observational study among candidates for coronary arteriography. Atherosclerosis 2001;159:165–73.
22. *MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H*. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Circulation 1998; 97:1784–90.
23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994; 344:1383–9.
24. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Europ J Cardiovasc Prevent Rehabil 2003;10(suppl 1):s1–78.
25. *Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J for the Cardiovascular Health Study (CHS)* Collaborative Research Group. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. Circulation 1994;90:2905–8.
26. *Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt S, Evans G, Heiss G*. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. Arch Int Med 1994;154:1272–82.
27. *O'Donnel CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani JE, Mennekens CH*. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increased risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation 1997; 95:1132–7.
28. *Pan WH, Bai CH, Chen JR, Chiu HC*. Associations between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia and hypertension. Stroke 1997;28:88–94.
29. *Panza JA, Quyyuami AA, Brush JE, Epstein SE*. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. New Engl J Med 1990;323:22–7.
30. *Ilyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, Mikami H, Ogihara T*. Endothelial dysfunction exists in patients with hypertension and precedes overt atherosclerotic disease. Am Heart J 1996;132:779–82.

ZASTUPLJENOST NEINVAZIVNIH (Tis) I MINIMALNIH INVAZIVNIH KARCINOMA (T1a,b) MEĐU KARCINOMIMA DOJKE U SPLITSKOJ REGIJI

THE PROPORTION OF NON-INVASIVE (Tis) AND MINIMAL INVASIVE CANCERS (T1a,b) AMONG BREAST CANCERS IN SPLIT REGION

JOŠKO BEZIĆ, DAVORKA SUTLOVIĆ, SNJEŽANA TOMIĆ, IVANA KUZMIĆ-PRUSAC, ANTONIO ALUJEVIĆ, BRANKA VRBIČIĆ*

Deskriptori: Dojka, tumori – patologija, epidemiologija; Karcinom in situ – patologija, epidemiologija; Tumori, invazivnost; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Zbog provođenja programa mamografskog probira te unapređenja javnozdravstvenih mjera u svrhu ranog otkrivanja karcinoma dojke, u svijetu se biopsije tkiva dojke sve više obavljaju u svrhu patohistološke dijagnostike nepalpabilnih, mamografski otkrivenih promjena. U usporedbi s razdobljem prije uvođenja mamografskog probira, biopsije mamografski otkrivenih promjena sadržavaju znatno veći broj minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b), neinvazivnih (*in situ*) karcinoma (Tis) te karcinoma s prognostički povoljnim histološkim podtipovima. Cilj ovoga rada bio je procijeniti osnovne patohistološke karakteristike karcinoma dojke u splitskoj regiji, s posebnim naglaskom na neinvazivne (*in situ*) karcinome te minimalne invazivne karcinome dojke. Rezultati rada su dobiveni analizom patohistoloških obilježja 937 karcinoma dojke operiranih u KB Split u petogodišnjem razdoblju (1997–2001), a koji su otkriveni u sredini u kojoj ne postoji program ranog otkrivanja raka dojke. Proporcija minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b) iznosila je 15,16%, a *in situ* karcinoma (Tis) 2,78% u ukupnoj seriji. Udio bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima (N1) u čitavoj seriji bio je 42,9%, a u skupini minimalnih invazivnih karcinoma 14,78%. Mali postotak neinvazivnih karcinoma te minimalnih invazivnih karcinoma dojke u splitskoj regiji nameće potrebu provođenja aktivnih mjera ranog otkrivanja karcinoma dojke, s posebnim naglaskom na uvođenje organiziranoga mamografskog probira dijela ženske populacije.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology, epidemiology; Carcinoma in situ – pathology, epidemiology; Neoplasm invasiveness; Croatia – epidemiology

