

Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk (2. del)

Recommendations for diagnosis and treatment of patients with breast cancer (part 2)

Borštnar Simona¹, Blatnik Ana¹, Perhavec Andraž¹, Gazić Barbara¹, Vidergar – Kralj Barbara¹, Matos Erika¹, Ratoša Ivica¹, Žgajnar Janez¹, Hertl Kristijana¹, Hočevnar Marko¹, Krajc Mateja¹, Bešič Nikola¹, Paulin Košir Snežna¹, Marinko Tanja¹, Klopčič Ulrika¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med

E-mail: jzgajnar@onko-i.si

Poslano / Received: 10.11.2018

Sprejeto / Accepted: 15.03.2019

doi:10.25670/oi2019-013on

KIRURGIJA RAKA DOJK

NAMEN

- Ozdravitev,
- lokalni nadzor nad boleznijo ob najmanjši možni nakazi bolnice,
- dokončna histopatološka diagnoza boleznij 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 vstavitve 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 magnetnoresonanco 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 MAS:
 - M – medialno - ena sponka,
 - A – anteriorno - dve sponki,
 - S – superiorno - tri sponke;
 - radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata;
- **z radioizotopom (ROLL)**
 - radiolog pod rentgensko, ultrazvočno ali MRI kontrolo vbrizga v netipno lezijo:
 - humani serumski albumin (velikost koloida 10 - 150 µm)

označen s približno 3,7 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini (volumen 0,04 ml), če je operacija isti dan, in 37 MBq, če je naslednji dan,

- 0,1 ml rentgenskega kontrasta za kontrolo;
- radiolog z modrim markerjem označi lego tumorja na kožo, če je lokalizacija UZ-vodena;
- mamografska in scintigrafska kontrola lege izotopa;
- če je kontrast zašel v vode ali če leži > 1 cm stran od lezije, je potrebna ponovitev lokalizacije z žico;
- kirurg odstrani z izotopom markirani del dojke s pomočjo sonde in ga označi s kovinskimi sponkami po vrstnem redu MAS;
- radiološka potrditev ustreznosti kirurškega preparata.

OHRANITVENA OPERACIJA DOJKE

- **Indikacije**
 - ugodno razmerje med velikostjo tumorja in velikostjo dojke za zadovoljiv videz po operaciji;
 - unicentrična ali multifokalna bolezen; izjemoma multicentrična bolezen, če lahko zagotovimo negativne robove in zadovoljiv estetski rezultat;
 - ni kontraindikacij za pooperativno obsevanje.
- **Tehnika**
 - rez nad tipnim tumorjem, izrez tumorja z ustreznim varnostnim plaščem zdravega tkiva
 - invazivni karcinom: mikroskopsko v zdravo;
 - neinvazivni karcinom: 2 mm sta zanesljivo dovolj v vseh okoliščinah (pri robovih večjih od 0 mm in manjših od 2 mm je potrebna individualna klinična presoja na multidisciplinarnem konziliju glede na priča kovano življenjsko dobo, prisotnost invazivnega raka, obsežnost neinvazivnega raka, ki je blizu roba, učinek reekscizije na estetski rezultat, prisotnost rezidualnih mikrokalifikacij na pooperativni mamografiji);
 - dodaten izrez tkiv glede na lego tumorja
 - ko tumor leži blizu kože, dodan izrez kože nad tumorjem,
 - ko tumor leži blizu pektoralne ovojnice, izrez pektoralne ovojnice pod tumorjem;
 - orientacija preparata
 - zgoraj – kratka ligatura,
 - medialno – dolga ligatura;
 - intraoperativna makroskopska ocena patologa glede radikalnosti resekcije.

ENOSTAVNA MASTEKTOMIJA¹

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

- **Tehnika**
 - prečni vretenasti rez kože,
 - odstranitev dojke skupaj z ovojnico velike prsne mišice,
 - zaznamovanje preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja,
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgen sko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOŽE

- **Indikacije**
 - za mastektomijo z ohranitvijo kože se odločimo, če opravimo istočasno še rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo;
 - kontraindicirana je pri vnetnem raku dojke.
- **Tehnika**
 - periareolarni rez, ki zaobjame kompleks kolobarja in bradavice;
 - dodatno lahko napravimo rez od lateralnega dela kolobarja proti pazduhi;
 - odstranitev dojke z ohranitvijo ovojnice velike prsne mišice, če je to onkološko sprejemljivo;
 - zaznamovanje preparata
 - šiv na 12. uri na robu kolobarja,
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgen sko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

MASTEKTOMIJA Z OHRANITVIJO KOLOBARJA IN BRADAVICE

- **Indikacije**
 - za mastektomijo z ohranitvijo kolobarja in bradavice se odločimo, če opravimo istočasno rekonstrukcijo dojke, sicer so indikacije enake kot za enostavno mastektomijo;
 - kontraindicirana je pri:
 - vnetnem raku dojke;
 - klinično prizadetem kompleksu kolobarja in bradavice;
 - oddaljenosti mamografsko, UZ ali MRI vidnih sprememb manj kot 1 cm od kompleksa kolobarja in bradavice;
 - krvavem izcedku iz bradavice.
- **Tehnika**
 - rez dojke glede na dogovor z rekonstruktivnim kirurgom;
 - odstranitev dojke z ohranitvijo ovojnice velike prsne mišice vsaj v spodnjem in medialnem delu, če je to onkološko sprejemljivo;
 - tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice ločeno pošljemo na histološko preiskavo;
 - zaznamovanje obeh preparatov (tkivo pod kompleksom kolobarja in bradavice in tkivo dojke)
 - šiv dojke pod kolobarjem na 12. uri in označitev preparata s še dvema ligaturama (zgoraj – kratka ligatura, medialno – dolga ligatura);
 - šiv tkiva pod kompleksom kolobarja in bradavice proti bradavici;
 - če gre za netipno lezijo, preparat pošljemo na rentgen sko slikanje, kjer netipno lezijo lokalizirajo z žico.

