

Prognostički čimbenici raka dojke. Odnos histološkog gradusa i veličine tumora s nalazom u aksilarnim limfnim čvorovima.

Grgić, Vlatka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:160108>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Vlatka Grgić

**PROGNOSTIČKI ČIMBENICI RAKA
DOJKE. ODNOS HISTOLOŠKOG
GRADUSA I VELIČINE TUMORA S
NALAZOM U AKSILARNIM LIMFNIM
ČVOROVIMA.**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Vlatka Grgić

**PROGNOSTIČKI ČIMBENICI RAKA
DOJKE. ODNOS HISTOLOŠKOG
GRADUSA I VELIČINE TUMORA S
NALAZOM U AKSILARNIM LIMFNIM
ČVOROVIMA.**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu, KBC-a Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: prof. dr. sc. Milanka Mrčela, specijalist patologije

Rad ima 24 lista i 13 tablica.

Predgovor

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Milanki Mrčela, na nesebičnome trudu, strpljenju, stručnom vodstvu i vremenu izdvojenome tijekom izrade diplomskog rada.

Također, veliko hvala i dr. Jakovu Miliću i dr. Ivani Božić na pomoći pri statističkoj obradi podataka analiziranih u ovome radu.

Naposlijetku, neizmjernu zahvalnost dugujem svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj ljubavi, razumijevanju i potpori. Nije im uvijek bilo lako, ali bez njih ne bih postigla sve što jesam. Hvala i svim kolegama koji su proteklih šest godina učinili posebnim dijelom moga života.

Gratias Tibi ago, Domine

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiologija.....	1
1.3. Klinička slika.....	1
1.4. Patologija.....	2
1.5. Dijagnostika i određivanje stadija bolesti	2
1.6. Prognostički i prediktivni čimbenici	4
1.7. Terapija	5
2. Cilj	7
3. Ispitanici i metode	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode	8
4. Rezultati	10
5. Rasprava	16
6. Zaključak	18
7. Sažetak	19
8. Summary.....	20
9. Literatura.....	21
10. Životopis.....	24

1. Uvod

1.1. Epidemiologija

Rak dojke najčešća je zloćudna novotvorina kod žena. U zapadnome svijetu žene imaju visok rizik obolijevanja, dok žene u Africi i Aziji imaju nizak rizik obolijevanja (1). Osim zemljopisnih razlika, primijećene su i razlike u učestalosti s obzirom na ekonomsku razvijenost. Incidencija raka dojke u razvijenim zemljama iznosi 60 do 100 na 100 000 žena, a u slabije razvijenim zemljama incidencija se kreće između 20 i 60 na 100 000 žena (2). Rak dojke u razvijenim je zemljama odgovoran za oko četvrtinu novootkrivenih malignih bolesti kod žena (3). Procjenjuje se da će svaka deseta žena tijekom svoga života oboliti od raka dojke. U Hrvatskoj je rak dojke najčešći uzrok smrti žena zbog raka (1). Godišnje se u Hrvatskoj dijagnosticira oko 2 500 novih slučajeva, a oko 800 žena umre, iz čega možemo zaključiti da je rak dojke jedan od najvećih javnozdravstvenih problema (2).

1.2. Etiologija

Brojni su rizični čimbenici odgovorni za nastanak raka dojke. Iako se rak dojke može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, rijetko se pojavljuje prije 25. godine (4). Njegova učestalost značajnije raste oko 40-ih godina, a najčešće se dijagnosticira oko i nakon menopauze (2, 4, 5). Poznato je da se vjerojatnost nastanka raka dojke povećava s duljinom izloženosti djelovanju estrogena (6). Veća izloženost estrogenima zajednička je patofiziološka podloga rizičnim čimbenicima kao što su rana menarha i kasna menopauza, nuliparitet, starija životna dob pri prvom porođaju, hormonska nadomjesna terapija i pretilost (2, 4, 7). Važan je čimbenik i genetička predispozicija unutar nekih obitelji koja povećava relativni rizik nastanka raka dojke i do osam puta (2). Najčešći geni čije se mutacije dovode u vezu s obiteljskim tumorima dojke jesu BRCA 1 i BRCA 2, a novija istraživanja upućuju da važnu ulogu imaju i mutacije mnogih drugih gena (8). Kod genski predisponiranih osoba, rak dojke obično se javlja u mlađoj životnoj dobi te često zahvaća obje dojke. Prethodne lezije dojki, kao što je primjerice atipična hiperplazija, također predstavljaju rizični čimbenik. Rizik nastanka raka dojke povećan je i kod osoba koje su bile izložene ionizirajućem zračenju, posebice ako je zračenje provedeno u mlađoj životnoj dobi (4, 9).

1.3. Klinička slika

Oko 50 % tumora dojke smješteno je u gornjem vanjskom kvadrantu dojke, u preostalim kvadrantima dojke smješteno je po 10 %, a u središnjem dijelu dojke oko 20 % tumora (4). Rak

dojke najčešće se očituje kao bezbolan čvor. Ostali klinički znakovi koji se mogu javiti jesu iscjedak iz dojke, upala u području tumora, promjene na bradavicama te uvlačenje kože. Ako su tumorom zahvaćeni i limfni čvorovi, oni se katkada mogu vidjeti i palpirati u području aksile i supraklavikularne regije (2).