Summary. As a result of the use of screening mammography and the introduction of programs for early detection of breast cancers, many breast biopsies are now performed for small, non-palpable, mammographically detected abnormalities. In contrast to breast biopsies in the premammographic era, breast biopsies for mammographic abnormalities contain a greater number of minimal invasive breast cancers (T1a,b), non-invasive-*in situ* cancers (Tis), and histological types of breast cancers with excellent prognosis. The aim of this study was to estimate the basic histopathologic features of breast cancers in Split region, with emphasis on in situ and minimal invasive cancers. The results of this study are achieved by analysis of pathohistologic characteristics of 937 breast cancers surgically removed in Split Clinical Hospital in the five year period (1997–2001), detected in population without early breast cancer detection programs. The proportion of minimal invasive cancers (T1a,b) and *in situ* cancers (Tis) was 15.16% and 2.78%, respectively. Axillary nodal metastases (N1) occurred in 42.9% of patients of the whole

*** Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Klinička bolnica Split** (Joško Bezić, dr. med.; mr. sc. Davorka Sutlović, dipl. ing.; doc. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; doc. dr. sc. Ivana Kuzmić-Prusac, dr. med.; mr. sc. Antonio Alujević, dr. med.; Branka Vrbičić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. J. Bezić, Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno 30. listopada 2002., prihvaćeno 12. veljače 2004.

group, and in the group of minimal invasive cancers nodal metastases occurred in 14.78% of cases. The small percentage of T1a,b and Tis cases of breast cancers in Split region suggests the necessity for introduction of breast cancer early detection programs, with the emphasis on screening mammography programs in a part of female population.

Liječ Vjesn 2004;126:60–65

Karcinom dojke najčešća je maligna bolest žena zapadnog svijeta, čija učestalost trajno raste u proteklim desetljećima. U svrhu otkrivanja ove bolesti u ranim, potencijalno izlječivim kliničkim stadijima, mnoge su zemlje uvele mamografski probir. Klinički pokusi kojima se procjenjivala efikasnost mamografskog probira pokazali su da je on uzrokovao smanjenje mortaliteta od raka dojke za 20–39% među ženama starijim od 50 godina.[1,2] Promjene su se posljedično očitovale i u patohistološkim karakteristikama tumora. Od osamdesetih godina prošlog stoljeća raste udio minimalnih, nepalpabilnih karcinoma dojke, kao i udio neinvazivnih (*in situ*) karcinoma.[3] Još uvijek ne postoji konsenzus oko granične veličine minimalnih invazivnih karcinoma. »American Cancer Society« te američki »Breast Cancer Detection Demonstration Projects« rabe kao graničnik veličinu maksimalnog promjera tumora od 9 mm, dok Američka kirurška udruga te britanski »National Breast Screening Programme« rabe vrijednost maksimalnog promjera od 10 mm.[4,5] Učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima kod minimalnih invazivnih karcinoma je između 10 i 20%, dok je ona kod karcinoma dojke otkrivenih programom mamografskog probira još niža.[5] Ovi su karcinomi uz to i niskoga histološkoga gradusa, uz visoku proporciju patohistoloških podtipova s izrazito povoljnom prognozom kao što su tubularni, kribriformni, mucinozni i tubulo-lobularni karcinom dojke.[5] Udio neinvazivnih karcinoma također je u značajnom porastu, uz smanjenje udjela *in situ* karcinoma visokoga histološkoga gradusa. U posljednje se vrijeme uz spomenute promjene, pojavljuje niz novih prognostičkih čimbenika, otkrivenih imunohistokemijskim ili molekularnim analizama tumorskog tkiva dojke, čiji se značaj intenzivno proučava te u multivarijatnim analizama uspoređuje sa standardnim prognostičkim čimbenicima.

Cilj ovoga rada bio je procijeniti osnovne patohistološke karakteristike karcinoma dojke koji su operirani u petogodišnjem razdoblju u Kliničkoj bolnici Split, s posebnim naglaskom na utvrđivanje broja neinvazivnih karcinoma te minimalnih invazivnih karcinoma dojke, uz analizu njihovih patohistoloških karakteristika. Kako je riječ o karcinomima koji su otkriveni u populaciji u kojoj ne postoji program ranog otkrivanja karcinoma dojke, kao ni sustavni mamografski probir, dobivene rezultate usporedili smo s onima iz centara u kojima je postotak žena s redovitim periodičnim mamografskim pregledima visok, ili u kojima postoji organizirani mamografski probir.

