteriorno-superiorno (MAS):
    - M – medialno - ena sponka,
    - A – anteriorno - dve sponki,
    - S – superiorno - tri sponke;
  - → radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata;
- **z radioizotopsko lokalizacijo okultne lezije (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 ^{99m}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 DOJK

- **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 ali ob robu kolobarja, 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 mikrokalcinacij na pooperativni mamografiji);
  - dodaten izrez tkiv glede na lego tumorja
    - → če tumor leži blizu kože, dodan izrez kože nad tumorjem,
    - → če 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.

ONKOPLASTIČNE OPERACIJE

- **Prve stopnje**
  - **Indikacije**
    - → odstranimo manj kot 20 % žleze
  - **Tehnika**
    - → tehnika izreza tumorja z ustreznim varnostnim plaščem zdravega tkiva je enaka kot pri ohranitvenih posegih, le da žlezo dojke prerazporedimo s preprostimi kirurškimi tehnikami za zagotovitev zadovoljivega videza po operaciji.
- **Druge stopnje**
  - **Indikacije**
    - → odstranimo več kot 20 % žleze dojke, da dosežemo zadovoljiv videz po operaciji;
  - **Tehnika**

    2 principa, da nadomestimo izgubljeno žlezno vrzel:
    - → prerazporeditev žleznega tkiva dojke z uporabo različnih onkoplastičnih tehnik, najpogosteje s terapevtsko redukcijsko onkoplastiko;

→ nadomestitev žleznega tkiva iz okolice dojke z uporabo lokalnih perforatorskih režnjev.

ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA[1]

- **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,
  - izjemoma 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.

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;
  - relativno kontraindicirana je pri vnetnem raku dojk.
- **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.

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

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 dojk;
    - → klinično prizadetem kompleksu kolobarja in bradavice;
    - → mamografsko, UZ ali MRI vidna prizadetost 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 dojk 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 bolezni,
  - → pri vnetnem raku dojk;

- predhodno obsevanje ali pooperativno obsevanje ni kontraindikacija za takojšnjo rekonstrukcijo:
  - → če sta predvideni pooperativno obsevanje in rekonstrukcija z lastnim tkivom, lahko opravimo takojšno rekonstrukcijo, rekonstrukcijo 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 prekinejo s kajenjem vsaj 4 tedne pred operativnim posegom;
  - → **pri bolnicah z indeksom telesne mase (ITM) > 35 (bolnice z BMI med 30 in 35 obravnavamo individualno);**
- Pri bolnicah z metastatsko boleznijo je rekonstrukcija dojke praviloma kontraindicirana. Pri bolnicah s stabilno metastatsko boleznijo in razumno dolgo pričakovano življenjsko dobo je odločitev o smiselnosti rekonstrukcije individualna.

ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK

- **Indikacije pri primarnem kirurškem zdravljenju**
  - praviloma pri predoperativno citološko ali histološko potrjenih zasevkih v pazdušnih bezgavkah;
  - 3 ali več pozitivnih varovalnih bezgavk;
  - pozitivna imprint citologija pri 3 varovalnih bezgavkah

Odstranitev pazdušnih bezgavk lahko opustimo:
- mikrozasevek (-i) ali izolirane tumorske celice v varovalni bezgavki;
- do dva makrozasevka v varovalni bezgavki ne glede na preraščanje kapsule bezgavke.

- **Indikacije po predoperativni kemoterapiji:**
  - citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah in klinično ali UZ nepopoln odgovor po zaključenem predoperativnem sistemskem zdravljenju (potrebna je citološka verifikacija UZ nepopolnega odgovora);
  - pozitivna imprint citologija, ki pa jo opravimo le pri bolnicah s potrjenim zasevkom v pazdušni bezgavki pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem in klinično ter UZ popolnim

odgovorom v pazduhi (imprint citologijo pri bolnicah brez potrjenih zasevkov v pazdušnih bezgavkah pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem lahko opustimo);
- o makrozasevek v varovalni ali tarčni bezgavki ne glede na tip operacije;
- o če nismo odstranili vsaj treh varovalnih bezgavk ali tarčne bezgavke pri bolnicah s potrjenim zasevkom v pazdušni bezgavki pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi;
- o pri mikrozasevku v varovalni bezgavki se odločamo individualno na multidisciplinarnem konziliju.

Odstranitev pazdušnih bezgavk lahko opustimo:
- o izolirane tumorske celice v varovalni bezgavki

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

➢ **Indikacije**
- o nevnetni rak dojk s klinično neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami;
- o neinvazivni rak dojk, če je indicirana mastektomija;
- o bolnice po predoperativnem sistemskem zdravljenju, ki so imele pred začetkom predoperativnega sistemskega zdravljenja klinično neprizadete pazdušne bezgavke in so ostale klinično neprizadete tudi po zaključenem predoperativnem sistemskem zdravljenju;
- o bolnice po predoperativnem sistemskem zdravljenju, ki so imele pred začetkom predoperativnega sistemskega zdravljenja dokazane zasevke v pazdušnih bezgavkah, po predoperativnem

sistemskem zdravljenju 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 varovalnih bezgavk (nevarovalne bezgavke niso nadomestilo za varovalne bezgavke; če treh varovalnih bezgavk ne najdemo, naredimo disekcijo pazdušnih bezgavk) ali tarčna aksilarna disekcija (TAD).

Biopsijo varovalne bezgavke lahko opustimo pri pomenopavzalnih bolnicah, pri katerih planiramo ohranitveno operacijo z obsevanjem celotne dojke in imajo:

- unifokalen invazivni rak (pri invazivnem lobularnem raku je potrebna previdnost)
- UZ negativne pazdušne bezgavke,
- tumor velikosti do 2 cm, gradusa 1 ali 2
- pozitivne hormonske (>10%) in negativen HER2 receptor

Biopsija varovalne bezgavke kot dodaten poseg je indicirana, če:

- je velikost tumorja na definitivni histologiji ≥3 cm,
- je gradus tumorja na definitivni histologiji 3
- status bezgavk pomembno spremeni načrt dopolnilnega zdravljenja (potrebno je mnenje multidisciplinarnega konzilija)

- **Tehnika**
  - kirurg vbrizga peritumorsko (na dveh mestih) 0,2 ml nanokoloida (velikost koloida do 100 nm), označenega s približno 30 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini, če je operacija isti dan in 60 MBq, če je operacija naslednji dan (16–20 ur pred operacijo);
  - pred operacijo lahko opravimo limfoscintigrafijo:
    - → 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 varovalna bezgavka v pazduhi ne prikaže.
  - kirurg lahko 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:
    - → odstranjujemo le varovalne bezgavke iz pazduhe,

→ poseg opravimo s pomočjo intraoperativnega gama detektorja – sonde;

- smiselna je intraoperativna ocena zasevkov v bezgavkah z imprint citologijo pri bolnicah s potrjenimi zasevki v pazdušnih bezgavkah pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi (imprint citologije pri bolnicah brez potrjenih zasevkov v pazdušnih bezgavkah pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem in pri bolnicah, ki so začele zdravljenje z operacijo, ne opravimo).

TARČNA AKSILARNA DISEKCIJA (TAD)

Tarčna aksilarna disekcija pomeni odstranitev citološko verificirane metastatske bezgavke (pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem je bila označena s klipom) in biopsija varovalne bezgavke.

- **Indikacije**
  - do 2 UZ patološki bezgavki v pazduhi pri bolnicah, pri katerih pričnemo zdravljenje z operacijo
  - bolnice po predoperativnem sistemskem zdravljenju, ki izpolnjujejo naslednje kriterije:
    → potrjeni zasevki v pazdušnih bezgavkah pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem
    → vstavljen klip v patološko bezgavko pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem
    → klinično in ultrazvočno popoln nodalni odgovor na predoperativno sistemsko zdravljenje.

- **Tehnika**
  - Pri začetku zdravljenja s kirurgijo:
    → pred operacijo radiolog lokalizira patološko bezgavko z radioizotopom (po metodi ROLL) ali žico
    → obenem opravimo celoten postopek kot pri biopsiji varovalne bezgavke
    → kirurg med operacijo odstrani lokalizirano bezgavko skupaj z varovalnimi bezgavkami; v primeru 3 ali več tarčnih in varovalnih bezgavk, jih lahko pošlje na imprint citologijo in nato na definitivno histološko preiskavo; v primeru do 2 tarčnih in varovalnih bezgavk, jih pošlje na definitivno histološko preiskavo
    → če intraoperativno dokažemo zasevke v 3 ali več bezgavkah, je potrebno opraviti disekcijo pazdušnih bezgavk
  - Po predoperativnem sistemskem zdravljenju:

→ radiolog vstavi klip v patološko pazdušno bezgavko pred predoperativnim sistemskim zdravljenjem
→ pred operacijo radiolog lokalizira klip v bezgavki z radioizotopom ali žičko
→ obenem opravimo celoten postopek kot pri biopsiji varovalne bezgavke
→ kirurg med operacijo odstrani tarčno bezgavko skupaj z varovalnimi bezgavkami; tarčno bezgavko in sumljive varovalne bezgavke je smiselno ločeno poslati najprej na imprint citologijo in nato na definitivno histološko preiskavo.

EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SOČASNA LOKALIZACIJA NETIPLJIVE LEZIJE IN VAROVALNE BEZGAVKE (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 varovalne bezgavke;
  - radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata;
  - varovalne 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 predoperativno kemoterapijo in klinično ter UZ popolnim odgovorom v pazduhi).