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

REKONSTRUKCIJA DOJKE

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

ODSTRANITEV (DISEKCIJA) PAZDUŠNIH BEZGAVK

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

Odstranitev pazdušni bezgavk lahko opustimo:

- mikrozasvek (-i) ali izolirane tumorske celice v sentinel bezgavki;
- do dva makrozasevka v sentinel bezgavki brez preraščanja

kapsule po ohranitveni operaciji dojke pri tumorjih T1 in T2, če bo celotna dojka po operaciji obsevana.

- **Indikacije po neoadjuvantni kemoterapiji:**
 - citološko ali histološko potrjen zasevek v pazdušnih bezgavkah po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji;
 - pozitivna imprint citologija, ki jo opravimo pri vseh bolnicah po neoadjuvantni kemoterapiji, ne glede na tip operacije in tipnost tumorja;
 - makrozasevek v sentinel bezgavki ne glede na tip operacije;
 - če nismo odstranili vsaj treh sentinel bezgavk;
 - pri mikrozasveku ali ITC v sentinel bezgavki se odločamo individualno na multidisciplinarnem konziliju.
- **Tehnika**
 - odstranitev pazdušnega maščevja z ohranitvijo dolgega torakalnega živca in torakodorsalnega snopa; pri klinično neprizadetih bezgavkah v prvem nivoju lahko ohranimo tudi interkostobrahialne živce;
 - obseg odstranitve pazdušnega maščevja je odvisen od prizadetosti bezgavk v drugem nivoju:
 - bezgavke v drugem nivoju niso klinično prizadete: odstranitev do medialnega roba male prsne mišice (prvi in drugi nivo pazdušnih bezgavk),
 - bezgavke v drugem nivoju so klinično prizadete: odstranitev do kostoklavikularne vezi (prvi, drugi in tretji nivo pazdušnih bezgavk).

BIOPSIJA PRVE BEZGAVKE (SENTINEL NODE)

- **Indikacije**
 - nevetnetni rak dojke s klinično neprizadetimi pazdušnimi bezgavkami;¹
 - neinvazivni rak dojke, če je indicirana ablacija dojke;
 - profilaktična mastektomija pri visoki ogroženosti za rak dojke (pri profilaktični mastektomiji je biopsija sentinel bezgavke možna, a ni nujna);
 - bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije klinično neprizadete pazdušne bezgavke in so ostale klinično neprizadete tudi po zaključeni neoadjuvantni kemoterapiji;
 - bolnice po neoadjuvantni kemoterapiji, ki so imele pred začetkom neoadjuvantne kemoterapije dokazane zasevke v pazdušnih bezgavkah, po neoadjuvantni kemoterapiji pa klinično in ultrazvočno neprizadete pazdušne bezgavke (klinično kompletni odgovor v pazduhi); v tem primeru sta potrebni dvojna metoda (radioizotop in modriilo) in biopsija vsaj treh sentinel bezgavk (nesentinel bezgavke niso nadomestilo za sentinel bezgavke; če treh sentinel bezgavk ne najdemo, naredimo disekcijo pazdušnih bezgavk).
- **Tehnika**
 - kirurg vbrizga peritumorsko (na dveh mestih) 0,2 ml nanokoloida (velikost koloida do 100 nm), označenega s približno 30 MBq ^{99m}Tc v fiziološki raztopini, če je operaciji isti dan in 74 MBq, če je operacija naslednji dan (16–20 ur pred operacijo);
 - statična limfoscintigrafija;
 - po 30. minutah;
 - kasni statični posnetki po najmanj dveh urah in označitev na gama kameri vidno radioaktivno bezgavko (ali več bezgavk) na kožo;

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

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

EKSCIZIJA NETIPLJIVEGA INVAZIVNEGA RAKA DOJK – SNOLL

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

Pri vseh ohranitvenih operacijah dojke zaradi raka (lokalizacija z žičko, ROLL, kvadrantektomija, tumorektomija, SNOLL) priporočamo vstavev 4–6 klipov na ležišče tumorja (npr. v primeru, da je tumor ležal ob prsni steni, se lahko 4 klipove postavi na medialno, lateralno, kranialno in kavalno ploskev ter 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 dojke delimo na:

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

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Učinkovitost HT je odvisna od hormonske odvisnosti tumorja, katere merilo je navzočnost hormonskih receptorjev (HR) v tumorju. Hormonsko odvisni tumorji dojke so tumorji, pri katerih je vsaj 1 % tumorskih celic pozitivnih na prisotnost estrogenskih

(ER) in/ali progesteronskih receptorjev (PR) po imunohistokemični metodi določanja.

- **Indikacije za zdravljenje s HT**
 - s HT zdravimo hormonsko odvisne tumorje;
- **Vrste hormonskega zdravljenja**
 - zavora delovanja jajčnikov
 - kirurška ablacija jajčnikov;
 - medikamentozna zavora delovanja jajčnikov z agonisti LHRH (reverzibilna kastracija)

Indikacije za LHRH-agoniste:

- adjuvantno zdravljenje: mlajše predmenopavzne bolnice, v kombinaciji z drugo HT, tamoksifenom ali zaviralcem aromataze (ZA),

- metastatski rak dojke: predmenopavzne bolnice;

- **tamoksifen**

Indikacije za zdravljenje s tamoksifenom:

- adjuvantno zdravljenje: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice;

- metastatski rak dojke: predmenopavzne in pomenopavzne bolnice;

- **zaviralec aromataze (ZA)**

Vrste ZA:

- nesteroidni: anastrozol, letrozol;

- steroidni: eksemestan.

Indikacije za zdravljenje z ZA:

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

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

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

- v monoterapiji;

- v kombinaciji s tarčnimi zdravili:

- letrozol v kombinaciji z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz (ZCDK4/6),

- eksemestan v kombinaciji z everoli musom;

- **fulvestrant**

Indikacije za zdravljenje s fulvestrantom:

- metastatski rak dojke pri pomenopavznih bolnicah

- v monoterapiji,

- v kombinaciji z ZCDK4/6;

- **progestini**

- megestrol acetat;

Indikacije za zdravljenje s progestini:

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

ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO (CITOSTATIKI)

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

• Vrste citostatikov

- antraciklini
 - doksorubicin, epirubicin, liposomalni doksorubicin;
- taksani
 - docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel;
- drugi
 - ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil, kapecitabin, vinorelbin, eribulin, cisplatin, karboplatin, gemcitabin, etopozid in drugi.