Materijal i metode

Ovim su radom obuhvaćeni patohistološki podaci dobiveni analizom 937 susljedno operiranih karcinoma dojke u Kliničkoj bolnici Split, u razdoblju od 1997. do 2001. godine. Podaci su dobiveni analizom patohistoloških izvješća pohranjenih u registru Odjela za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Kliničke bolnice Split. Tumori su s obzirom na veličinu podijeljeni u sljedeće grupe: tumori s najvećim promjerom ≤2 cm, tumori s najvećim promjerom od 2 do 5 cm i tumori s najvećim promjerom >5 cm. Tumori s najvećim promjerom ≤2 cm su prema TNM klasifikaciji podijeljeni u tri podskupine: T1a koja obuhvaća tumore čiji je najveći promjer ≤0,5 cm (uključivši i mikroinvazivne karcinome, T1mic), T1b koja obuhvaća tumore s najvećim promjerom 0,6–1 cm te T1c koja obuhvaća tumore s najvećim promjerom od 1,1 do 2 cm.[6] U minimalne invazivne karcinome ubrojili smo tumore s najvećim promjerom ≤1 cm (T1a,b).[5] Pojedina patohistološka izvješća bila su bez podataka o najvećem promjeru tumora (3,62% slučajeva), pri čemu je u najvećem broju slučajeva bila riječ o difuznom zahvaćanju parenhima dojke tumorom, bez formiranja ograničene tumorske mase. Karcinomi su podijeljeni u uobičajene histološke podtipove prema općeprihvaćenim patohistološkim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, a histološki stupanj diferencijacije procijenjen je u skladu s Bloom-Richardsonovim sustavom stupnjevanja karcinoma dojke.[7,8] Histološki stupanj diferencijacije neinvazivnih (*in situ*) karcinoma procijenjen je na osnovi citonuklearne i arhitekturalne diferencijacije po kriterijima Hollanda i suradnika.[9] Status limfnih čvorova procjenjivan je patohistološkom analizom izoliranih limfnih čvorova iz pazušnoga masnog tkiva, pri čemu je vršena hemisekcija svakog izoliranog limfnog čvora. U pojedinim slučajevima s malim nakupinama metastatskog tumorskog tkiva u čvorovima (mikrometastaze) upotrijebljena je imunohistokemijska metoda dokazivanja tumorskih stanica, standardnom avidin-biotin-peroksidaznom tehnikom na fiksiranom tumorskom materijalu uklopljenom u parafin. Protutijela upotrijebljena u imunohistokemijskoj metodi bila su citokeratin i epitelni membranski antigen (EMA) (Dako, Danska), pri čemu se membranski pozitivitet bojenja smatrao dokazom epitelnog podrijetla stanica te je govorio u prilog metastatskom procesu u limfni čvor. Status limfnih čvorova nije bio poznat u 10,25% slučajeva. Bolesnice koje su podvrgnute mastektomiji bile su uobičajeno podvrgnute i disekciji pazušnih limfnih čvorova, dok su bolesnice s kirurški poštednim zahvatima u kombinaciji s radijacijskom terapijom ili bez nje mogle biti i bez aksilarne disekcije, ili su naknadnu disekciju mogle obaviti u drugoj ustanovi. Bolesnice koje su imale najmanje jedan limfni čvor zahvaćen metastazom smatrane su kao N+. Uz ukupan broj N+ slučajeva u cjelokupnom materijalu, određivali smo broj N+ slučajeva za skupinu malih invazivnih karcinoma (T1a,b). N+ bolesnice podijeljene su u 3 skupine: bolesnice sa zahvaćenim jednim limfnim čvorom (solitarna metastaza), bolesnice sa 2–3 pozitivna limfna čvora te bolesnice sa četiri ili više limfnih čvorova zahvaćenih metastazom. Sadržaj estrogenih receptora u karcinomima je rutinski određivan biokemijskom »Dextran-coated charcoal« (DCC) metodom pri čemu je granična vrijednost pozitiviteta iznosila 5 fmol/mg detektiranog proteina. Kod nekih je minimalnih invazivnih karcinoma zbog male tumorske mase upotrijebljena imunohistokemijska metoda (IHC) određivanja estrogenih receptora, pri čemu je upotrijebljeno protutijelo estrogenski receptor 1D5 (Dako, Danska). Rezultati imunohistokemijske metode prikazani su s pomoću semikvantitativne »histochemical score« (H-score) metode, pri čemu su vrijednosti >50 smatrane pozitivnima.[10] Izrazito estrogen-pozitivnim tumorima smatrani su oni sa DCC vrijednostima iznad 100 fmol/mg, odnosno sa H-scoreom iznad 150.