Pri vseh ohranitvenih operacijah dojk zaradi raka (lokalizacija z žičko, ROLL, kvadrantektomija, tumorektomija, SNOLL) priporočamo vstavitev 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 kavdalno 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, male molekule, konjugati monoklonskih protiteles in citostatika (ADC, angl. antibody-drug conjugate)
- 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 zavora delovanja jajčnikov z agonisti LH-RH (reverzibilna kastracija)

      <u>Indikacije za agoniste LH-RH:</u>
      - dopolnilno zdravljenje: predmenopavzne bolnice, v kombinaciji s tamoksifenom ali zaviralci aromataze (ZA)+/- zaviralec CDK4/6
      - zdravljenje metastatskega raka dojk: predmenopavzne bolnice v kombinaciji z drugo HT (tamoksifen, ZA, fulvestrant) z ali brez tarčnih zdravil
  - **tamoksifen**

→ dopolnilno zdravljenje: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice

→ zdravljenje metastatskega rak dojk: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice

- v monoterapiji
- v kombinaciji s tarčnimi zdravili:
  - z zaviralcem mTOR (everolimus)
  - z zaviralcem CDK4/6 (abemaciklib)
  - z anti-HER2 zdravili pri HER2 pozitivnih rakih

o **zaviralci aromataze (ZA)**

Vrste ZA:

→ nesteroidni: anastrozol, letrozol

→ steroidni: eksemestan

Indikacije:

→ dopolnilno zdravljenje:

- pomenopavzne bolnice: začetna HT ali nadaljevalna HT po 2-3-letnem oz. po 5-letnem zdravljenju s tamoksifenom
- izbrane predmenpavzne bolnice z velikim tveganjem ponovitve bolezni v kombinaciji z agonisti LHRH

→ metastatski rak dojk: pomenopavzne bolnice ali predmenopavzalne bolnice (po predhodni kirurški ablaciji jajčnikov ali v kombinaciji z analogi LH-RH)

- v monoterapiji
- v kombinaciji s tarčnimi zdravili:
  - z zaviralci CDK4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciklib)
  - eksemestan v kombinaciji z zaviralcem mTOR (everolimus)
  - z anti -HER2 zdravili pri HER2 pozitivnih rakih

o **fulvestrant**

Indikacije:

→ metastatski rak dojk: pomenopavzne bolnice ali predmenopavzne bolnice (po predhodni kirurški ablaciji jajčnikov ali v kombinaciji z analogi LH-RH)

→ v kombinaciji s tarčnimi zdravili

- z zaviralcem CDK4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciklib) ali
- z zaviralci PIK3CA (alpelizib, kapivasertib, inavolisib)

→ kot monoterapija

o **progestini (megestrol acetat)**

Indikacije:

→ metastatski rak dojk: predmenopazne in pomenopavzne bolnice za 3. ali višji red HT

ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI)

Rak dojk 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-flurouracil, 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
  - dopolnilno zdravljenje
  - predoperativno zdravljenje
  - zdravljenje metastatskega raka dojk

ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

- **Zdravila anti-HER2**
  - **Monoklonsko protitelo trastuzumab**
    Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2:
    - → dopolnilno zdravljenje
    - → predoperativno zdravljenje
    - → zdravljenje metastatskega raka dojk

    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+/ petruzumabom in trastuzumab emtanzin (T-DM1)

o **Monoklonsko protitelo pertuzumab**

Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 v kombinaciji s trastuzumabom +/- taksani.

Uporaba:

- → dopolnilno ali predoperativno 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 dopolnilnega zdravljenja s trastuzumabom (v kombinaciji s taksani)

o **Konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika: trastuzumab emtanzin (T-DM1)**

Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2.

Uporaba:

- → Dopolnilno, če ni bil dosežen popoln odgovor na trastuzumab + pertuzumab + KT v predoperativnem zdravljenju
- → 2. ali višja linija zdravljenja metastatskega raka dojk po napredovanju bolezni po zdravljenju s trastuzumabom, pertuzumabom in taksani ter trastuzumab derukstekanom

o **Konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika: trastuzumab derukstekan (T-DXd)**

Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 in tumorjev z nizko izraženostjo HER2 (IHK 1 ali2, če niso FISH pozitiven

Uporaba:

- → 2. linija zdravljenja metastatskega HER2 pozitivnega raka dojk po napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s kombinacijo trastuzumaba, pertuzumaba in taksanov ter T-DM1; če je prišlo do progresa po < 6-12 mesecih po dopolnilnem zdravljenju, pa v 1. liniji

→ Zdravljenje metastatskega HR+ z nizko ali ultra nizko izraženostjo HER2, če je bolezen napredovala po dveh redih hormonske terapije
→ Zdravljenje metastatskega trojno negativnega raka dojk (TNRD) z nizko izraženostjo HER2 po predhodnem zdravljenju z antraciklini in taksani

- **Konjugat monoklonskega protitelesa in citostatika: sacituzumab govitekan**

  Indikacije: Zdravljenje metastatskega TNRD

  Uporaba:

  → Zdravljenje metastatskega TNRD po napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju z antraciklini in taksani

- **Mala molekula lapatinib**

  Indikacije: Zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 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 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:
  → abemaciklib
  → palbociklib
  → ribociklib

Indikacije:

→ Zgodnji rak dojk s pozitivnimi HR in negativnim statusom HER2 in srednjim ali velikim tveganjem ponovitve bolezni (po kriterijih registracijskih raziskav MonarchE (abemaciklib) in Nalalee (ribociklib)
→ metastatski rak dojk s pozitivnimi HR in negativnim statusom HER2 (HR+ HER2-)

Uporaba:

→ kombinacija z nesteroidnim ZA za :

- zgodnji rak dojk kot dopolnilno zdravljenje (samo ribocikilib in abemaciklib)
- primarno razsejan rak dojk (abemaciklib, palbociklib, ribociklib)
- razsoj ob ali po dopolnilnem zdravljenju s tamoksifenom
- razsoj po dopolnilnem zdravljenju z ZA, če je prosti interval bolezni več kot eno leto
- napredovanje bolezni po monoterapiji s tamoksifenom v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka

→ kombinacija s fulvestrantom

- razsoj bolezni med dopolnilnim zdravljenjem z ZA ali manj kot eno leto po zaključku ZA; pri dokazani mutaciji PIK3CA lahko v kombinaciji z inavolisibom
- napredovanje bolezni po 1. liniji zdravljenja metastatske bolezni z ZA v monoterapiji

- **Zaviralec fosfoinozitol 3-kinaze**
  - Vrste:
    - → alpelizib
    - → kapivarsetib
    - → inavolisib

  Indikacija:
    - → metastatski HR+ HER2- rak dojk z dokazano mutacijo v genu PIK3CA, AKT1, PTEN

  Uporaba:
    - → alpelizib (samo za PIK3CA mutirane) in kapivasertb: kombinacija s fulvestrantom po predhodnem zdravljenju metastatske bolezni s HT kot monoterapije ali v kombinaciji z zCDK4/6
    - → inavolisib (samo za PIK3CA mutirane): kombinacija s palbociklibom in fulvestrantom ponovitve bolezni med dopolnilnim hormonskim zdravljenjem ali v 12 mesecih po njegovem zaključku.

- **Zaviralec m-TOR**
  - Vrsta:
    - → everolimus

  Indikacija:
    - → metastatski HR+ HER2- rak dojk

  Uporaba:
    - → kombinacija s steroidnim ZA ali tamoksifenom ali fulvestrantom po predhodnem zdravljenju s HT+ CDK4/6

- **Zaviralci poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP)**
  - Vrsta:
    - → olaparib,

→ talazoparib

Indikacija:

→ dopolnilno zdravljenje (samo olaparib) za HER2- rake pri pacientih z zarodno mutacijo BRCA 1 in 2 in visoko stopnjo tveganja ponovitve v skladu s kriteriji študije OlimpiA

→ 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 dopolnilno ali za metastatsko bolezen

IMUNOTERAPIJA

- **Zaviralec imunskih kontrolnih točk**
  - Vrsta: pembrolizumab,

Indikaciji:

→ zgodnji trojno negativen rak dojk stadija II in III brez sočasne aktivne avtoimunske bolezni

→ metastatski trojno negativen rak dojk, pri katerem je izraženost liganda programirane celične smrti 1 (PD-L1) na imunskih in tumorskih celicah v metastazi ali primarnem tumorju ocenjena s testom PD-L1 IHK 22C3 PharmaDx pozitivna (kombinirani pozitivni rezultat (CPS) > 10)

Uporaba:

→ predoperativno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom, ki ji sledi zdravljenje z antraciklini in ciklofosfamidom (neodvisno od statusa PD-L1

→ prva linija zdravljenja metastatskega trojno negativnega raka dojk (TNRD) v kombinaciji s kemoterapijo (taksani, sheme s preparati platine) (samo pri CPS > 10)

  - Vrsta: atezolizumab

Indikacija:

→ metastatski trojno negativen rak dojk, pri katerem je izraženost PD-L1 na imunskih celicah v metastazi ali primarnem tumorju ≥1% (določeno z IHK testom VENTANA PD-L1 SP142)

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

DOPOLNILNO 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 ≥20 % za dopolnilno zdravljenje z zaviralci CDK4/6 in ≥30 % za dopolnilno KT.
- Mammaprint napove dve vrednosti: »majhno tveganje (*ang.* low risk)« in možnost opustitve KT ali »veliko tveganje (*ang.* high risk)« in korist od KT
- Oncotype Dx® napove ponovitveni seštevek (RS; *ang.* reccurence score), ki je med 0 in 100, kar pomeni:
  - premenopavzne bolnice z negativnimi bezgavkami: RS≤ 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 z negativnimi bezgavkami: RS< 26 majhno tveganje in možnost opustitve KT, RS≥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** ○ ER in PR: negativni ○ HER2: negativen
HER2 +	**HER2 +HR-** ○ ER in PR: negativni ○ HER2: pozitiven
Luminalni A	**LUMINALNI A** ○ ER: pozitivni ○ PR: ≥20 % ○ HER2: negativen ○ Ki67 ≤10 %
Luminalni B	**LUMINALNI B (HER2 negativni)** ○ ER: pozitivni ○ HER2: negativen ○ Ki67 ≥30 % ali PR <20 % ○ Neugoden genski podpis **LUMINALNI B (HER2 pozitivni)** ○ ER: pozitivni ○ HER2: pozitiven ○ Ki67 in PR: visok ali nizek