• Izbira sistemskega zdravljenja

Ovisna je od stadija bolezni, bioloških značilnosti primarnega tumorja in/ali metastaz, starosti bolnice, stanja zmogljivosti, spremljajočih bolezni, pri metastatskem raku tudi od mesta metastaz.

• Indikacije

- adjuvantno zdravljenje,
- neoadjuvantno zdravljenje,
- zdravljenje metastatskega raka dojke.

ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI

• Vrste tarčnih zdravil

• Monoklonsko protitelo trastuzumab

Indikacije: samo za zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+):

- dopolnilno zdravljenje,
- metastatski rak dojke.

Uporaba:

- v kombinaciji s taksani in drugimi nekardiotoksičnimi citostatiki;
- v kombinaciji s HT;
- v kombinaciji s pertuzumabom in taksani;
- v kombinaciji z lapatinibom;
- kot vzdrževalno zdravljenje (po zaključenem citostatiskem zdravljenju).

• Pertuzumab

Indikacije: samo v kombinaciji s trastuzumabom in taksani za zdravljenje tumorjev s prekomerno izraženim receptorjem HER2 ali pomnoženim genom za HER2 (imunohistokemično 3+ in/ali FISH+).

Uporaba:

- v neoadjuvantnem zdravljenju v kombinaciji s taksani in trastuzumabom (3–4 ciklusi) po predhodnem zdravljenju z antraciklinsko shemo (3–4 ciklusi);
- v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka (primarni razsoj ali interval več kot 1 leto od zaključka trastuzumaba).

• Trastuzumab emtanzin (TDM1)

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

Uporaba:

- v drugi in naslednjih linijah zdravljenja metastatske bolezni po napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s trastuzumabom + pertuzumabom + taksani;
- v prvi liniji zdravljenja metastatskega raka, če je interval brez bolezni manj kot 1 leto od zaključka trastuzumaba.

• Mala molekula lapatinib

Indikacije:

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

Uporaba:

- v kombinaciji s kapecitabinom,
- v kombinaciji s HT,
- v kombinaciji s trastuzumabom.

• Zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (ZCDK4/6)

Indikacije:

- metastatski rak dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

Uporaba:

- v kombinaciji z nesteroidnim ZA v prvi liniji zdravljenja metastatske bolezni (primarni razsoj, razsoj ob ali po zdravljenju s tamoksifinom v dopolnilnem zdravljenju, po zdravljenju z ZA, če je prosti interval bolezni več kot eno leto);
- v kombinaciji s fulvestrantom v drugi ali nadaljnjih linijah metastatske bolezni.

• Zaviralec m-TOR (everolimus)

Indikacije:

- metastatski rak dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

Uporaba:

- v kombinaciji z eksemestanom v drugi ali višjih linijah zdravljenja metastatske bolezni, po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi ZA.

ALGORITMI SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA DOJK

Sistemsko zdravljenje uporabljamo kot:

- dopolnilno (adjuvantno) zdravljenje,
- predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje,
- zdravljenje metastatskega raka dojke.

DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

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

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

PODTIPI RAKA DOJK

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

TROJNO NEGATIVEN

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

HR- HER2+

- KT in trastuzumab pri vseh, razen pri duktalnih, T1aNO
 - KT naj vsebuje antracikline in taksane; možen, vendar ne prednostni izbor je kombinacija brez antraciklinov TCH (docetaksel + karboplatin + trastuzumab);
 - Pri pT1b,c N0 zadostuje paklitaksel tedensko x 12;
 - Pri stadiju II in III se priporoča izvedba KT pred operacijo (neoadjuvatna KT).
- Trastuzumab
 - v obliki infuzij ali subkutanih aplikacij na 3 tedne;
 - trajanje: 1 leto.

HR+ HER2+

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

LUMINALNI A IN/ALI MAJHEN OBSEG BOLEZNI (PT1A, PT1B, N0)

- Samo HT (pri tumorjih pT1aNO je odločitev o zdravljenju s HT individualna)
 - Predmenopavzne: tamoksifen 5 let;
 - Pomenopavzne: tamoksifen ali ZA 15 let.

INTERMEDIARNI IN/ALI SREDNJI OBSEG BOLEZNI (PT1C, PT2, NO ALI PN1 (1-3))

- HT, pred tem pri večini KT
 - Predmenopavzne:
 - Tamoksifen ± MOS ali ZA + MOS pri N0 in intermediarnih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis);
 - KT in nato ZA + MOS ali tamoksifen ± MOS pri N+ in intermediarnem/slabih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis); podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke.
 - Pomenopavzne:
 - ZA pri N0 in intermediarnih značilnosti (gradus, proliferacija, genski podpis) ± bisfosfonati;
 - KT in ZA1 pri N+ in intermediarnem/slabih značilnostih (gradus, proliferacija, genski podpis) ± bisfosfonati;² podaljšanje HT na 10 ali 15 let glede na neželene učinke.

LUMINALNI B IN/ALI VELIK OBSEG BOLEZNI (PT3 ALI N2-3)

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

PREDOPERATIVNA (NEOADJUVANTNA) SISTEMSKA TERAPIJA**NEOADJUVANTNA KT**

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

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

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

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

Neoadjuvantna HT

- **Indikacije**
 - pri starejših bolnicah s hormonsko odvisnim rakom in/ali kontraindikacijami za KT.
- **Diagnostični postopek**
 - enak kot pri neoadjuvantni KT.
- **Trajanje zdravljenja**
 - 5–8 mesecev ali do najboljšega odgovora.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI

Namen sistemskega zdravljenja metastatske bolezni je zmanjšati simptome bolezni, izboljšati kakovost življenja in podaljšati preživetje.