Rezultati

U razdoblju od 1997. do 2001. godine u Kliničkoj bolnici Split operirano je 937 karcinoma dojke. Pri tome je karcinoma muške dojke bilo 8 (0,85%).

Raspodjela karcinoma u odnosu na najveći promjer tumora prikazana je na tablici 1.

Iz tablice 1. vidljivo je da je skupini minimalnih invazivnih karcinoma dojke (T≤1 cm, T1a,b) pripadalo 15,16% tumora, dok je skupini neinvazivnih karcinoma dojke (Tis) pripadalo svega 2,78% tumora. Mikroinvazivnih karcinoma, koji su na tablici ubrojeni u skupinu T1a,b, bilo je 7 (0,75%). Srednji

Tablica 1. *Distribucija karcinoma dojke s obzirom na najveći promjer tumora*
Table 1. *Distribution of breast cancers according to tumour greatest diameter*

Veličina tumora Tumour size	Broj Number	Postotak Percentage
in situ	26	2,78
≤1 cm	142	15,16
1–2 cm	312	33,30
2–5 cm	353	37,63
>5 cm	70	7,47
Nepoznat/Unknown	34	3,62

maksimalni promjer tumora u čitavoj je seriji iznosio 2,65 cm, a vrijednosti su se kretale u rasponu od 0,3 cm do 20 cm. Srednji maksimalni promjer minimalnih invazivnih karcinoma iznosio je 0,85 cm, a vrijednosti su se kretale u rasponu od 0,3 cm do 1 cm.

Razvrstavajući karcinome po histološkom tipu, najveći je broj otpadao na duktalne karcinome (69,05%), koje su slijedili lobularni karcinomi (10,57%) te miješani duktalni i lobularni karcinomi (4,06%). Svi ostali histološki tipovi karcinoma bili su zastupljeni u zanemarivu postotku. Karcinomi čiji je histološki tip udružen s posebno povoljnom prognozom, a u koje spadaju tubularni, kribriformni, mucinozni i tubulolobularni karcinom, činili su svega 3,09% svih karcinoma u seriji.

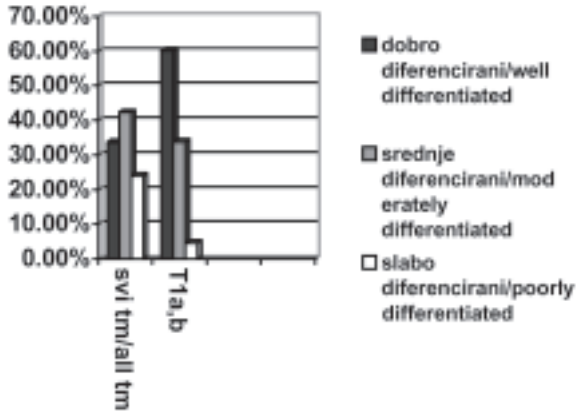
Dobro diferenciranih karcinoma bilo je 33,65%, srednje diferenciranih 42,31%, dok je skupini slabo diferenciranih karcinoma pripadalo 23,92% tumora. Histološki stupanj diferencijacije nije bio naveden u 11,26% slučajeva. Kada se skupina minimalnih invazivnih karcinoma dojke promatra izdvojeno, onda je 60,15% karcinoma pripadalo skupini dobro diferenciranih, 33,84% karcinoma skupini srednje diferenciranih, a 4,51% karcinoma skupini slabo diferenciranih tumora. Raspodjela stupnjeva histološke diferencijacije u čitavoj skupini karcinoma, u odnosu na skupinu minimalnih invazivnih karcinoma prikazana je na slici 1.