Tveganje ponovitve bolezni glede na obseg bolezni in gradus po podtipih

Tabela 2

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

Trojno negativen

- stadij II in III: predoperativna KT (karboplatin/paklitaksel, ki mu sledi zdravljenje z antraciklini (AC: doksorubicin in ciklofosfamid; EC: epirubicin in ciklofosfamid) v kombinaciji s pembrolizumamom
  - → po operaciji sledi sledi imunoterapija ne glede na patološki odgovor, skupno eno leto
  - → pri bolnikih z ostankom tumorja (brez patološkega popolnega odgovora) in brez mutacije genov BRCA se doda kapecitabin dopolnilno 8 ciklusov,
  - → pri bolnikih z ostankom tumorja (brez patološkega popolnega odgovora) in z zarodno mutacijo genov BRCA 1 ali 2 se doda olaparib 1 leto
- stadij I: dopolnilna KT z antraciklini in taksani ali docetaksel in ciklofosfamid (TC)
  - → pri pT1aN0 se dopolnilna KT opusti

HR- HER2+

- stadij II in III: predoperativna KT (antraciklini in taksane ali kombinacija (docetaksel + karboplatin) v kombinaciji s trastuzumabom in pertuzumabom
  - → pri bolnikih s patološkim popolnim odgovorom nadaljevanje s trastuzumabom in pertuzumabom ali samo trastuzumabom v obliki infuzij ali subkutanih aplikacij na 3 tedne do skupno 1 leta
  - → pri bolnikih z ostankom tumorja (brez patološkega popolnega odgovora) T-DM1 dopolnilno, do skupno 1 leta trajanja zdravljenja anti-HER2
- stadij I: dopolnilna KT z antraciklini in taksani ali TC
  - → pri pT1b,c N0 zadostuje paklitaksel tedensko x 12 in trastuzumam na 3 tedne 1 leto
  - → pri pT1a N0 se dopolnilno zdravljenje lahko opusti

HR+ HER2+

- zdravljenje enako kot pri HR- HER2+
- HT po zaključeni KT, izbor glede na starost in menopavzni status
- zaviralci CDK4/6 v kombinaciji z ZA niso indicirani

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

- 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 ZA (potrebna meritev mineralne kostne gostote ob uvedbi in nato 1x letno; glede na izvid uvedba bifosfonatov ali denosumaba v odmerkih, ki so priporočeni za zdravljenje osteoporoze) +/- 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 ali denosumab 60 mg-s.c na 6 mesecev 3 do 5 let);
    - podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke;
  - → pri ≥ 4 pozitivih pazdušnih bezgavkah ali 1-3 pozitivnih pazdušnih bezgavkah, če je velikost tumorja ≥ 5 cm ali gradus 3 se doda abemaciklib za 2 leti ali ribociklib za 3 leta , pri ostalih s stadijem III ali IIB in II A, če je prisoten gradus 3 ali ki67 >20 % ali neugoden genski podpis se doda ribociklib za 3 leta
  - → pri bolnicah z zarodno mutaciji BRCA 1 ali 2 z > 4 pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami ali oceno CPS&EG ≥ 3 po predhodnem predoperativnem zdravljenju

ocena CPS&EG:

Stadij/značilnost		Točke
Klinični stadij (pred zdravljenjem)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patološki stadij (po zdravljenju)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Status receptorjev	ER-pozitivno	0
	ER-negativno	1

Gradus	1-2	0
	3	1

PREDOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

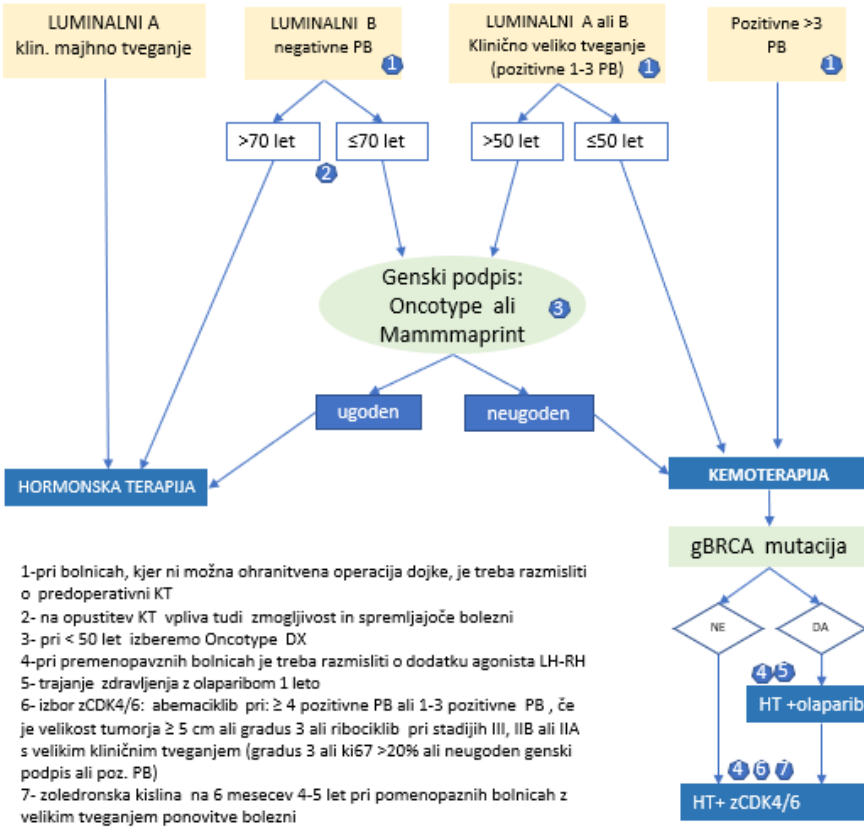
Predoperativno sistemsko zdravljenje

- 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), razen pri stadiju IIA
  - vstavitev označevalnega klipa v tumor pred začetkom predoperativne KT
  - MRI dojk ali kontrastna mamografija pred in po predoperativni KT
  - UZ srca
- Izbira zdravljenja
  - luminalni B: sistemska polikemoterapija: kombinacija, ki vključuje antracikline in taksane po dozno gosti shemi
  - TNRD: karboplatin/paklitaksel, ki mu sledi zdravljenje z antraciklini (AC ali EC) v kombinaciji s pembrolizumamom (protokol Keynote 522)
  - HER2+: antraciklini in taksani ali kombinacija (docetaksel + karboplatin) v kombinaciji s trastuzumabom in pertuzumabom

Predoperativna HT

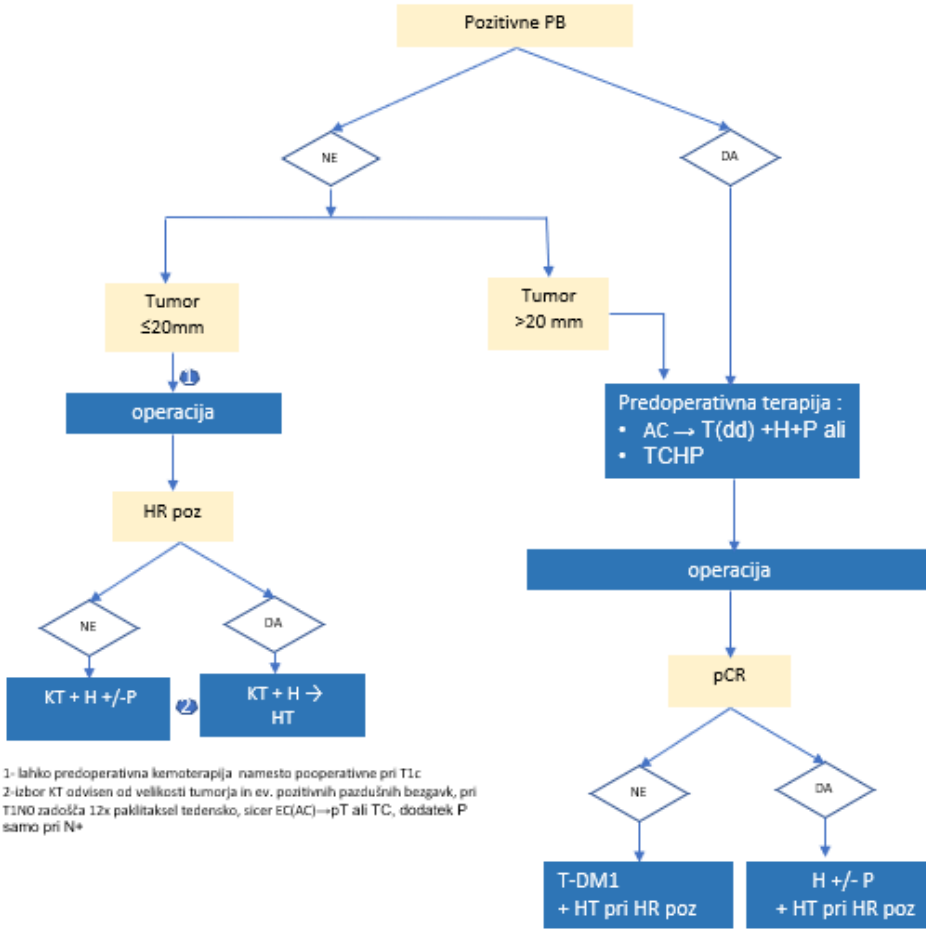
- Indikacije
  - starejše bolnice s HR+ HER2- rakom dojk in/ali kontraindikacijami za KT.
- Diagnostični postopek
  - enak kot pri predoperativni KT.
- Trajanje zdravljenja
  - 5-8 mesecev ali do najboljšega odgovora.

ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA HR+ HER2– RAKA DOJK



1-pri bolnicah, kjer ni možna ohranitvena operacija dojke, je treba razmisliti o predoperativni KT
2- na opustitev KT vpliva tudi zmogljivost in spremljajoče bolezni
3- pri < 50 let izberemo Oncotype DX
4-pri premenopavznih bolnicah je treba razmisliti o dodatku agonista LH-RH
5- trajanje zdravljenja z olaparibom 1 leto
6- izbor zCDK4/6: abemaciklib pri: ≥ 4 pozitivne PB ali 1-3 pozitivne PB , če je velikost tumorja ≥ 5 cm ali gradus 3 ali ribociklib pri stadijih III, IIB ali IIA s velikim kliničnim tveganjem (gradus 3 ali ki67 >20% ali neugoden genski podpis ali poz. PB)
7- zoledronska kislina na 6 mesecev 4-5 let pri pomenopaznih bolnicah z velikim tveganjem ponovitve bolezni

PB-pazdušne bezgavke, zCDK4/6-zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4/6



PB-pazdušne bezgavke, EC-epirubicin in ciklofosfamif, AC-doksorubicin in ciklofosfamid, pT-paklitaksel tedensko. TC-docetaksel in ciklofosfamid, H=trastuzumab, P=pertuzumab, TCHP=karpoplatin+docetaksel + trastuzumab+ pertuzumab, pCR-patološki popolni odgovor, T-DM1=trastuzumab emtanzin

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

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

Izbira sistemskega zdravljenja

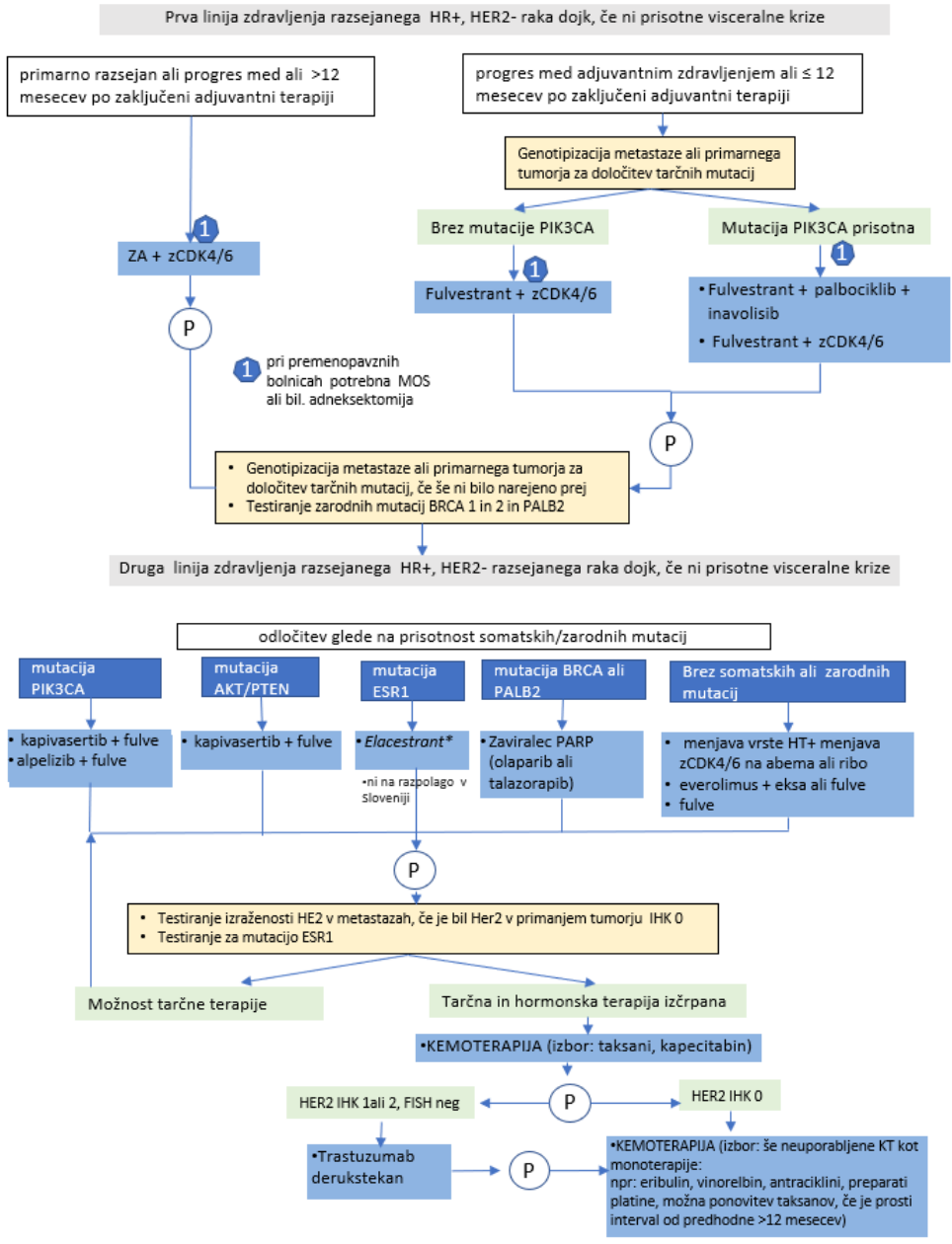
Odvisna je od bioloških značilnosti tumorja, hitrosti napredovanja bolezni, razširjenosti in simptomov bolezni, stanja zmogljivosti, starosti bolnice, predhodnega sistemskega zdravljenja, spremljajočih bolezni in želje bolnice.
Ob prvem razsoju je zaradi načrtovanju optimalnega sistemskega zdravljenja 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, AKT, PTEN, NTRK: HR+ HER2- tumorji
- izraženost PD-L1 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 ≥1% imunskih celic (za izbiro atezolizumaba), oz. kombiniran seštevek na imunskih in tumorskih celicah - CPS ≥10 (za izbiro pembrolizumaba)

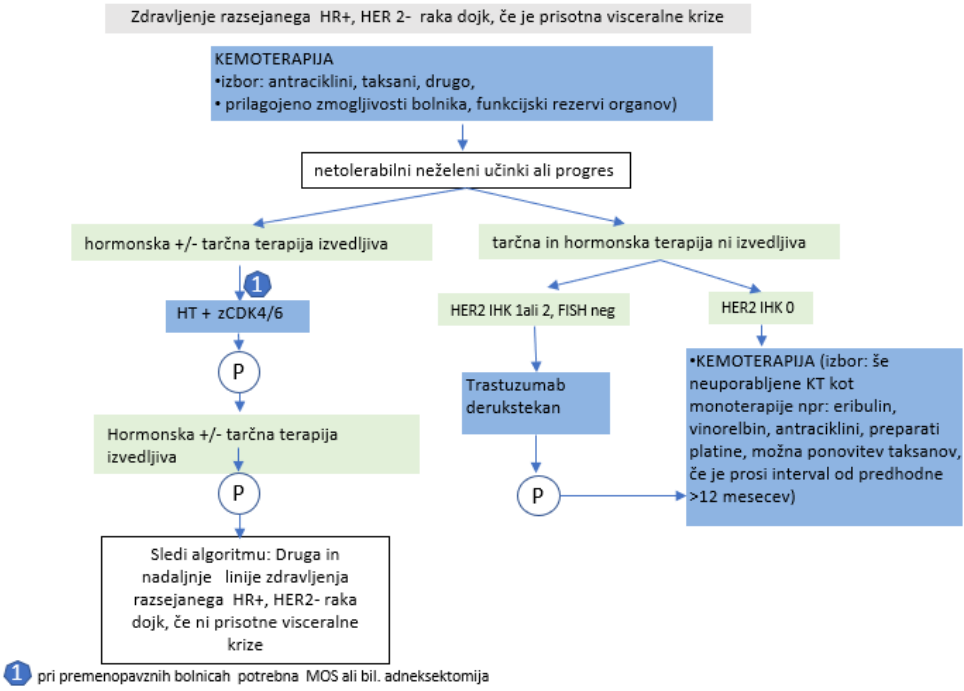
- **Indikacija za zdravljenje z zCDK4/6 v kombinaciji z nesteroidnim ZA ali fulvestrantom**
  - HR+ HER2-metastatski rak dojk, najboljše v prvi liniji zdravljenja
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralcem m-TOR (everolimus) v kombinaciji z eksemestanom ali tamoksifenom**
  - HR + HER2 – metastatski rak dojk po napredovanju bolezni ob zdravljenju z nesteroidnimi ZA ali fulvestrantom in zaviralcem CDK4/6
- **Indikacija za zdravljenje z zaviralcem PIK3CA (alpelizib ali kapivasertib) 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 z zaviralcem CDK4/6
  - kapivasertib v kombinaciji s fulvestrantom je indiciran tudi pri dokazanih mutacijah v genih AKT ali PTEN
- **Indikacija za zdravljenje z zaviralcem PIK3CA (inavolisib) v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom**
  - HR+ HER2- metastatski rak dojk z dokazano mutacijo v genu PIK3CA (mutacija dokazana v primarnem tumorju ali metastazi), če se je bolezen ponovila med dopolnilnim hormonskim zdravljenjem ali v 12 mesecih po zaključku.
- **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