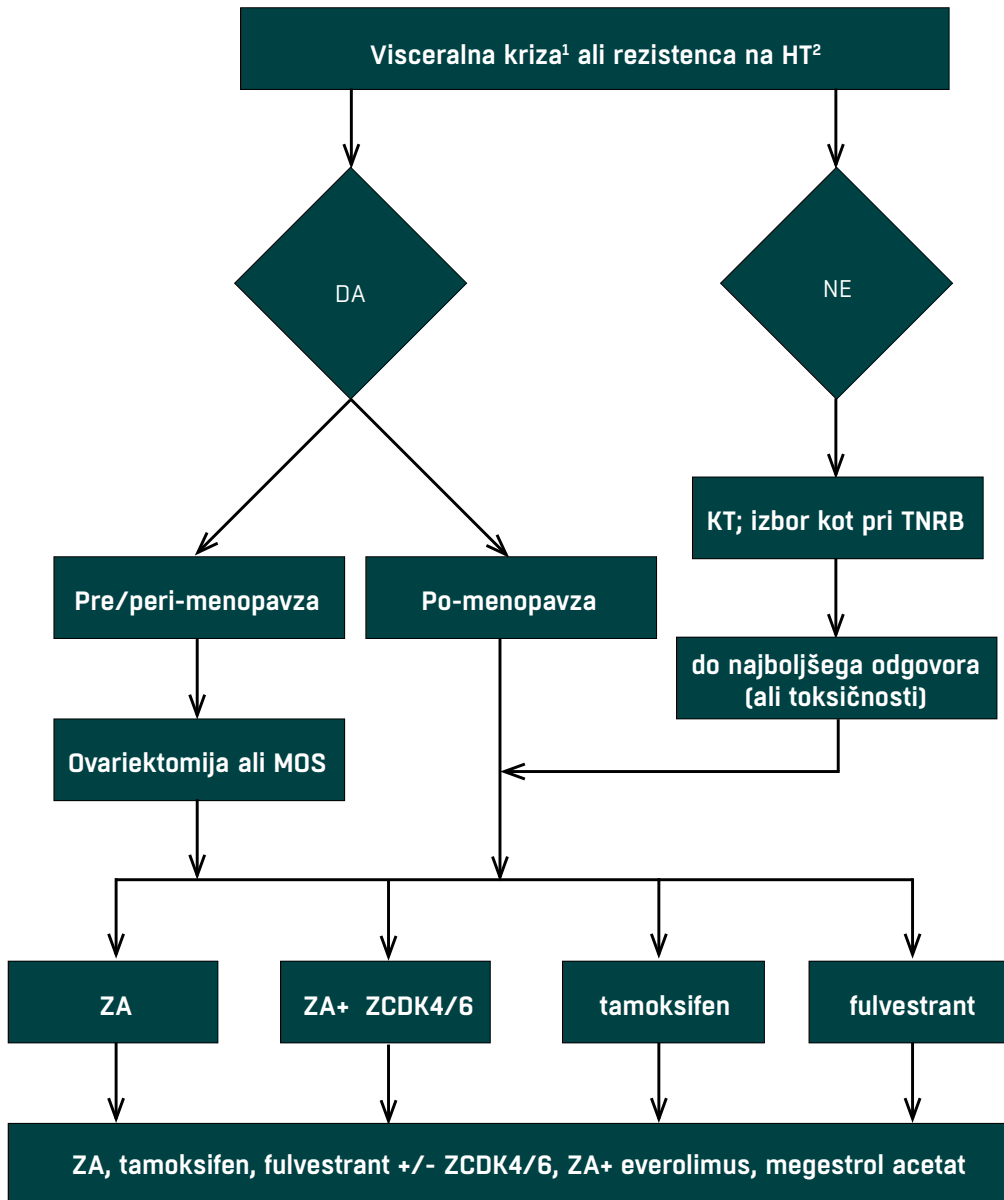
Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja je priporočljivo določiti ER, PR in HER2 v metastazah, če so te dostopne biopsiji.

IZBIRA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

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

- **Indikacije za citostatsko zdravljenje**
 - hormonsko neodvisen tumor;
 - hormonsko odvisen tumor, če gre za obsežne hitro napredujoče visceralne zasevke ali po izčrpanosti HT.
- **Indikacije za hormonsko zdravljenje**
 - hormonsko odvisen tumor, ne glede na mesto metastatske prizadetosti, razen hitro napredujoči visceralni zasevki.
- **Indikacije za tarčno zdravljenje s trastuzumabom ± pertuzumabom, lapatinibom, trastuzumab emtanzinom (TDMI)**
 - pozitiven tumor HER2.
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6 (samo v kombinaciji z nesteroidnim ZA ali fulvestrantom)**
 - pozitivni HR.
- **Indikacija za tarčno zdravljenje z zaviralcem m-TOR everolimusom (v kombinaciji z eksemestanom)**
 - pozitivni HR; po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi ZA.