1.4. Patologija

Rak dojke zloćudna je novotvorina dojke. Epitelne zloćudne novotvorine, odnosno karcinomi, mnogo su češće od stromalnih. Stoga će u daljnjem tekstu biti opisani samo karcinomi. S obzirom na invaziju bazalne membrane, razlikujemo neinvazivne karcinome, koje nazivamo još *in situ* karcinomima, i invazivne karcinome. Budući da su provednim istraživanjem obuhvaćeni samo invazivni karcinomi, o njima ćemo reći nešto više.

Invazivne karcinome dojke, prema tome nastaju li iz epitela kanalića ili lobula, dijelimo u duktalne i lobularne invazivne karcinome. Duktalni karcinomi čine oko 80 % svih invazivnih karcinoma dojke, dok lobularni čine tek oko 10 %. Preostalih 10 % čine posebni oblici karcinoma dojke među koje ubrajamo tubularni, medularni, papilarni te mucinozni karcinom dojke i Pagetovu bolest dojke (4).

Duktalni invazivni karcinom dojke najčešći je histološki tip invazivnog karcinoma dojke. Nazivamo ga još i duktalnim invazivnim karcinomom bez posebne oznake (engl. *not otherwise specified*, NOS). Budući da izaziva reakciju umnažanja okolnoga vezivnoga tkiva, očituje se kao čvrsta kvržica koju se može otkriti palpacijom. Često se nađe intravaskularna i perineuralna invazija te zahvaćanje limfnih čvorova (4).

Lobularni je invazivni karcinom nepravilna oblika te često makroskopski nalikuje na duktalni invazivni karcinom. Sklon je obostranom pojavljivanju, a nerijetko i multifokalnome pojavljivanju u istoj dojci. Ako nije moguće odrediti radi li se o duktalnom ili lobularnom invazivnom karcinomu, takvi se se tumori označuju kao miješani karcinomi (4).

Tubularni, medularni, mucinozni i papilarni karcinomi rjeđe se javljaju. Dobro su ograničeni i imaju povoljniju prognozu od invazivnog dukalnog i lobularnog karcinoma.

1.5. Dijagnostika i određivanje stadija bolesti

Postavljanje dijagnoze započinje anamnezom kojom ispituje postojanje izloženosti rizičnim čimbenicima te vrstu i trajanje simptoma. Zatim se pristupa pregledu dojki i limfnih čvorova aksile i supraklavikularne regije (2). Mamografija je radiološka pretraga koja koristi ionizirajuće zračenje, a primjenjuje se za procjenu lezija kod simptomatskih bolesnica i za

probir kod asimptomatskih žena. Standardno se izvodi kraniokaudalna i kosa mediolateralna snimka. Mamografija vrlo točno prikazuje tumore kod involutivnih dojki u kojima prevladava masno tkivo, a žljezdani je parenhim atrofičan. Vrlo je osjetljiva dijagnostička metoda pri otkrivanju mikrokalifikacija koje se nalaze u 30 do 40 % svih invazivnih karcinoma dojke (10). Cilj je mamografije kao metode probira otkrivanje karcinoma dojke u ranim fazama razvoja jer se na taj način smrtnost smanjuje za 30 %. Preporuča se da svaka žena napravi prvi mamografski pregled u 40-oj godini, a nakon toga svake dvije do tri godine ili češće, ovisno o nalazu i obiteljskoj anamnezi. Žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom trebale bi započeti s probirom deset godina ranije od dobi u kojoj je njihovoj rođakinji dijagnosticiran rak dojke (2, 10). Ultrazvučni pregled dojki također se često primjenjuje u dijagnostici raka dojke. On je manje specifičan i osjetljiv od mamografije, ali je pogodniji za pregled mlađih žena i trudnica kod kojih je žljezdani parenhim dojki obilan (2, 10). U dijagnostici raka dojke može se primjeniti i magnetna rezonancija dojke (10). Nakon što je palpacijski, mamografski ili ultrazvučno utvrđena sumnja na rak dojke, dijagnozu je potrebno potvrditi patohistološki (2).

Na temelju veličine tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova te postojanja metastaza, tumor se klasificira prema TNM- klasifikaciji (Tablica 1.) te se definira stadij bolesti (Tablica 2.) (2).

Tablica 1. TNM-klasifikacija raka dojke

Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	tumor do 2 cm u promjeru
T2	tumor od 2 do 5 cm
T3	tumor veći od 5 cm
T4	tumor koji zahvaća kožu ili prsni koš
N0	bez zahvaćanja limfnih čvorova
N1	tumorom zahvaćena 1 – 3 limfna čvora u aksili
N2	tumorom zahvaćeno 4 – 9 limfnih čvorova u aksili
N3	tumorom zahvaćeno 10 i više limfnih čvorova u aksili
M0	bez udaljenih presadnica
M1	udaljene presadnice

Tablica 2. Stadiji raka dojke

Stadij 0	Tis N0 M0
Stadij I	T1 N0 M0
Stadij II A	T0 – T2 N0 – N2 M0
Stadij II B	T2N1M0, T3N0M0
Stadij III	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Stadij IV	bilo koji T, bilo koji N, M1

1.6. Prognošički i prediktivni čimbenici

Prognošički čimbenici imaju važnu ulogu u ocjeni prognoze i liječenju bolesnica s invazivnim karcinomom dojke. Najznačajniji su tradicionalni prognošički čimbenici oni morfološki, a obuhvaćaju zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, veličinu tumora, histološki tip tumora, histološki gradus, vaskularnu invaziju i tumorsku prognozu. S ciljem određivanja tradicionalnih morfoloških prognošičkih čimbenika, važno je kvalitetno pripremiti uzorke tkiva, ali i imati dovoljnu količinu mikroskopskih preparata na kojima će se provesti analiza tih čimbenika (4).

Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (pozitivnost limfnih čvorova) utvrđuje se mikroskopskim nalazom tumorskih stanica unutar limfnoga čvora. Istraživanja su pokazala da bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima imaju kraće preživljenje od onih kod kojih limfni čvorovi nisu zahvaćeni tumorskim tkivom (11, 12, 13). Desetogodišnje preživljenje bolesnica sa zahvaćenim limfnim čvorovima iznosi 25 do 30 %, dok kod onih bez zahvaćanja limfnih čvorova iznosi oko 75 % (4). Važno je naglasiti da prognoza ovisi i o broju pozitivnih limfnih čvorova (11, 12, 13).

Prognošička vrijednost veličine tumora temelji se na podacima istraživanja koji pokazuju da su veći tumori povezani s lošijom prognozom, odnosno, kraćim preživljenjem (2, 4, 11, 12, 13).

Histološki tip tumora također ima važnu ulogu u prognozi. Poznato je da bolesnice s tubularnim, mucinoznim, medularnim, lobularnim i papilarnim karcinomima duže preživljavaju od onih bolesnica kojima je dijagnosticiran duktalni invazivni karcinom bez posebne oznake (NOS) (4, 11).

Prema stupnju diferencijacije tumorskih stanica tumore dijelimo u tri gradusa: gradus I čine dobro diferencirani tumori, gradus II srednje diferencirani tumori, a gradus III slabo diferencirani tumori. Ta podjela temelji se na strukturnim značajkama tumora među kojima

promatramo način rasta tumora, nuklearni gradus i broj mitoza. Najpoznatije su sheme za određivanje diferenciranosti tumora Scarff-Bloom-Richardsonova shema i Nottinghamska shema prema Elstonu i Ellisu. Niži gradus tumora (bolja diferenciranost) povezan je s povoljnijom prognozom, a tumori višega gradusa (slabije diferencirani) imaju lošiju prognozu (13).

Vaskularna invazija upitne je prognostičke vrijednosti. Dio istraživanja upućuje da vaskularna invazija utječe na preživljenje, dok druga istraživanja upućuju na povezanost vaskularne invazije i pojave lokalnog recidiva bolesti te kraćeg preživljenja (4).

Tumorska nekroza nađe se pri mikroskopskom pregledu kod gotovo polovice slučajeva karcinoma dojke. Većina istraživanja pokazuje da nalaz nekroze u tumoru ima lošu prognozu.

Prediktivni čimbenici procjenjuju vjerojatnost odgovora tumora na određenu vrstu terapije. Najvažniji su prediktivni čimbenici raka dojke status hormonskih receptora te status HER2/*neu* receptora.

Hormonski receptori za estrogen i progesteron nalaze se u staničnoj jezgri. Te receptore svrstavamo u obitelji proteina koji kontroliraju transkripciju ostalih staničnih gena od koji neki sudjeluju u nadzoru staničnoga rasta. Postoje značajne razlike u odgovoru na hormonsku terapiju između tumora s različitim statusom hormonskih receptora (11). Tumori s pozitivnim hormonskim receptorima kod 80 % bolesnica odgovaraju na hormonsku terapiju, a odgovor na terapiju oboljelih od tumora s negativnim hormonskim receptorima pokazuje samo 10 % bolesnica (4).

HER2/*neu* receptor je transmembranski protein koji sudjeluje u kontroli staničnoga rasta. Amplifikacija gena za HER2/*neu* receptor u tumoru može se otkriti imunohistokemijski ili molekularnim metodama. Postojanje amplifikacije HER2/*neu* povezano je s lošijom prognozom (13). Ipak, kod takvih se tumora pokazala korisnom primjena lijeka trastuzumaba (11). Trastuzumab je monoklonsko protutijelo koje ciljano djeluje na tumorske stanice, a pri tome šteti normalne stanice (4).

1.7. Terapija

Ako se radi o lokalnom, primarno operabilnom raku dojke, kirurškim će se zahvatom ukloniti primarni tumor i moguće metastaze u limfnim čvorovima aksile. Tip kirurškog zahvata ovisi o prognostičkim čimbenicima. Jednostavnom mastektomijom uklanja se žljezdano tkivo dojke, koža i bradavica iznad prsnoga mišića. Modificirana radikalna mastektomija, uz uklanjanje dojke kao kod jednostavne mastektomije, obuhvaća i odstranjenje limfnih čvorova iz pazušne jame iz triju razina. Može se primijeniti i poštena operacija u vidu kvadrantektomije

kojom se odstranjuje kvadrant ili dio dojke oko tumora i limfni čvorovi iz pazušne jame. Nakon poštenih operacijskih zahvata, indicirana je radioterapija. Ako se planira raditi primarna rekonstrukcija dojke, može se izvesti mastektomija s poštedom kože kojom se odstranjuje žljezdano tkivo dojke uz očuvanje kože i bradavice (14). Kako bi se napravio što bolji probir bolesnica za disekciju aksilarnih limfnih čvorova, prijeoperacijski se označi limfni čvor „stražar“ (prvi drenirajući limfni čvor u aksili) koji se tijekom operacije ukloni i pošalje patologu na histološku analizu. Ako je čvor „stražar“ zahvaćen tumorom, napravi se disekcija limfnih čvorova aksile, a ako nije, aksilarni se limfni čvorovi ne uklanjaju (2).