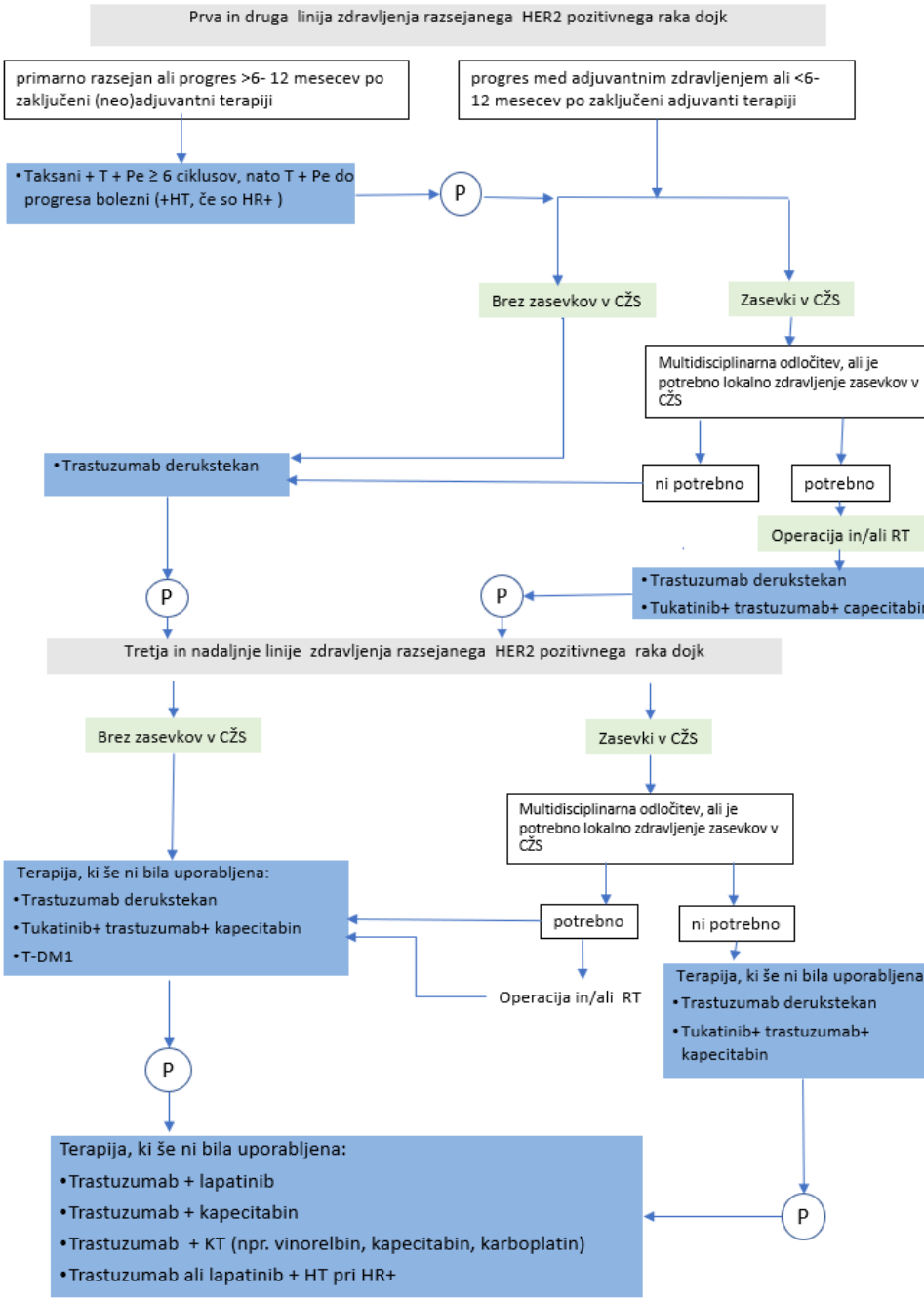
MOS-medikamentozna supresija jajčnikov, ZA-zaviralec aromataze, zCDK4/6-zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4/6, PARP- poli-ADP-riboza polimeraza , PIK3CA- onkogen , ki kodira za katalitično podenoto α fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) P-progres bolezni, AKT- gen za serin /treonin protein kinazo, PTEN-gen za fosfatidilinozitol-3,4,5-trisfosfat 3-fosfatazo, ESR1-mutacija estrogenskega

receptorja , BRCA-gen za rak dojk, PALB2-partner in lokalizator BRCA2, P-progres bolezni, IHK=imunohistokemično, fulve-fulvestrant



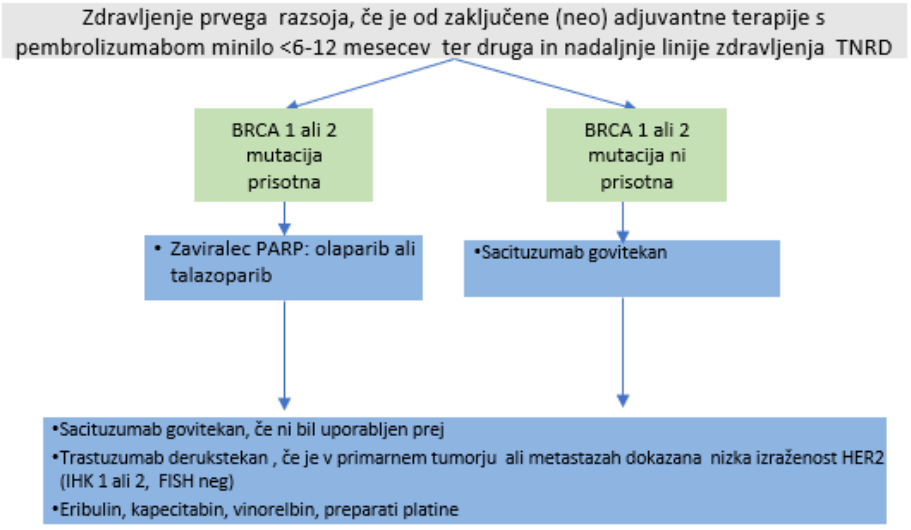
HT-hormonska terapija, zCDK4/6-zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4/6, P-progres bolezni

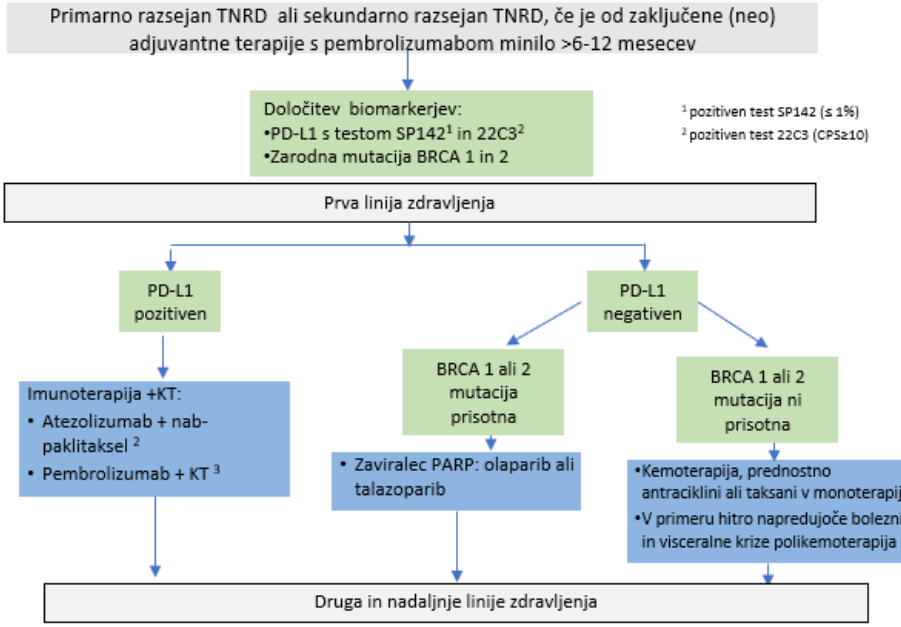
ZDRAVLJENJE HER2+ METASTATSKEGA RAKA DOJK



HR- hormonski receptorji, T- trastuzumab, Pe-pertuzumab, CŽS -centralni živčni sistem, KT-kemoterapija, HT-hormonska terapija, P-progres bolezni, T-DM1-trastuzumab emtanzin

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRD)





PD-L1-ligand 1 programirane celične smrti, BRCA-gen za raka dojk, PARP- poli-ADP-riboza polimeraza , IHK-imunohistokemično, FISH-hibridizacija in situ

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 neželenih učinkov, ki

omejujejo nadaljnje zdravljenje (osteonekroza čeljustnice, huda simptomatska hipokalciemija)

Spremljanje metastatskega raka dojk

Optimalna pogostost ponavljanja preiskav ni povsem določena in temelji predvsem na strategijah spremljanja, ki so bile uporabljene v kliničnih raziskavah raka dojk. Pogostost spremljanja mora uravnotežiti potrebo po zgodnjem odkrivanju napredovanja bolezni, preprečevanju nepotrebne toksičnosti neučinkovitega zdravljenja, smotrni uporabi virov ter določanju stroškov zdravljenja. Spodnja tabela podaja priporočila, ki jih je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na mesta bolezni, biologijo bolezni in vrsto zdravljenja. Ponovno oceno aktivnosti bolezni je treba opraviti pri bolnikih z novimi ali ob poslabšanju znakov oziroma simptomov bolezni, ne glede na časovni interval od prejšnjih preiskav.

Preiskava / ocena	Izhodiščno pred novim SZ	Med KT, ADC	HT z/brez kombinacije z zCDK4/6 ali drugim tarčnim zdravljenjem [1]	Ponovna ocena ob sumu na napredovanje bolezni
Ocena simptomov	Da	Pred vsakim ciklom	Vsakih 1–3 mesece	Da
Klinični pregled	Da	Pred vsakim ciklom	Vsakih 1–3 mesece	Da
Ocena zmogljivostnega stanja (performance status)	Da	Pred vsakim ciklom	Vsakih 1–3 mesece	Da
Telesna masa	Da	Pred vsakim ciklom	Vsakih 1–3 mesece	Da
Jetrni testi, hemogram	Da	Pred vsakim ciklom, po potrebi	Vsakih 1–3 mesece	Da
CT prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom	Da	Na vsake 2–4 cikle	Vsakih 3–6 mesecev	Da
Scintigrafija skeleta	Da	Na vsake 4–6 ciklov	Vsakih 3–6 mesecev	Da
PET/CT	Po klinični presoji	Po klinični presoji	Po klinični presoji	Po klinični presoji
Tumorski označevalci	Po klinični presoji	Po klinični presoji	Po klinični presoji	Po klinični presoji
MRI možganov s kontrastom	Po klinični presoji	Po klinični presoji	Po klinični presoji	Po klinični presoji

[1]Potrebno je slediti priporočilom za vsako posamezno tarčno zdravilo najmanj prve tri mesece, nato prilagoditi intervale pregledov klinični presoji
Opomba: Pri bolnikih z dolgotrajno stabilno boleznijo se lahko podaljšajo intervali med pregledi in preiskavami

SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

- **Dopolnilno zdravljenje:**
  - granulocitne kolonije stimulirajoči faktorji (filgastrim, pegfilgastrim, lipegfilgrastim) kot primarna ali sekundarna profilaksa febrilne nevtropenije oz. skrajšanja trajanja nevtropenije
  - vitamin D med zdravljenjem z ZA ali pri MOS
  - antiresorbtivna zdravila za kosti:
    - → 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 zdravljenje osteoporoze (60 mg sc na 6 mesecev) za preprečevanje izgube mineralne kostne gostote

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

NADOMESTNA HORMONSKA TERAPIJA PRI RAKU DOJK

SISTEMSKA NADOMESTNA HORMONSKA TERAPIJA

- Sistemska nadomestna hormonska terapija (NHT) je pri bolnicah z anamnezo hormonsko odvisnega raka dojk kontraindicirana, zaradi znanega tveganja za morebitno stimulacijo preostalih tumorskih celic in povečano verjetnost ponovitve bolezni. Čas od zaključka zdravljenja na to priporočilo ne vpliva.
- Pri bolnicah z hormonsko neodvisnim rakom dojk se sistemska NHT prav tako ne priporoča, se pa lahko izjemoma razmisli o njej pri izrazitih in težko obvladljivih menopavznih simptomih, vendar izključno po natančni individualni oceni tveganja in koristi ter po poglobljenem pogovoru z bolnico. Tudi v teh primerih je priporočljiva uporaba najnižjega učinkovitega odmerka in najkrajšega možnega trajanja zdravljenja.