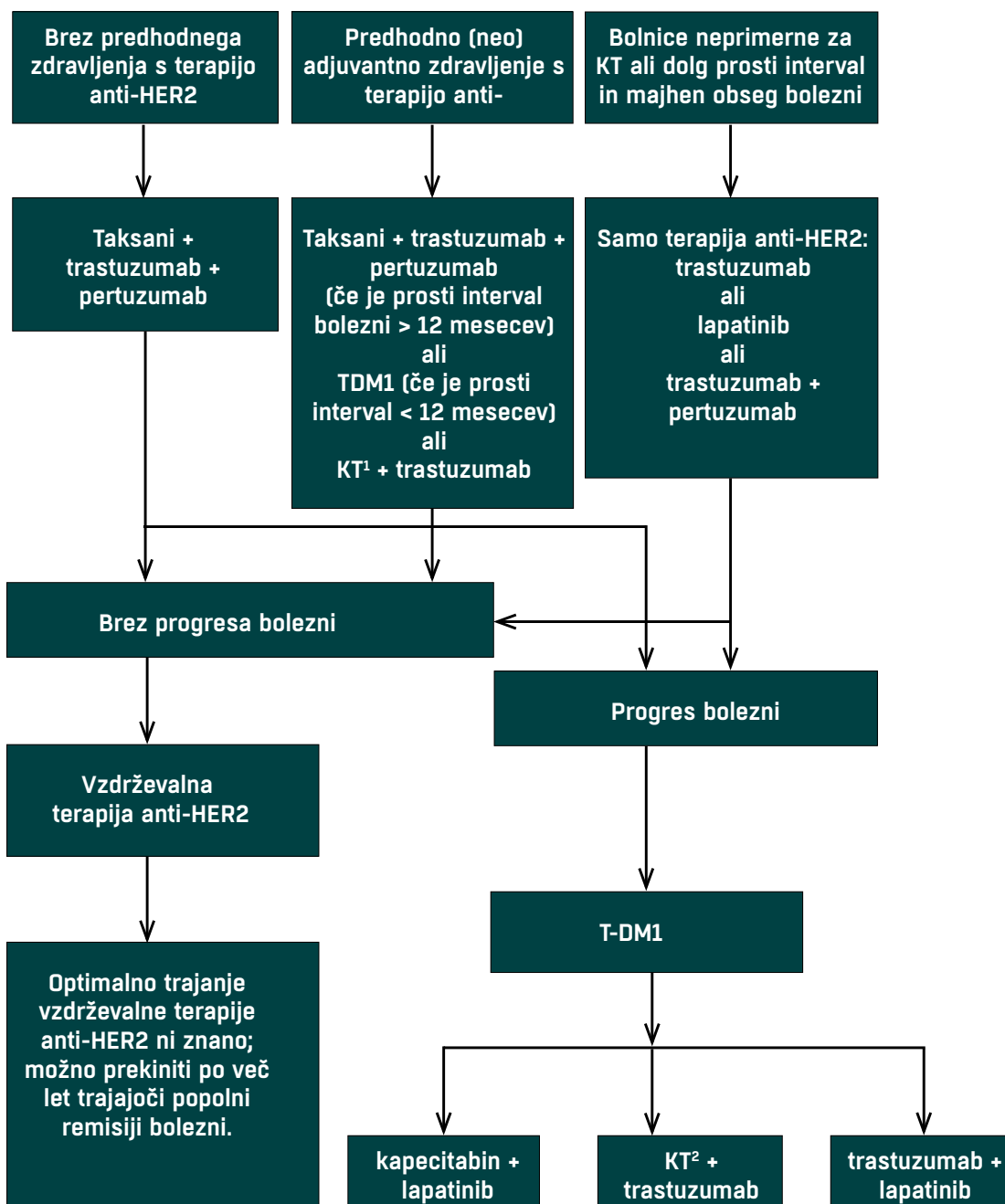
ZDRAVLJENJE HR+/HER2- METASTATSKEGA RAKA DOJK



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

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

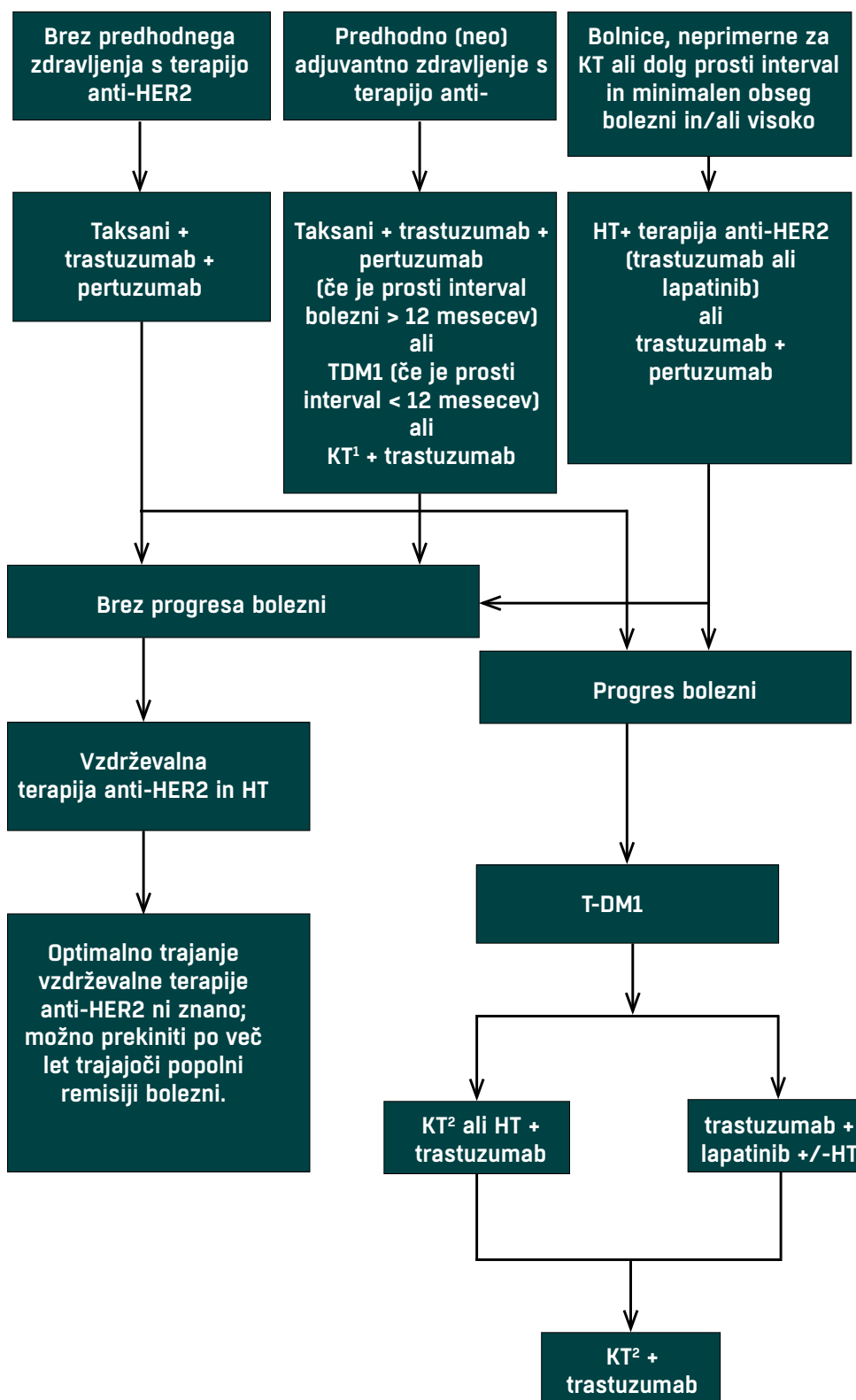
ZDRAVLJENJE HER2+/HR- METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ Nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboplatin).

² Nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena.

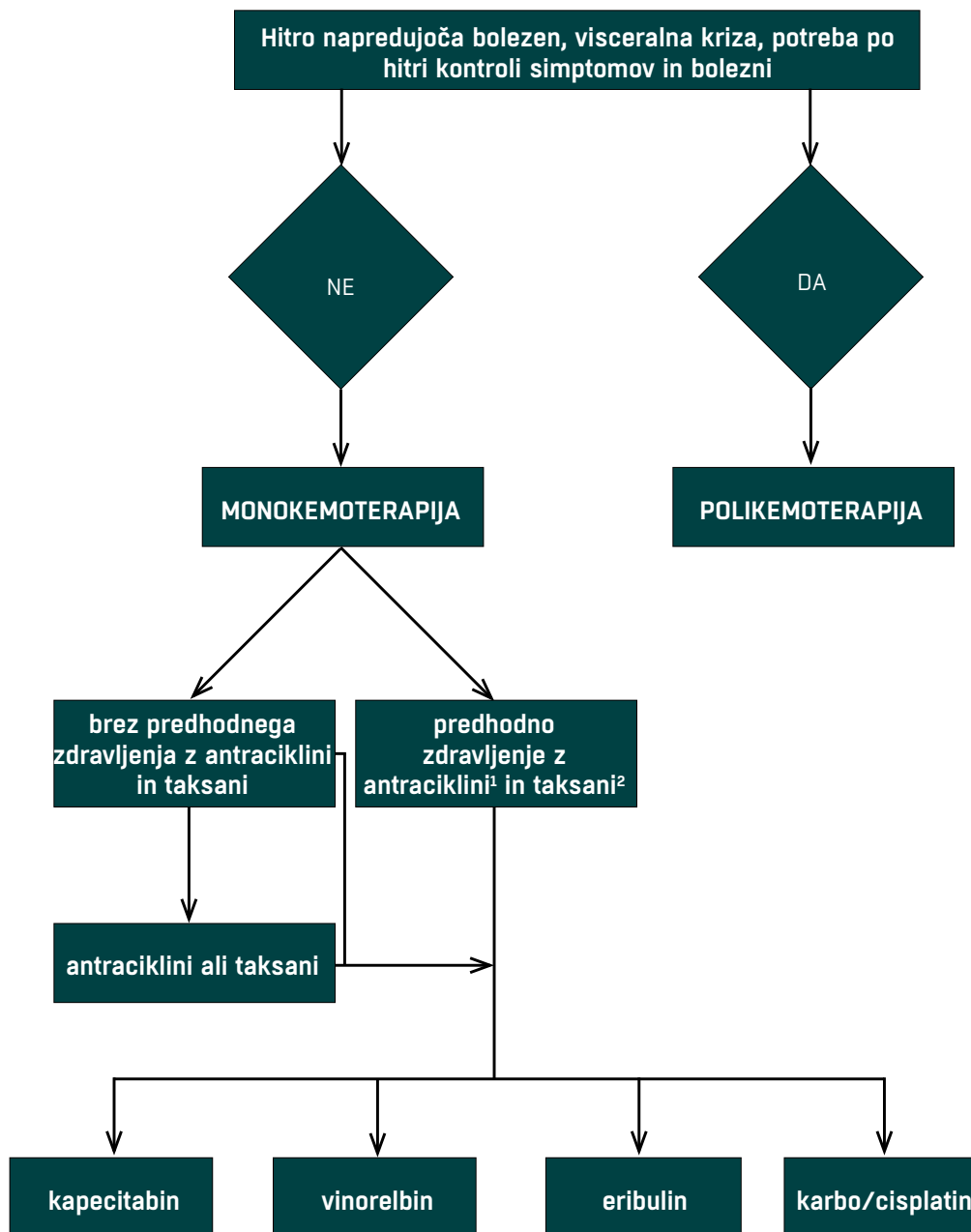
ZDRAVLJENJE HER2+/HR+ METASTATSKEGA RAKA DOJK



¹ Nekardiotoksična KT (taksani, vinorelbin, paklitaksel/karboplatin).

² Nekardiotoksična KT, ki predhodno še ni bila uporabljena.

ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA METASTATSKEGA RAKA DOJK (TNRB)



¹ Z antraciklini lahko zdravimo do maksimalnega skupnega odmerka.

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

**PODPORNO ZDRAVLJENJE ZASEVKOV V KOSTEH:
BISFOSFONATI IN DENOSUMAB**

- **Indikacije**
 - pretežno osteolitične metastaze v kosteh in/ali hiperkalcemija.
- **Način uporabe**
 - ob KT ali HT.
- **Vrsta**
 - denosumab podkožno na 4 tedne;¹
 - parenteralno aminobisfosfonat (zoledronska kislina, pamiodronat, ibandronat) na 3–4 tedne;
 - intervale med aplikacijami zoledronske kisline lahko podaljšamo na 3 mesece;
 - bisfosfonat vsakodnevno v obliki tablet (klodronat, ibandronat) izjemoma, pri zelo izbranih bolnicah, kjer gre za počasno rast tumorja, majhen obseg metastaz, dobro splošno stanje zmogljivosti in so brez hiperkalcemije.

TRAJANJE POSAMEZNEGA REDA SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

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

SOČASNA ZDRAVILA MED SISTEMSKIM ZDRAVLJENJEM RAKA

- med zdravljenjem s tamoksifenom odsvetujemo zdravljenje z močnimi zaviralci CYP2D6 (paroksetin, fluoksetin, bupropion, duloksetin, tiklopidin, terbinafin, cinakalcet);
- med zdravljenjem z lapatinibom odsvetujemo učinkovine, ki so ali močni zaviralci (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, posakonazol, nefazodon) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka) encima CYP3A4;
- med zdravljenjem z ZCDK4/6 se je treba izogniti uporabi močnih zaviralcev (klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka), ali močnih induktorjev (karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke) CYP3A;
- med zdravljenjem z ZA je potrebno sočasno jemanje vitamina D;
- med podporno terapijo kostnih metastaz je potrebno sočasno jemanje kalcija in vitamina D.