U trenutku postavljanja dijagnoze 46,85% bolesnica bilo je bez metastaza u pazušnim limfnim čvorovima, dok je 42,90% bolesnica imalo metastazu u jednom ili više pazušnih limfnih čvorova. Status pazušnih limfnih čvorova bio je nepoznat u 10,25% bolesnica. Kada se skupina minimalnih invazivnih karcinoma dojke promatra izdvojeno, 80,28% bolesnica čiji tumori pripadaju skupini malih invazivnih karcinoma bilo je bez lokoregionalnih metastaza u limfne čvorove, dok su se iste nalazile u 14,78% slučajeva. Status pazušnih limfnih čvorova bio je nepoznat u 4,93% bolesnica s minimalnim invazivnim karcinomom. Odnos N+ i N– bolesnica u ove dvije skupine karcinoma prikazan je na slici 2.

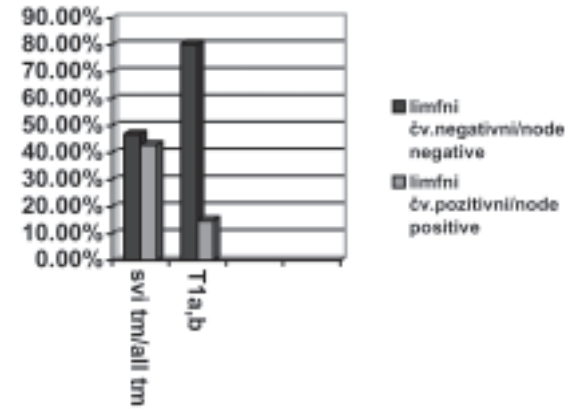
Kod N+ bolesnica cjelokupne serije se u 28,61% slučajeva se radilo o solitarnoj metastazi u limfni čvor, u 26,87% slučajeva bila su zahvaćena 2 ili 3 limfna čvora, dok je skupini s 4 ili više zahvaćenih limfnih čvorova pripadalo 44,53% bolesnica. U skupini N+ bolesnica s minimalnim invazivnim karcinomom solitarna metastaza u limfni čvor našla se u 42,86% slučajeva, dok je proporcija bolesnica s 2 ili 3 zahvaćena limfna čvora te pacijentica s 4 ili više zahvaćenih čvora bila jednaka – 28,57%. Odnos broja zahvaćenih limfnih čvorova u ove dvije skupine karcinoma prikazan je na slici 3.

Patohistološki tipovi neinvazivnih karcinoma dojke (Tis) prikazani su na tablici 2.

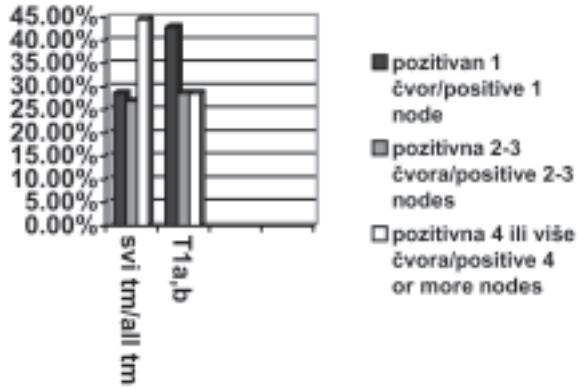
Kada se skupina duktalnih *in situ* karcinoma promatra odvojeno, onda je na intraduktalne karcinome niskog gradusa otpadalo 5,89% slučajeva, intermedijarnoga gradusa 41,18% slučajeva, a na intraduktalne karcinome visokoga gradusa 29,41%



Slika 1. *Distribucija stupnjeva histološke diferencijacije (Bloom-Richardsonov sustav gradiranja) u čitavoj skupini tumora, te u skupini minimalnih invazivnih karcinoma dojke (T1a,b)*
Figure 1. *Tumour histological grade distribution (Bloom-Richardson grading system) in the whole group of tumours, and in the group of minimal invasive cancers (T1a,b)*