LOKALNA TERAPIJA Z ESTROGENOM

- Pri bolnicah z rakom dojk je genitourinarni sindrom pogost in pomembno vpliva na kakovost življenja.
- Pri lajšanju genitourinarnega sindroma je treba najprej uporabiti nefarmakološke in nehormonske ukrepe (vaginalni vlažilci, lubrikanti, lokalna neestrogenska terapija).
- Nizkodozna lokalna estrogenska terapija je sprejemljiva možnost zdravljenja genitourinarnega sindroma , kadar nefarmakološki in nehormonski ukrepi niso učinkoviti, ob skupnem odločanju z bolnico in individualni oceni tveganja.

OHRANJANJE PLODNOSTI PRI BOLNICAH Z RAKOM DOJK

- Pri vseh predmenopavzalnih bolnicah z rakom dojk je treba pred začetkom sistemskega zdravljenja oceniti željo po prihodnji nosečnosti ter bolnico seznaniti z možnim vplivom zdravljenja na plodnost. O možnostih ohranjanja plodnosti je treba bolnico obvestiti čim prej po postavitvi diagnoze in jo po potrebi napotiti k reproduktivnemu ginekologu.
- Standardna metoda ohranjanja plodnosti je krioprezervacija oocitov ali zarodkov pred začetkom sistemskega zdravljenja. Pri hormonsko odvisnem raku dojk se priporočajo protokoli ovarijske stimulacije z uporabo letrozola. Zaradi sodobnih protokolov stimulacije praviloma ni pomembnega odloga začetka onkološkega zdravljenja.
- Krioprezervacija ovarijskega tkiva je možnost pri bolnicah, pri katerih ni časa za stimulacijo ovarijev, pri zelo mladih bolnicah ali kadar je potrebna urgentna uvedba sistemskega zdravljenja.
- Pri premenopavzalnih bolnicah, ki prejemajo kemoterapijo, je smiselna uporaba agonistov gonadotropin sproščujočega hormona (LHRH) za zmanjšanje tveganja prezgodnje insuficience ovarijev in sicer ne glede na podtip tumorja. Uporaba agonistov LHRH ne nadomešča standardnih metod krioprezervacije, temveč predstavlja dodaten zaščitni ukrep.
- Bolnice je treba seznaniti tudi s priporočili glede časovnega načrtovanja nosečnosti po zaključenem zdravljenju ter z dejstvom, da dosedanji podatki ne kažejo na slabši onkološki izid po nosečnosti pri ustrezno izbranih bolnicah.
  - Po zaključenem sistemskem zdravljenju se običajno priporoča odlog zanositve za vsaj 6–12 mesecev
  - Pri izbranih bolnicah s hormonsko odvisnim rakom dojk je po vsaj 18–24 mesecih dopolnilnega hormonskega zdravljenja mogoča začasna prekinitev hormonske terapije zaradi načrtovane nosečnosti. Odločitev mora biti individualizirana glede na prognostične dejavnike bolezni, starost bolnice, reproduktivno rezervo ovarijev in reproduktivne želje bolnice. Pred načrtovano zanositvijo je potrebno ustrezno obdobje izpiranja zdravil, zlasti pri tamoksifenu, ki naj bo najmanj 3 mesece. Po zaključeni nosečnosti in dojenju priporočamo ponovno uvedbo hormonske terapije do zaključka predvidenega skupnega trajanja zdravljenja.

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** – ublažitev simptomov bolezni, lokalna kontrola zasevkov.

Kontraindikacije za obsevanje (niso absolutne):

- nosečnost;
- aktivne bolezni vezivnega tkiva, kot npr. skleroderma;
- srčni spodbujevalnik v obsevalnem polju;
- heterozigotna ATM mutacija pri mlajših bolnikih, mutacije PTCH1, RB1, NF-1, p53;
- predhodno obsevanje dojke ali prsnega koša ni absolutna kontraindikacija za obsevanje (nizka stopnja dokazov, vendar možna alternativna izbira za izbrane bolnike - npr. predhodno zdravljenje z obsevanjem v prsnem košu, tudi po ohranitveni operaciji in obsevanju zaradi raka dojk.

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 1 cm, ali če je po Sagara indeksu (Tabela 1) seštevek točk ≤ 2 (indeks upošteva starost bolnice, velikost tumorja in gradus).
- **Obsevano področje**
  - Žlezno tkivo dojke v celoti ± dodatek na ležišče tumorja glede na starost bolnice in širino varnostnega roba.

- Obsevanje samo ležišča tumorja z varnostnim robom (delno obsevanje dojke) pri skrbno izbranih bolnicah: velikost ≤ 2.5 cm; nuklearni gradus 1-2, robovi ≥ 3 mm.

Tabela 1. Izračun Sagara indeksa.

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

INVAZIVNI RAK, stadija I in II in III

➢ Indikacije

- Praviloma obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji ali po katerikoli operaciji zaradi T3-T4 raka dojk in/ali z makroskopsko pozitivnimi bezgavkami (≥ pN1, ≥ ypN1).
- Opustitev obsevanja je možna po predhodni poučitvi bolnice o slabši 10-letni lokalni kontroli (10-letna kontrola bolezni ≈ 10 % (opustitev) proti 1 % z obsevanjem). Bolnice morajo biti stare vsaj 65 let, z zgodnjim, hormonsko odvisnim rakom dojk, pT1-T2 (≤ 3 cm), pN0, z nizkim tveganjem za ponovitev in prejemajo endokrino terapijo).
- Pri inoperabilnih rakih dojke se odločamo za obsevanje dojke in regionalnih bezgavk individualno - glede na obseg bolezni, značilnosti tumorja in starost bolnice.

➢ Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem

- **pri bolnicah brez dopolnilne KT;** 4–8 tednov po operaciji; oziroma po zacelitvi operativne rane;
- **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.
- **Sočasno zdravljenje s T-DM1:** je možno, vendar lahko pričakujemo nekoliko višjo stopnjo neželenih učinkov (radiodermatitis, pnevmonitis);
- Sočasno zdravljenje s kapecitabinom: ni priporočeno;
- Sočasno zdravljenje z olaparibom: ni priporočeno;
- Sočasno zdravljenje z zaviralci CDK4/6: ni priporočeno (individualna odločitev).
- Imunoterapija, hormonska terapija, zdravljenje anti-HER2: obsevamo sočasno.

Za izbiro volumnov obsevanja glej »Algoritmi – izbor bolnikov za obsevanje«.

ALGORITMI - IZBOR BOLNIKOV za obsevanje

➢ Izbor bolnikov za obsevanje dojke ali prsne stene

PODROČJE	
Delno obsevanje dojke	**Dojka ali prsna stena**
→ Obsevanje ležišča tumorja z varnostnim robom po ohranitveni operaciji za izbrane bolnice z zelo nizko stopnjo ponovitve: → luminalni podtip → ne-lobularni → pT1-2 (≤ 3 cm) → pN0 → G1-G2 → brez LVI → starost ≥ 50 let → unifokalna lezija → robovi > 2 mm → brez predoperativne kemoterapije → BRCA-neg	→ Celotno žlezno tkivo dojke po ohranitveni operaciji → Prsna stena po mastektomiji (**T3–4 in/ali ≥ pN1, ≥ ypN1**, R1 resekcija, bližnji rob < 1 mm + drugi dejavniki tveganja za ponovitev, npr. multifokalnost oziroma multicentričnost.

➢ Izbor bolnic za dodatek doze na ležišče tumorja po ohranitveni operaciji

Obsevanje ležišča tumorja po ohranitveni operaciji [¥]
→ starost ≤ 50 let, ne glede na dejavnike tveganja, → starost > 50 let z visokim tveganjem za ponovitev je odločitev individualna z upoštevanjem naslednjih dejavnikov: • bližnji rob resekcije; • G3; • trojno negativen tumor; • obsežna DCIS komponenta; • LVI; • pN+ • multicentrični ali multifokalni tumorji; • po predoperativni terapiji (v primeru ypT+, ypN+) →

[¥] Zaporeden ali sočasen dodatek doze na ležišče tumorja.

➢ Izbor bolnic za obsevanje bezgavčnih lož (primarno zdravljenje z operacijo) – dodatno k obsevanju dojke/prsne stene

Primarno zdravljenje z OPERACIJO					NIVOJI: 1 & 2	NIVOJI 3–4** ± IMI***
cN0	**SNB**	→	**pN+**	→	Disekcija ali RT*	**RT po presoji vseh dejavnikov tveganja, npr.:** LVI, ECE, ne-luminalni-A tumorji, G3, srednje ali visoko tveganje na podlagi genskega podpisa♦
		→	**pN0**	→	Brez dodatnega lokalnega zdravljenja bezgavčnih lož	Brez dodatnega lokalnega zdravljenja bezgavčnih lož***
cN1	**SNB / disekcija**	→	**pN+**	→	RT*	**RT po presoji vseh dejavnikov tveganja, npr.:** LVI, ECE, ne-luminalni-A tumorji, G3, srednje ali visoko tveganje na podlagi genskega podpisa

*Opustitev disekcije pazduhe, v kolikor je načrtovano obsevanje - po ohranitveni operaciji, vendar je možno tudi po mastektomiji (manj podatkov, do 9 % v raziskavah, gre za alternativno možnost – priporočena je predstavitev na konziliju). Obsevanje samo nivojev I & II: ustreznost Z0011 ali IBCSG 2301 kriterijem; cT1–T2, cN0, pT1 pN1 (mi, 1–2), HR+, brez predoperativne kemoterapije. V primeru kirurške izpraznitve pazduhe iz volumnov obsevanja izpustimo operiran del (običajno regija I, del II) - razen v primeru, ko gre za verjetnost ostanka bolezni v pazduhi.