OBSEVANJE RAKA DOJK**Namen**

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

SLEDENJE BOLNIC Z METASTATSKIM RAKOM DOJKTabela 1: Priporočen način sledenja bolnic z metastatskim rakom:²

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

¹ Ni indiciran za zdravljenje hiperkalcemije.² Pri bolnikih, ki imajo dolgo trajajočo remisijo, se intervali med pregledi in preiskavami lahko podaljšajo.

NEINVAZIVNI RAK

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

INVAZIVNI RAK, STADIJA I IN II**Po ohranitveni operaciji dojke**

- **Indikacije**
 - Praviloma obsevamo vse bolnice. Obsevanje lahko opustimo pri bolnicah starejših od 70 let, če je varnostni rob dovolj širok, tumor manjši od 2 cm, malignostna stopnja I do II, tumor hormonsko odvisen.
- **Obsevano področje**
 - **Cela dojka +/- dodatno obsevanje ležišča tumorja** glede na starost bolnice, malignostno stopnjo, prisotnost LVI in širino varnostnega roba.
 - Pri skrbno izbranih bolnicah z nizkim tveganjem za ponovitev se lahko odločimo za delno obsevanje dojke.
 - Področje regionalnih bezgavk:
 - Periklavikularne bezgavke obsevamo:
 - pri bolnicah z več kot 3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami po odstranitvi pazdušnih bezgavk;
 - pri bolnicah z 1 do 3 prizadetimi pazdušnimi bezgavkami in večjim tveganjem za lokoregionalni recidiv (mlade bolnice, prisotna LVI, slabo diferencirani tumorji, negativni HR).
 - Pazduho obsevamo:
 - po opuščeni disekciji pazdušnih bezgavk in klinično prizadetih pazdušnih bezgavkah;
 - pri rezidualni bolezni po disekciji pazduhe;
 - pri 1–2 pozitivnih varovalnih bezgavkah po ohranitveni operaciji dojke, če ni bila narejena disekcija pazdušnih bezgavk.
 - Parasternalne bezgavke obsevamo:
 - pri histološko potrjenih zasevkih v parasternalnih bezgavkah;
 - pri pN+ in tumorju v notranjih in centralnem kvadrantu ob večjem tveganju za lokoregionalni recidiv (mlade bolnice, prisotna LVI, visoka malignostna stopnja, negativni HR).
- **Interval med operacijo, dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem**
 - **pri bolnicah brez dopolnilne KT**
 - 4–8 tednov po operaciji;
 - **dopolnilna KT z antraciklini ali taksani**
 - praviloma 3 tedne po končani KT (največ 6 mesecev po operaciji);
 - **dopolnilna KT po shemi CMF**
 - po končani KT ali 16 tednov po operaciji.

Po mastektomiji

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

OBSEVANJE PO REKONSTRUKCIJI DOJKE Z REŽNjem ALI S SILIKONSKO PROTEZO

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

OBSEVANJE PO NEOADJUVANTNI KT ALI HT

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

LOKALNI RECIDIV

- **Indikacije za obsevanje so:**
 - radikalno odstranjen recidiv po mastektomiji ali ohranitveni operaciji, če bolnica ni bila predhodno obsevana;
 - kirurško neradikalno odstranjen recidiv;
 - inoperabilen recidiv.
- **Obsevano področje**
 - odvisno od obsega lokalnega recidiva, upoštevamo tudi morebitno že prejeto dozo in obsevalno polje pri predhodnem zdravljenju.

METASTATSKI RAK DOJK

Obsevamo s paliativnim namenom.

- **Najpogostejše indikacije so:**
 - kostne metastaze - zaradi bolečine, kompresije hrbtenjače, grozeče patološke frakture - tudi pooperativno;
 - metastaze v možganih ali meningah - tudi pooperativno;
 - metastaze v mehkih tkivih - krvavitve, bolečine;
 - metastaze (običajno v bezgavkah), ki povzročajo kompresijo živčnih plečev, dihalnih poti, velikih žil, sečevodov in žolčevoda.

- **Obsevano področje**
 - odvisno od lokalizacije metastaze.
- Paliativno obsevanje mora biti časovno usklajeno s sistemskim zdravljenjem.

NEINVAZIVNI RAK DOJK

DUKTALNI KARCINOM IN SITU (DCIS)

DCIS je prekanceroza.

- **Diagnostika**
 - anamneza in klinični status;
 - obojestranska mamografija;
 - RTG ali UZ vodena debeloigelna biopsija.
- **Zdravljenje**
 - ohranitvena operacija dojke po predhodni lokalizaciji z radioizotopom ali žico ± obsevanje;¹
 - mastektomija ± biopsija prve bezgavke ± rekonstrukcija dojke;
 - po končanem lokalnem zdravljenju razmislek o uvedbi tamoksifena (pre- in pomenopavzne bolnice) ali zaviralca aromataze (pomenopavzne bolnice) za 5 let.²

LOBULARNI KARCINOM IN SITU (LCIS)

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

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

- bilateralna mastektomija s takojšnjo rekonstrukcijo;³
- kemoprevencija s tamoksifenom; če je tamoksifen kontraindiciran lahko razmislimo o kemoprevenciji z eksemestanom ali anastrozalom (samo pri postmenopavzalnih ženskah).⁴