Slika 2. *Distribucija statusa limfnih čvorova u čitavoj skupini tumora te u skupini minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b)*
Figure 2. *Lymph node status distribution in the whole group of tumours, and in the group of minimal invasive cancers (T1a,b)*



Slika 3. *Distribucija broja zahvaćenih limfnih čvorova u čitavoj skupini tumora te u skupini minimalnih invazivnih karcinoma (T1a,b)*
Figure 3. *The number of positive lymph nodes distribution in the whole group of tumours, and in the group of minimal invasive cancers (T1a,b)*

slučajeva. Histološki gradus intraduktalnih karcinoma nije bio naveden u 23,53% slučajeva.

Kada su karcinomi razvrstavani s obzirom na sadržaj estrogenskih receptora, na estrogen-pozitivne neoplazme u čitavoj

Tablica 2. *Patohistološki tipovi neinvazivnih karcinoma dojke (Tis)*
Table 2. *Pathohistological types of non-invasive breast cancers (Tis)*

Histološki tip Histological type	Broj (%) Number (%)
Papilarni intraduktalni karcinom Intraductal papillary carcinoma	7 (26,92)
Duktalni karcinom in situ Ductal in situ carcinoma	17 (65,38)
Lobularni karcinom in situ Lobular in situ carcinoma	1 (3,85)
Duktalni + lobularni karcinom in situ Mixed ductal and lobular in situ carcinoma	1 (3,85)

seriji otpadalo je 70,54% tumora, pri čemu je skupini izrazito estrogen-pozitivnih tumora (DCC>100 fmol/ml, H-score>150) pripadalo 21,22% neoplazma. U skupini minimalnih invazivnih karcinoma na estrogen-pozitivne neoplazme otpadalo je 73,47% tumora, pri čemu je skupini izrazito estrogen-pozitivnih tumora pripadalo 23,47% neoplazma. U skupini minimalnih invazivnih karcinoma status hormonskih receptora određivan je u 15,31% tumora imunohistokemijskom metodom.

Rasprava

Do početka 80-ih godina prošlog stoljeća glavni je zadatak patologa uključenih u proučavanje tumorske patologije dojke uglavnom bio dijagnosticiranje invazivnih karcinoma, pri čemu su se dvojbeni slučajevi redovito rješavali u korist dijagnoze maligne bolesti dojke. Kako se danas, zahvaljujući mamografskom probiru, sve češće dijagnosticiraju benigne lezije koje klinički oponašaju malignu bolest dojke, takav je pristup uvelike promijenjen. Dogodila se dakle radikalna promjena stava patologa prema biopsiji dojke – bojazan »hipodijagnosticiranja« maligniteta je zamijenjen bojazni njegova »hiperdijagnosticiranja«.

Udruga američkih patoanatoma je 1999. godine na konferenciji posvećenoj prognostičkim čimbenicima u solidnih tumora, prognostičke čimbenike kod karcinoma dojke podijelila u tri kategorije: prvu kategoriju označavali su čimbenici za koje je sigurno dokazano da imaju prognostičko značenje te su korisni u kliničkom tretmanu bolesnica; drugoj kategoriji pripadali su čimbenici koji se klinički i biološki intenzivno proučavaju, ali čije značenje još treba procijeniti u studijama; dok su trećoj kategoriji pripadali čimbenici čije prognostičko značenje još nije istraženo u dovoljnoj mjeri.[11] Pripadnost pojedinih prognostičkih čimbenika karcinoma dojke opisanim skupinama prikazana je na tablici 3.