**Opustitev disekcije paduhe, v kolikor je načrtovano obsevanje (AMAROS kriteriji: cT1–T2, cN0, brez predoperativne kemoterapije, pN1 (1–2)) po ohranitveni operaciji, vendar je možno tudi po mastektomiji (manj podatkov, 17 % v raziskavi, gre za alternativno možnost – priporočena je predstavitev na konziliju) in pa višje tveganje

*** Centralni in medialni tumorji ter dejavniki tveganja za ponovitev (v poštev prihaja tudi elektivno obsevanje bezgavčnih lož, po presoji vseh dejavnikov tveganja npr: ≥ pT3, mlajše bolnice (pri mlajših bolnicah tudi pT2), LVI, G3, HR-; končna odločitev je individualna.

♦ Obsevamo tudi po individualni presoji, npr: pri rezidualni bolezni po disekciji pazduhe, pri okultnem raku dojk (pN0 in pN+)

- **Izbor bolnic za obsevanje bezgavčnih lož (primarno sistemsko zdravljenje) – dodatno k obsevanju dojke/ prsne stene**
  - Pri **operabilnih rakih dojke** je indikacija za obsevanje praviloma enaka kot po ohranitveni operaciji dojke oziroma mastektomiji, le da je treba upoštevati značilnosti tumorja oziroma obseg bolezni pred začetkom sistemskega zdravljenja. Glede na odgovor tumorja in klinično pozitivnih bezgavk na primarno

sistemsko zdravljenje, je možna individualna odločitev o de-eskalaciji loko-regionalnega zdravljenja – glej algoritem.

<table>
<tr><th colspan="7">Primarno SISTEMSKO zdravljenje</th></tr>
<tr><th></th><th>PST</th><th>PREDOP. DIAGNOSTIKA</th><th>Operacija</th><th></th><th>NIVOJI: 1 & 2</th><th>NIVOJI 3–4** ± IMI***</th></tr>
<tr><td rowspan="2">cN0</td><td rowspan="2">→</td><td rowspan="2">ycN0</td><td rowspan="2">SNB →</td><td>pN+</td><td>Disekcija ali RT♣</td><td>RT po presoji vseh dejavnikov tveganja, npr.: LVI, ECE, ne-luminalni-A tumorji, G3, srednje ali visoko tveganje na podlagi genskega podpisa♦</td></tr>
<tr><td>pN0</td><td>Brez dodatnega lokalnega zdravljenja bezgavčnih lož***</td><td>Brez dodatnega lokalnega zdravljenja bezgavčnih lož***</td></tr>
<tr><td rowspan="2">cN+</td><td rowspan="2">→</td><td rowspan="2">ycN+</td><td rowspan="2">Disekcija →</td><td>pN+</td><td>RT¥</td><td>RT</td></tr>
<tr><td>pN0</td><td>Brez dodatnega lokalnega zdravljenja bezgavčnih lož</td><td>RT po presoji vseh dejavnikov tveganja, npr.: LVI, ECE, ne-luminalni-A tumorji, G3, srednje ali visoko tveganje na podlagi genskega podpisa♦</td></tr>
</table>

♣RT, v kolikor ni narejena disekcija.

¥V klinični tarčni volumen obsevanja vključimo neoperiran del aksilarnih regij I & II. Pri izbranih bolnicah - v primeru cT1-2 cN1 tumorjev in pCR (ypT0, ypN0) - lahko opustimo obsevanje področnih bezgavčnih lož (predstavitev na konziliju, stopnja dokazov nizka).

*** Obsevanje področnih bezgavčnih lož prihaja v poštev po presoji vseh dejavnikov tveganja npr: ≥ ypT1, centralni in medialni tumorji, mlajše bolnice, LVI, G3, HR-; končna odločitev je individualna.

- **Predpis doze***

Zmerna hipofrakcionacija	40,05 Gy (15 x 2,67 Gy)
Zmerna hipofrakcionacija + SIB	40,05 Gy (15 x 2,67 Gy) SIB: 45,75–53 Gy (15 x 3,02–3,53 Gy)
Zaporedni dodatek doze	5 do 8 obsevalnih odmerkov
Ultrahipofrakcionirano obsevanje	5 x 5,2 Gy
Delno obsevanje	40,05 Gy (15 x 2,67 Gy) 26–30 Gy (5 x 5,2–6 Gy)

SIB = sočasni dodatek doze na ležišče tumorja; *Možne tudi druge kombinacije, glej Protokol za obsevanje raka dojk OIL

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.

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,
  - če je bolnica že bila predhodno obsevana in je recidiv operabilen, je priporočena mastektomija

- **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).

- **V primeru ponovne ohranitvene operacije:**
  - Primerni kandidati:
    - → želja bolnice, predhodna predstavitev na predoperativnem mamarnem konziliju,
    - → velikost tumorja: ≤ 2 cm (nekateri protokoli ≤ 3 cm); izvedljivost posega, en, dobro definiran fokus,
    - → časovni interval od predhodnega obsevanja: min. > 1, idealno ≥ 4; optimalno ≥ 10 let
    - → status receptorjev: ER+/HER2-
    - → status bezgavk: c/pN0
    - → robovi: idealno > 2 mm
  - Kontraindikacije:
    - → multicentrična / multifokalna bolezen
    - → **BRCA 1/2**;
    - → **časovni interval**: < 1 leto,
    - → n**eželeni učinki po predhodni RT**: ≥ G3 fibroza, izrazite teleangiektazije;
    - → lobularni karcinom,
    - → LVI, TNBC, bližnji kirurški rob (< 2 mm)

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.
- **Predpis doze (glej tabelo)**
- **Stereotaktično obsevanje (SBRT, visoko natančno, ablativno, neinvazivno in slikovno vodeno obsevanje) prihaja ev. v poštev pri naslednjih ciljih zdravljenja:**
  - dobra lokalna kontrola bolezni,
  - podaljšanje časa do menjave nove linije sistemskega zdravljenja,
  - 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-progresa*
  - SBRT omogoča tudi ponovno obsevanje zasevkov oziroma tumorja z dobro lokalno kontrolo in paliacijo (*re-iradiacija*). Za Stereotaktično obsevanje se odločamo individualno.

TIP KOSTNEGA ZASEVKA		Priporočeno zdravljenje
NEKOMPLICIRANI KOSTNI ZASEVKI	→ Boleči → Brez grozeče oziroma prisotne patološke frakture ali maligne utesnitve hrbtenjače → Velikost samega zasevka ni pomembna	→ **1 x 8 Gy** → **5 x 4 Gy** → **10 x 3 Gy** → **Presoja o SBRT za izbrane bolnike****
KOMPLICIRANI KOSTNI ZASEVKI	→ GROZEČ ALI PRISOTEN PATOLOŠKI ZLOM ○ Bolniki, s pričakovanim preživetjem več kot 6-12 tednov	→ **Kirurška stabilizacija*** → **Pooperativno obsevanje (1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy)*****
	→ GROZEČ ALI PRISOTEN PATOLOŠKI ZLOM	→ **1 x 8 Gy** → **5 x 4 Gy**

	○ Bolniki, s pričakovanim preživetjem manj kot 6-12 tednov ali neprimerni za operativni poseg*	
	→ MALIGNA UTESNITEV HRBTENJAČE ALI KAVDE Bolniki, s pričakovanim preživetjem več kot 3 mesece in s trajanjem simptomov utesnitve manj kot 48 ur	→ **Urgentna kirurška dekompresija in stabilizacija vretenc*,** → **Kortikosteroidi,** → **Pooperativno obsevanje 10 x 3 Gy.*****
	→ MALIGNA UTESNITEV HRBTENJAČE ALI KAUDE Bolniki s pričakovanim preživetjem manj kot 3 mesece, in s trajanjem utesnitve več kot 48 ur	→ **1 x 8–10 Gy**

Tabela: Zdravljenje bolečih kostnih zasevkov

*Končno odločitev sprejme multidisciplinarni konzilij oziroma gre za multidisciplinarno odločitev onkologa, radiologa, kirurga in nevrologa; **Po priporočilih *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) protibolečinsko obsevanje s SBRT lahko pride v poštev tudi pri bolnikih s številnimi zasevki in z zelo dobro prognozo; ***Pri bolnikih v slabem splošnem stanju in s kratkim pričakovanim preživetjem lahko pooperativno obsevanje izpustimo.

Zasevki ali primarni tumor	- Kožni zasevki, bezgavke, visceralni zasevki. - Primarni tumor dojke.
Namen obsevanja	- Zmanjšanje ali odprava bolečine. - Zaustavitev krvavitve. - Zmanjšanje možnosti napredovanja zasevka oziroma izboljšanje lokalne kontrole bolezni z ali brez kirurške oskrbe (vstavitev stenta, …).
Predpis doze*** (zasevki)	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 14–15 x 2,5 Gy 3 x 15–18 Gy**, 5 x 6–11 Gy**
Predpis doze*** (primarni tumor)	1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 5–6 x 4–6 Gy* 15–20 x 2,67 Gy, 10 x 3 Gy

Predpisi doz za zasevke v visceralnih organih in mehkih tkivih.