Adjuvantna radioterapija je radioterapija koja se primijenjuje nakon primarnog zbrinjavanja tumora s ciljem sprječavanja ponovne pojave tumora u operiranoj dojci ili regionalnoj limfnoj drenaži. Indicirana je nakon svih poštenih zahvata i kod svih bolesnica s pozitivnim čvorovima aksile. Na taj se način smanjuje učestalost lokalnog recidiva raka dojke za oko 30 % te se povećava vjerojatnost izlječenja za 5 – 7 % (2).

Adjuvantna hormonska terapija primijenjuje se kod bolesnica s rakom dojke s pozitivnim nalazom hormonskih receptora. Provodi se nakon adjuvante kemoterapije i radioterapije.

Adjuvantna kemoterapija indicirana je kod svih bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za ponovnu pojavu bolesti te kod svih bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima. Adjuvantna kemoterapija primijenjuje se prije adjuvantne radioterapije i hormonske terapije. Njenom primjenom vjerojatnost smrti od raka dojke smanjuje se za 30 %.

Kod bolesnica s HER-2 pozitivnim karcinomom i tumorom većim od jednoga centimetra primjenjuje se adjuvantna imunoterapija trastuzumabom (2).

Ako se radi o lokalnom, primarno neoperabilnom tumoru, najčešće će se prvo primijeniti kemoterapija, čiji je cilj smanjenje primarnoga tumora kako bi se on doveo u operabilno stanje. Nakon toga slijedi mastektomija s odstranjenjem regionalnih limfnih čvorova. Ako primjenom kemoterapije tumor nije doveden u operabilno stanje, primjenjuje se primarna radioterapija.

U liječenju metastatske bolesti rabe se različite terapijske metode koje uključuju hormonsku terapiju, kemoterapiju, imunoterapiju, angiostatičku terapiju i radioterapiju, a ordinira se i potporna simptomatska terapija. Cilj liječenja metastatske bolesti jest maksimalno produljiti život bolesnice uz održavanje zadovoljavajuće kvalitete života (2).

2. Cilj

Ciljevi su ovoga istraživanja:

1. Na materijalu dobivenom prilikom mastektomije zbog karcinoma dojke ispitati povezanost veličine primarnoga tumora u dojci i pojave metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima (broj čvorova zahvaćenih metastazama).
2. Na istome materijalu ispitati povezanost histološkoga gradusa karcinoma dojke – stupnja diferencijacije te pojave metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima.
3. Ispitati povezanost veličine tumora i njegova histološkoga gradusa sa statusom HER-2 receptora.

3. Ispitanici i metode

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (15).

3.2. Ispitanici

Ispitanici uključeni u istraživanje bolesnice su i bolesnici oboljeli od raka dojke podvrgnuti mastektomiji na Klinici za kirurugiju KBC-a Osijek od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. godine. Uključni kriteriji: bolesnice i bolesnici oboljeli od invazivnoga karcinoma dojke kojima je patohistološki pregledano tkivo dojke i aksile te je određena veličina invazivnoga tumora dojke, histološki tip tumora, histološki gradus tumora, broj aksilarnih limfnih čvorova zahvaćenih tumorskim tkivom te status HER-2 receptora. Isključni kriteriji: bolesnice i bolesnici s neinvazivnim karcinomom dojke, bolesnice i bolesnici s invazivnim karcinomom dojke u čijoj dokumentaciji nedostaju neki od podataka koji su važni za ovo istraživanje (veličina tumora, broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom, status HER-2 receptora). Istraživanje je provedeno od veljače do lipnja 2016. godine.

3.3. Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek prikupljeni su arhivski podaci o patohistološkom nalazu tkiva dojke dobivenoga mastektomijom kod bolesnica i bolesnika s dijagnosticiranim invazivnim karcinomom dojke. Podatci o godini rođenja dobiveni su iz uputnice za patohistološki pregled tkiva dojke. Iz podataka o godini rođenja, izračunata je dob ispitanica i ispitanika u trenutku uzimanja tkiva za analizu. Analiziran je materijal tkiva dojke dobiven mastektomijom. Korišteni materijal rutinski je obrađen standardnom histokemijskom tehnikom, uklopljen u parafinske blokove i bojan standardnim histokemijskim bojanjem hemalaun i eozin i imunohistokemijskim bojanjima za dokaz estrogenskih receptora, progesteronskih receptora, HER-2 receptora i proliferacijskog biljega Ki67 (16). Ispitanici i ispitanice razvrstani su u skupine prema veličini tumora, histološkom tipu tumora, broju limfnih čvorova zahvaćenih tumorom i tumorskom statusu HER-2 receptora.

3.4. Statističke metode

Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilksovim testom. Za jednostavnu povezanost između dviju varijabli korišteni su Pearsonov i Spearmanov koeficijent

korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele podataka. Statistička značajnost podešena je na $p < 0,05$. Statistička analiza obavljena je korištenjem statističkog programa SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (17, 18).

4. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 321 ispitanici i 7 ispitanika s invazivnim karcinomom dojke koji su podvrgnuti mastektomiji od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. godine. Od toga je devet ispitanica imalo invazivni karcinom u objema dojkama te je zbog toga napravljena statistička obrada 337 invazivnih karcinoma dojke.

Shapiro-Wilksov test utvrdio je nenormalnu distribuciju dobi ($p = 0,014$) zbog čega su se u daljnjoj obradi koristili neparametrijski testovi. Medijan dobi ispitanica i ispitanika bio je 62 godine.

Od ukupno 337 tumora, 168 tumora (49,9 %) bilo je najdužeg promjera manjeg od dva centimetra (Tablica 3.).

Tablica 3. Udio tumora s obzirom na najveći promjer tumora

Veličina tumora	Broj (%) tumora
< 2 cm	168 (49,9)
2 – 5 cm	152 (45,1)
> 5 cm	17 (5,0)
Ukupno	337 (100,0)

Najčešći histološki tip tumora u ovome istraživanju bio je duktalni invazivni (NOS) – 278 tumora (82,5 %) (Tablica 4).

Tablica 4. Udio tumora s obzirom na histološki tip invazivnoga tumora

Histološki tip tumora	Broj (%) tumora
duktalni (NOS)	278 (82,5)
lobularni	27 (8,0)
tubularni	5 (1,5)
papilarni	5 (1,5)
neuroendokrini	2 (0,6)
mucinozni	6 (1,8)
medularni	4 (1,2)
miješani	10 (3,0)
Ukupno	337 (100,0)

Histološki gradus određen je samo za duktalne invazivne karcinome (NOS), a najviše tumora, njih 111 (40 %), bilo je histološkoga gradusa 2 (srednje diferencirani) (Tablica 5.).

Tablica 5. Udio invazivnih duktalnih karcinoma s obzirom na histološki gradus

Gradus tumora	Broj (%) invazivnih duktalnih karcinoma
1	66 (23,7)
2	111 (40,0)
3	101 (36,3)
Ukupno	278 (100,0)

194 tumora (57,6 %) nije zahvatilo niti jedan aksilarni limfni čvor (Tablica 6.).

Tablica 6. Udio tumora koji zahvaćaju aksilarne limfne čvorove

Broj tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova	Broj (%) tumora
0	194 (57,6)
1 – 3	69 (20,5)
4 – 9	41 (12,2)
≥ 10	33 (9,8)
Ukupno	337 (100,0)

279 tumora (82,8 %) označeno je kao HER-2 negativno, dok je 58 tumora (17,2 %) HER-2 pozitivno.

Postojala je statistički značajna pozitivna korelacija između veličine tumora i broja tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova (pozitivnih limfnih čvorova) (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,451$, $p < 0,001$) (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost veličine primarnoga tumora u dojci i broja tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova

Veličina tumora	Broj pozitivnih limfnih čvorova				Ukupno	p*
	0	1 – 3	4 – 9	≥ 10		
< 2 cm	131	26	7	4	168	< 0,001
2 – 5 cm	60	39	29	24	152	
> 5 cm	3	4	5	5	17	
Ukupno	194	69	41	33	337	

* χ^2 test

Povezanost veličine primarnoga tumora u dojci i broja pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova ispitivana je i posebno samo za duktalni invazivni karcinom. I za taj histološki tip utvrđena je povezanost (pozitivna korelacija) veličine tumora i broja metastaza u aksilarne limfne čvorove (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,490$, $p < 0,001$) (Tablica 8.).

Tablica 8. Povezanost veličine duktalnoga invazivnoga karcinoma i broja tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova

Veličina duktalnoga invazivnoga karcinoma	Broj pozitivnih limfnih čvorova				Ukupno	p*
	0	1 – 3	4 – 9	≥ 10		
< 2 cm	109	23	5	4	141	< 0,001
2 – 5 cm	41	33	25	23	122	
> 5 cm	3	3	4	5	15	
Ukupno	153	59	34	32	278	

* χ^2 test

Ispitivanjem povezanosti histološkoga gradusa duktalnoga invazivnoga karcinoma i broja metastaza u aksilarne limfne čvorove, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija (Spearmanov test korelacije, $\rho = 0,276$, $p < 0,001$) (Tablica 9.).

Tablica 9. Povezanost histološkoga gradusa dukalnoga invazivnoga karcinoma i broja tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova

Gradus dukalnoga invazivnoga karcinoma	Broj pozitivnih limfnih čvorova				Ukupno	p*
	0	1 – 3	4 – 9	≥ 10		
1	44	15	6	1	66	< 0,001
2	72	15	13	11	111	
3	37	29	15	20	101	
Ukupno	153	59	34	32	278	

* χ^2 test

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između tumorskog statusa HER-2 receptora i broja tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova (Pearsonov χ^2 test, $p = 0,007$) (Tablica 10.).

Tablica 10. Povezanost tumorskoga statusa HER-2 receptora i broja pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova

Status HER-2 receptora	Broj pozitivnih limfnih čvorova				Ukupno	p*
	0	1 – 3	4 – 9	≥ 10		
Negativan	171	56	29	23	279	= 0,007
Pozitivan	23	13	12	10	58	
Ukupno	194	69	41	33	337	

* χ^2 test

Ispitivanjem povezanosti histološkoga gradusa dukalnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija (Pearsonov χ^2 test, $p < 0,001$) (Tablica 11.).