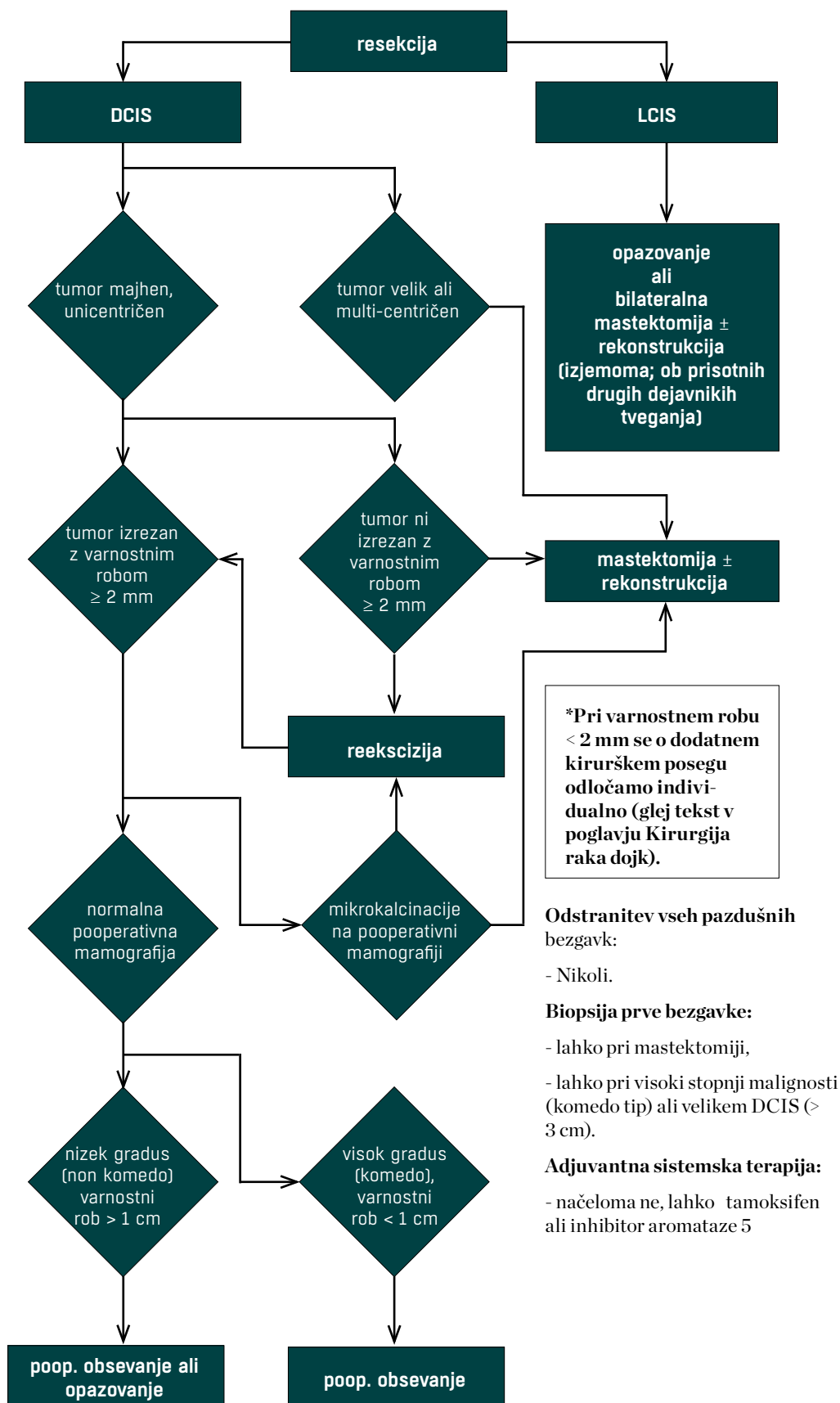
¹ Obsevanje po ohranitveni operaciji dojke zmanjša verjetnost lokalnega recidiva za okrog 50 %. Načelno obsevamo vse bolnice po ohranitveni operaciji dojke. Obsevanje lahko opustimo, če je tumor manjši od 1 cm in varnostni rob enak ali večji od 1 cm. Pri odločitvi upoštevamo tudi značilnosti tumorja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

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

³ 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.

⁴ Kemoprevencija zmanjša možnost za pojav invazivnega raka za okrog 50 %.

ALGORITEM ZDRAVLJENJA NEINVAZIVNEGA RAKA DOJK



*Pri varnostnem robu < 2 mm se o dodatnem kirurškem posegu odločamo individualno (glej tekst v poglavju Kirurgija raka dojk).

Odstranitev vseh pazdušnih bezgavk:

- Nikoli.

Biopsija prve bezgavke:

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

Adjuvantna sistemska terapija:

- načeloma ne, lahko tamoksifen ali inhibitor aromataze 5

NADZOR BOLNIC Z RAKOM DOJK

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

- **V nadzoru na OI ostanejo bolnice:**
 - bolnice na citostatskem, anti-HER2 ali hormonskem zdravljenju;
 - bolnice z metastatsko boleznijo;
 - bolnice z visoko ogroženostjo za ponovitev bolezni;
 - bolnice z dokazanimi mutacijami BRCA1, BRCA 2;
 - bolnice zbolele pred 30 letom starosti.
- **Za nadzor v ambulantah za boleznijo dojke (izven OI) so primerne bolnice, ki ustrezajo naslednjim kriterijem:**
 - bolnice z neinvazivnim rakom (DCIS, LCIS) po 1 letu od začetka zdravljenja;
 - o bolnice brez hormonskega zdravljenja po 5 letih od začetka zdravljenja;
 - bolnice po končanem dopolnilnem hormonskem zdravljenju.

LITERATURA

1. Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A, uredniki. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke. Ljubljana: Kancerološko združenje SZD in Onkološki inštitut.

PRIPOROČILO ZA NADZOR NAD BOLNICAMI, ZDRAVLJENIMI ZARADI RAKA DOJK STADIJEV I IN II

MESECI	0 ¹	6	12	18	24	30	36	letno
Klinični pregled	X	X	X	X	X	X	X	letno
Mamografija	X		X		X		X	letno
Laboratorijske preiskave²	X	... ob klinično sumljivih simptomih in znakih						
RTG p.c.	X	... ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih						
Scintigrafija skeleta³	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih							
UZ jeter³	ob klinično sumljivih simptomih in znakih in/ali patoloških laboratorijskih izvidih							

¹ Začetek zdravljenja.

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

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