Opombe: *vsak dan, enkrat ali dvakrat tedensko – odvisno od stanja zmogljivosti bolnice; **običajen predpis doze za SBRT jetrnih ali pljučnih zasevkov; ***končna odločitev vedno v domeni onkologa radioterapevta

- **Možganski zasevki**

  Odločitev za zdravljenje je individualna za vsakega bolnika – presoja glede na:

  - status zmogljivosti,
  - pričakovano preživetje,
  - velikost, lokacijo in število možganskih zasevkov,
  - simptomatiko zasevkov,
  - pomembnost histopatološke verifikacije zasevka,
  - obseg bolezni izven CŽS,
  - možnosti sistemskega zdravljenja za ekstrakranialno bolezen
  - možnosti sistemskega zdravljenja za intrakranialno bolezen
  - izvedljivost operacije,
  - preference bolnika

Možnosti zdravljenja	Kriteriji za izbiro bolnika (poleg zgoraj navedenih)
Operacija zasevka	• Manjše število zasevkov • Zasevki > 3–4 cm in/ali "učinek mase" (simptomatski)
stereotaktična radiokirurgija (SRS)* ***** *(vključuje stereotaktično radiokirurgijo in hipofrakcionirano stereotaktično radioterapijo)*	**PRIMARNO** ali tudi kot PREDOPERATIVNO (tudi kot SRS boost za posamezne zasevke po obsevanju celotne glave, ..) • SRS solitarnih zasevkov, do 3–4 cm* Primeri predpisa doz:♦ < 2 cm: 1 x 20–24 Gy 2–2,9 cm: 1 x 20–24 Gy; 3 x 9 Gy; 5 x 6 Gy ≥ 3–4 cm: 3 x 9 Gy; 5 x 6 Gy
	PO OPERACIJI • SRS ležišča zasevka po operaciji, • SRS zasevkov, ki niso bili operirani*
Obsevanje celotne glave z zaščito hipokampusa in memantin**	• Brez karcinoze mening, • SRS ni izvedljiva (bodisi kot primarno zdravljenje, bodisi po operaciji zaradi obsežnosti zasevkov, števila zasevkov, itd.), • Najbližji zasevek oddaljen več kot 5 mm od hipokampusa, • Prognoza ≥ 4 mesece. Priporočen predpis doze: 10 x 3 Gy
Obsevanje celotne glave in memantin******	• Karcinoza mening Priporočeni predpisi doze: 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy • Difuzen razsoj v CŽS, SRS in zaščita hipokampusa nista izvedljivi. Priporočeni predpisi doze: 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy
Paliatvno zdravljenje z obsevanjem	• Obsevanje CŽS v celoti Priporočeni predpisi doze: 10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy • Delno (3DCRT) obsevanje CŽS Priporočeni predpisi doze: 10 x 3 Gy, 5 x 5 Gy, 5 x 4 Gy, 1 x 8 Gy • Brez katerekoli lokalne terapije
Primarno sistemsko zdravljenje*** *(z namenom odložitve lokalne terapije)*	Izpolnjeni so VSI KRITERIJI: • Dobra prognoza • Asimptomatski zasevki < 2 cm, • Na voljo je tarčna terapija z znano aktivnostjo v CŽS

*Pomemben je skupen volumen zasevkov. Nizek nivo dokazov za več kot 10 - 15 zasevkov

**Izvedba tehnike, uvedba memantina po klinični presoji onkologa radioterapevta. Možno je zaščititi vsaj en hipokampus.

*** Priporočeno kontrolno MRI slikanje na 2 do 4 mesece

****Uvedba memantina po klinični presoji onkologa radioterapevta.

♦Predpis doze lahko variira glede na velikost zasevka, predhodno obsevanje.

NEINVAZIVNI RAK DOJK

DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)

DCIS je prekanceroza.

- **Diagnostika**
  - anamneza in klinični status;
  - obojestranska mamografija;
  - RTG ali UZ-vodena debeloigelna biopsija.
- **Zdravljenje**
  - ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico ± obsevanje;[1]
  - mastektomija ± biopsija varovalne 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 dojk. Nekatere oblike LCIS (pleomorfni LCIS) imajo lahko podoben biološki potencial kot DCIS (prekanceroza).

- **Diagnostika**
  - anamneza in klinični status;
  - obojestranska mamografija;
  - RTG- ali UZ-vodena debeloigelna biopsija.
- **Zdravljenje**
  - Klasični LCIS (lobularna neoplazija):

[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. V poštev prihaja tudi delno obsevanje dojke. 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.

o Pleomorfni LCIS:

- → ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico ± obsevanje.
- → mastektomija ± biopsija varovalne bezgavke ± rekonstrukcija dojke;
- → po končanem lokalnem zdravljenju razmislek o uvedbi tamoksifena (pre- in pomenopavzne bolnice) ali zaviralca aromataze (pomenopavzne bolnice) za 5 let.

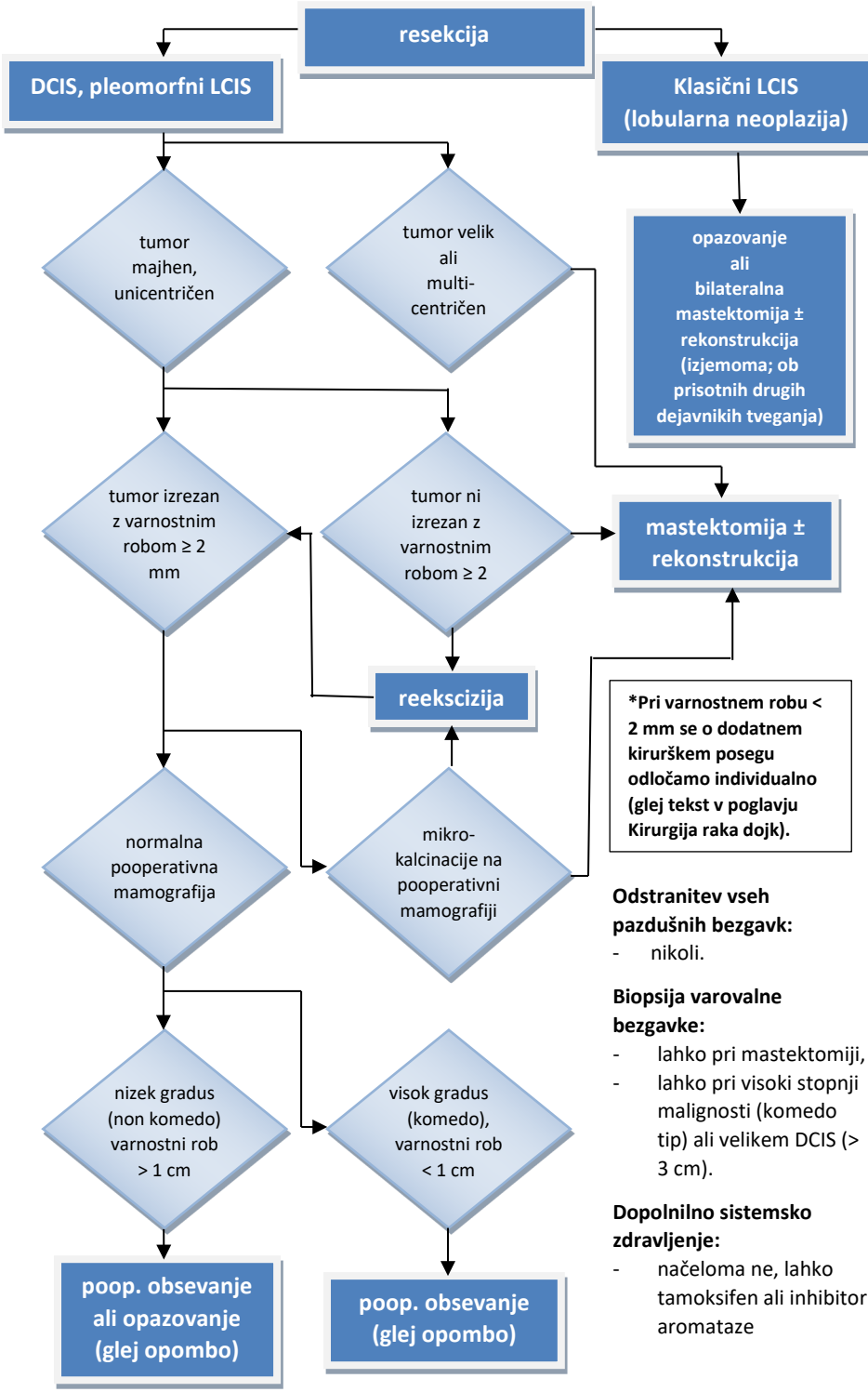
Ogroženost za pojav invazivnega raka je pri bolnicah z LCIS (lobularno neoplazijo) velika in enaka za obe dojki, zato so potrebne redne mamografske kontrole enkrat letno. Za zmanjšanje ogroženosti za pojav invazivnega raka imamo na voljo dve možnosti:

- o bilateralna mastektomija s takojšnjo rekonstrukcijo;[1]
- o kemoprevencija s tamoksifenom; če je tamoksifen kontraindiciran lahko razmislimo o kemoprevenciji z eksemestanom ali anastrazolom (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



Odstranitev vseh pazdušnih bezgavk:

- nikoli.

Biopsija varovalne bezgavke:

- lahko pri mastektomiji,
- lahko pri visoki stopnji malignosti (komedo tip) ali velikem DCIS (> 3 cm).

Dopolnilno sistemsko zdravljenje:

- načeloma ne, lahko tamoksifen ali inhibitor aromataze

SPREMLJANJE BOLNIC Z RAKOM DOJK

Priporočila za obseg preiskav so prikazana v tabeli na naslednji strani.

- **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 v genih, povezanimi z visoko ogroženostjo za pojav raka dojk;
  - 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.

Za bolnice, ki se spremljajo izven OI, se pred predajo izdela individualni načrt spremljanja.

PRIPOROČILO ZA SPREMLJANJE BOLNIC, KI SO BILE ZDRAVLJENE ZARADI RAKA DOJK STADIJEV I - III

MESECI	0[1]	6	12	18	24	30	36	letno
Klinični pregled	X	X[4]	X	X[4]	X	X[4]	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[24]	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
UZ jeter in/ali CT trebuha	X[24]	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						

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

---

[1] Začetek zdravljenja.

[2] Hemogram, AF, Ca^{2+}, jetrni testi, Ca 15-3

[3] CT vratu, prsnega koša in trebuha ter scintigrafijo skeleta opravimo v primeru stadija III ali stadija IIb, če je planirano predoperativno sistemsko zdravljenje

[4] Pri asimptomatskih bolnicah z zelo nizko ogroženostjo za ponovitev (stadij I, luminalni A rak) lahko opravljamo letne klinične preglede

Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletni strani Onkološkega inštituta

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

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