Tablica 11. Povezanost histološkoga gradusa dukalnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora

Gradus dukalnoga invazivnoga karcinoma	Status HER-2 receptora		Ukupno	p*
	negativan	pozitivan		
1	63	3	66	< 0,001
2	95	16	111	
3	64	37	101	
Ukupno	222	56	278	

* χ^2 test

Utvrđena je statistički značajna povezanost (pozitivna korelacija) veličine dukalnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora (Pearsonov χ^2 test, $p = 0,008$) (Tablica 12.).

Tablica 12. Povezanost veličine dukalnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora

Veličina dukalnoga invazivnoga karcinoma	Status HER-2 receptora		Ukupno	p*
	negativan	pozitivan		
< 2 cm	122	19	141	= 0,008
2 – 5 cm	91	31	122	
> 5 cm	9	6	15	
Ukupno	222	56	278	

* χ^2 test

Ispitivanjem povezanosti veličine lobularnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora nije utvrđena statistički značajna korelacija (Pearsonov χ^2 test, $p = 0,953$) (Tablica 13.).

Tablica 13. Povezanost veličine lobularnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora

Veličina lobularnoga invazivnoga karcinoma	Status HER-2 receptora		Ukupno	p*
	negativan	pozitivan		
< 2 cm	11	1	12	= 0,953
2 – 5 cm	13	1	14	
> 5 cm	1	0	1	
Ukupno	25	2	27	

* χ^2 test

Ispitivanjem ovisnosti veličine tumora i gradusa o dobi Kruskal-Wallisovim testom nisu pronađene razlike u dobi između skupina ispitanica i ispitanika s različitim veličinama tumora ($p = 0,486$) niti s različitim gradusima tumora ($p = 0,775$).

5. Rasprava

U provedenome istraživanju ispitani su podatci bolesnica i bolesnika oboljelih od invazivnoga karcinoma dojke tijekom dvogodišnjega razdoblja, od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2015. godine. Analizirani uzorci dobiveni su mastektomijom.

Literaturni podatci navode da slučajevi karcinoma dojke kod muškaraca čine oko 1 % ukupnoga broja karcinoma dojke (19). U ovome istraživanju taj je postotak bio nešto viši.

Najzastupljeniji je histološki tip tumora duktalni invazivni koji čini između 73 % i 85 % svih karcinoma dojke, slijedi ga lobularni invazivni karcinom, dok su ostali histološki tipovi rijetki (20 – 23). Prema navodima literature, najveći broj dijagnosticiranih invazivnih karcinoma dojke najvećim je promjerom manji od dva centimetra (52 % karcinoma dojke), što je sukladno rezultatima dobivenima provedenim istraživanjem (20, 21). Već je poznato da je veličina tumora jedan od najvažnijih morfoloških prognostičkih faktora. Veći tumori povezani su s nepovoljnijom prognozom. Na lošiju prognozu upućuje i zahvaćanje limfnih čvorova metastazama. U literaturi nalazimo podatke da oko 25 % tumora manjih od dva centimetra zahvaća aksilarne limfne čvorove, dok se kod tumora veličine dva do pet centimetara taj postotak penje i do 53 % (24 – 26). Podatci iz literature, kao i podatci dobiveni provedenim istraživanjem, govore u prilog postojanju statistički značajne pozitivne korelacije veličine tumora i broja pozitivnih limfnih čvorova. Broj metastazama zahvaćenih limfnih čvorova ima vrlo važnu ulogu u prognoziranju duljine preživljenja (4).

Pri patohistološkome pregledu uzorka dukalnoga invazivnoga karcinoma dojke, patolog određuje histološki gradus tumora na temelju stupnja diferencijacije tumorskih stanica. Bolje diferencirani tumori povezani su s povoljnijom prognozom. U literaturi se navodi da je najčešći histološki gradus dukalnoga invazivnoga karcinoma, koji se javlja u oko 50 % slučajeva ovoga tumora, gradus II (20, 22, 23). Brojna istraživanja ukazala su na povezanost histološkoga gradusa i pojave metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima. 15 % tumora gradusa I metastazira u limfne čvorove. Taj postotak raste idući prema višem histološkom gradusu te za tumore gradusa III on iznosi 45 % (26). Iako su provedenim istraživanjem dobiveni nešto viši postotci, zaključak je isti – slabije diferencirani tumori skloniji su zahvaćanju većega broja limfnih čvorova.

Status HER-2 receptora prediktivni je, ali i prognostički čimbenik. Određivanje statusa HER-2 receptora pomaže nam u odabiru liječenja, a pozitivan status upućuje nas na nepovoljniju prognozu. Značajna je većina tumora dojke HER-2 negativna (80 %) (23, 27). Velik broj istraživanja proveden je s ciljem ispitivanja povezanosti statusa HER-2 receptora i različitih prognostičkih čimbenika. HER-2 pozitivni tumori metastaziraju u aksilarne limfne

čvorove češće (u 60 % slučajeva) nego li to čine HER-2 negativni tumori (50 %) (22, 28). Rezultati provedenoga istraživanja pokazali su veće razlike u metastaziranju HER-2 pozitivnih i negativnih tumora u odnosu na podatke iz literature.

Prema navodima literature, najveći broj HER-2 negativnih duktalnih invazivnih karcinoma svrstan je u histološki gradus I (73 %), dok je u skupini HER-2 pozitivnih najzastupljeniji gradus III (58 %) (21). Statistički značajna pozitivna povezanost histološkog gradusa dukalnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora dobivena je i provedenim istraživanjem iako je udio gradusa I u skupini HER-2 negativnih duktalnih invazivnih karcinoma bio niži.

Rezultati dobiveni analizom podataka u ovome radu ukazali su pozitivnu korelaciju statusa HER-2 receptora i veličine primarnoga tumora u dojci za invazivni duktalni, ali ne i za lobularni karcinom. Podatci iz literature sukladni su rezultatima provedenoga istraživanja. Statistički značajna povezanost statusa HER-2 receptora i veličine primarnoga tumora u dojci utvrđena je za duktalni invazivni histološki tip. 60 % HER-2 negativnih duktalnih invazivnih karcinoma veličine je do dva centimetra, dok je 83 % HER-2 pozitivnih tumora veće od dva centimetra (23, 29). Pri ispitivanju povezanosti statusa HER-2 receptora i veličine invazivnog lobularnog karcinoma nisu dobiveni statistički značajni rezultati (30, 31).

6. Zaključak

Na temelju provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- najčešći je histološki tip invazivnoga tumora dojke duktalni invazivni bez posebne oznake (NOS),
- najveći je broj duktalnih invazivnih karcinoma srednje diferenciran (histološkog gradusa II),
- postoji snažna pozitivna korelacija veličine primarnoga tumora u dojci i broja tumorom zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova (kako za sve histološke tipove invazivnoga karcinoma dojke, tako i posebno za duktalni invazivni karcinom dojke),
- postoji statistički značajna povezanost histološkoga gradusa duktalnoga invazivnoga karcinoma dojke i broja pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova (što je tumor većega gradusa, to je veći postotak metastaziranja u limfne čvorove),
- značajna većina invazivnih karcinoma dojke je HER-2 negativna,
- tumorski status HER-2 receptora pozitivno korelira s brojem zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova,
- za duktalni invazivni karcinom dojke utvrđena je statistički značajna povezanost histološkoga gradusa i statusa HER-2 receptora te veličine tumora i statusa HER-2 receptora te
- nije utvrđena statistički značajna povezanost veličine lobularnoga invazivnoga karcinoma i statusa HER-2 receptora.

7. Sažetak

Cilj istraživanja: Na materijalu dobivenom mastektomijom zbog raka dojke ispitati povezanost veličine tumora i pojave metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima. Na istome materijalu ispitati povezanost histološkog gradusa tumora i broja pozitivnih limfnih čvorova. Naposljetku, utvrditi postoji li povezanost veličine tumora i gradusa sa statusom HER-2 receptora.

Nacrt studije: Presječna studija.

Materijal i metode: U istraživanje je uključeno 337 slučajeva invazivnog karcinoma dojke čiji su uzorci dobiveni mastektomijom. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su arhivski podatci o patohistološkom nalazu tkiva dobivenoga mastektomijom. Podatci o godini rođenja dobiveni su iz uputnice za patohistološki pregled tkiva dojke te je izračunata dob oboljelih u trenutku uzimanja tkiva za analizu.

Rezultati: Najčešći histološki tip tumora bio je duktalni invazivni karcinom (82,5 %). 22 % tumora manjih od dva centimetra metastaziralo je u limfne čvorove, dok kod tumora većih od pet centimetara taj postotak iznosi 82,4 %. Među tumorima visokoga gradusa veći je postotak HER-2 pozitivnih tumora (36,6 %) nego među tumorima niskoga gradusa (4,5 %). U duktalnom invazivnom tipu većina je HER-2 negativnih tumora manja od dva centimetra (55 %), dok je većina HER-2 pozitivnih tumora veća od dva centimetra (66 %).

Zaključak: Utvrđena je pozitivna korelacija veličine tumora i broja pozitivnih limfnih čvorova. Slabo diferencirani tumori češće metastaziraju u limfne čvorove nego što to čine dobro diferencirani tumori. HER-2 pozitivni tumori skloniji su zahvaćanju limfnih čvorova od HER-2 negativnih tumora. Kod duktalnih invazivnih karcinoma postoji statistički značajna povezanost gradusa i veličine tumora sa statusom HER-2 receptora.

Ključne riječi: HER-2 receptori; histološki gradus; limfni čvor; rak dojke; veličina tumora

8. Summary

Prognostic factors of breast cancer. Relation of histologic grade and tumor size with findings in axillary lymph nodes.

Objectives: To determine the relation between tumor size and findings in axillary lymph nodes. To determine the correlation between histologic grade and lymph node status. To determine the relation of tumor size and histologic grade with HER-2 status.

Study design: The study was structured as a cross-sectional study.

Material and methods: The study involved 337 cases of invasive breast cancer. Tissue samples were taken during mastectomy. Data regarding the pathohistological status of breast tissue was obtained from available medical records. The information on age was obtained from referrals for pathohistological tissue examination. The age of subjects was determined at the time when tissue samples were taken for analysis.

Results: Most common histological type was invasive ductal carcinoma (82.5 %). 22 % of tumors that are less than two centimeters in size resulted in positive lymph nodes while tumors larger than two centimeters in size resulted in positive lymph nodes in 82.4 %. There was higher percentage of HER-2 positive tumors in high grade tumors (36.6 %) than in low grade tumors (4.5 %). In group of invasive ductal carcinomas, most of HER-2 negative tumors are less than two centimeters in size (55 %), while most of HER-2 positive tumors are larger than two centimeters in size (66 %).

Conclusion: Positive correlation is established between tumor size and number of positive lymph nodes. High grade tumors result in positive lymph nodes more often than low grade tumors. HER-2 positive tumors are more prone to metastasize in lymph nodes than HER-2 negative tumors. Invasive ductal carcinomas showed statistically significant correlation of histologic grade and tumor size with HER-2 receptor status.

Keywords: breast cancer; HER-2 receptors; histologic grade; lymph node; tumor size

9. Literatura

1. Strnad M. Epidemiologija raka dojke u Hrvatskoj. Drugi kongres hrvatskog senološkog društva Dubrovnik. Zbornik radova. 2003;3-8.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
3. Znaor A. Rak dojke u Hrvatskoj – kako stojimo i što očekujemo? HČJZ. 2008;4:13-15.
4. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
5. DeSantos C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics. *Ca Cancer J Clin.* 2013;64:52-62.
6. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:1-10.
7. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, i sur. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2012;156:635-648.
8. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012;82:105-114.
9. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky-Friedman D, i sur. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2217-2223.
10. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
11. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;19:241-243.
12. Foulkes WD. Size surprise? Tumour size, nodal status and outcome after breast cancer. *Current oncology.* 2012;19:241-243.
13. Dong G, Wang D, Liang X, Gao H, Wang L, Yu X, i sur. Factors related to survival rate for breast cancer patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:3719-3724.
14. Šoša T, Sutlić Z, Stanec Z, Tonković I, i sur. Kirurgija. 1.izd. Zagreb: Naklada ljevak; 2007. str.886-889.
15. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
16. Cardiff RD, Miller CH, Munn RJ. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue section. *CSH Protoc.* 2014;6:655-8.
17. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
18. Peacock J, Peacock P. Oxford Handbook of Medical Statistics – ISE. 3.izd. Oxford: Oxford University Press; 2010.

19. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson N. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;0:1-17.
20. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *BR J Cancer.* 2005;93:1046-1052.
21. Iqbal J, Abukhatir M, Shafi AA, Alyahya GM, Alharthi BN. Hormone receptore status of breast cancer in patients of different age groups, lymph node status, histological type and tumor grade. *Pak J Surg.* 2014;30:296-300.
22. Urmila Devi P, Prasad U, Lakshmi HB, Rao GS. A study of correlation of expression of ER, PR an HER2/neu receptor status with clinico-pathological parameters in breast carcinoma at tertiary care centre. *Int J Res Med Sci.* 2015;3:165-173.
23. Ivkovic Kapicl T, Knezevic Usaj S, Djilas - Ivanovic D, Panjkovic M. Correlation of HER-2/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. *In Vivo.* 2007;21:673-8.
24. Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, Lynch HT, Ghadrian P, Tung N, i sur. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer.* 2003; 98:1569-1577.
25. Anber AL, Collins L, Peiro G, Recht A, Come S, Shulman LN, i sur. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer.* 1998;83:2502-2508.
26. Bojić T, Djordjević N, Karanikolić A, Filipović S, Granić M, Poultsidi AA. Assessment of axillary lymph nodes involvement in patients with breast cancer depending on the tumor size and its histological and nuclear gradus. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69:414-419.
27. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PH, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14:320-368.
28. Mirzaei HR, Sabahat A, Nasrollahi F, Mohammadi-Yeganeh L. Correlation between ER, PR, HER-2 receptors and prognostic factors in breast cancer. *Pejouhandeh.* 2010;15:152-156.
29. Payandeh M, Shahrirari-Ahmadi A, Sedeghi M, Sedeghi E. Correlation between HER-2 expression and other prognostic factors in breast cancer: inverse relation with Ki-67 index and P53 status. *APJCP.* 2016;17:1015-1018.
30. Yu J, Dabbs DJ, Shuai Y, Niemeier LA, Bhargava R. Classical-type invasive lobular carcinoma with HER-2 overexpression. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:88-97.

31. Barcnas CH, Hess KR, Delpech Y, Pusztai L, Hortobagyi GN, Giordano SH, i sur.
Survival outcomes in HER-2 positive invasive lobular breast carcinoma. *J Clin Oncol.*
2012;30:612-615.

10. Životopis

Vlatka Grgić
Medicinski fakultet Osijek
J. Huttlera 4, 31 000 Osijek
vlatka.grgic@mefos.hr

Datum i mjesto rođenja:
24. 10. 1991., Osijek, Hrvatska
Kućna adresa:
Osječka 69, 31 431 Čepin
tel: +385992009437
vlatka.grgic91@gmail.com

OBRAZOVANJE:

Od 2010.: Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Od 2006. do 2010.: Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

Od 1998. do 2006.: Osnovna škola Vladimira Nazora u Čepinu

AKTIVNOSTI:

2015: Certifikat za jednomjesečni IFMSA program profesionalne razmjene na Odjelu za radiologiju, Fakultni nemocnice Olomouc, Olomouc, Republika Češka