Iz tablice 3. je vidljivo da TNM-stadij i dalje zauzima najvažnije mjesto među prognostičkim čimbenicima, pri čemu je tumorska veličina najvažniji čimbenik predviđanja biološkog ponašanja karcinoma dojke. Otkriće karcinoma u ranom stadiju postulat je dobre onkološke prakse. Zbog toga se u velikom broju zemalja prišlo mamografskom probiru u svrhu ranog otkrivanja raka dojke. U posljednjih dvadesetak godina nekoliko randomiziranih, prospektivnih studija pokazalo je 30%-tnu redukciju mortaliteta od raka dojke u žena između 50 i 69 godina života koje su bile podvrgnute mamografskom probiru, a ako se izdvoji dobna skupina žena između 60 i 69 godina života, postotak redukcije moratalitеta je još veći te doseže vrijednost od 40%.[1] Potencijalna korist mamografskog probira za dobnu skupinu žena između 40 i 49 godina života još je nesigurna, u prvom redu zbog nedostatka adekvatnih studija koje bi evaluirale efikasnost probira u mlađoj dobnoj skupini žena.[1,2]

U patohistološkom smislu promjene su se manifestirale porastom učestalosti minimalnih, nepalpabilnih karcinoma dojke (T≤1 cm, T1a,b). Učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima kod ovih tumora je između 10 i 20%.[5,12,13,14] U skupini T1a tumora (T≤5 mm) taj je postotak još manji i kreće se oko 5%.[15] Bolesnice s minimalnim karcinomom dojke i nezahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima imaju 10-godišnji stupanj preživljavanja bez bolesti oko 90%.[12]

»Q probes« studija Udruge američkih patologa koja je obuhvatila podatke iz 199 ustanova, utvrdila je da je proporcija minimalnih karcinoma u populaciji obuhvaćenoj organiziranim mamografskim probirom 57,8%. Postotak minimalnih karcinoma otkrivenih drugim metodama ranog otkrivanja, u spomenutoj studiji iznosio je 36,5%.[16] U studiji Cadyja i suradnika, a koja je obuhvatila 1001 karcinom dojke iz populacije žena koje nisu bile obuhvaćene organiziranim mamografskim probirom, minimalni invazivni karcinomi činili su 28,5% svih karcinoma dojke, pri čemu su se metastaze u pazušnim limfnim čvorovima kod spomenutih karcinoma nalazile u 10% slučajeva.[17]

Najveće pak promjene, uvjetovane mamografskim probirom u tumorskoj patologiji dojke su one u učestalosti, histološkom tipu i liječenju neinvazivnih (*in situ*) karcinoma dojke. Tako je incidencija duktalnog *in situ* karcinoma dojke u SAD-u porasla sa 2,4 na 100 000 žena u 1973. godini, na 15,8 na 100 000 žena u 1992. godini, što predstavlja porast od 557%.[18] Ako se promatra udio neinvazivnih duktalnih karcinoma među svim mamografskim probirom dijagnosticiranim karcinomima dojke u nekim centrima u SAD-u, onda je taj udio porastao s 3–5% u premamografskom razdoblju, na 15–40% svih dijagnosticiranih karcinoma u centrima probira.[19] Promjena se dogodila i u pojavnosti histoloških tipova neinvazivnih karcinoma: dok je oko 90% duktalnih neinvazivnih karcinoma u razdoblju prije mamografskog probira pripadalo intraduktalnim karcinomima visokoga histološkog gradusa, velik broj mamografski detektiranih intraduktalnih karcinoma pripada karcinomima niskog ili intermedijarnoga histološkoga gradusa.[3]

Rezultati dobiveni analizom patohistoloških obilježja karcinoma dojke u našoj seriji uspoređeni su s podacima iz već spomenute serije Cadyja i suradnika, s obzirom na to da su obje serije obuhvatile približno jednak broj pacijentica u sredinama u kojima ne postoji organizirani mamografski probir.[17] Usporedba rezultata najvažnijih patohistoloških parametara prikazana je na tablici 4.

Tablica 3. *Prognostički faktori kod karcinoma dojke podijeljeni po kriterijima Udruge američkih patologa*
Table 3. *Prognostic factors in breast cancer ranked according to College of American Pathologists*

1. kategorija prognostičkih faktora Prognostic factorscategory 1	2. kategorija prognostičkih faktora Prognostic factorscategory 2	3. kategorija prognostičkih faktora Prognostic factorscategory 3
TNM-stadij/TNM grade	c-erB-2 (Her2-neu)	DNA-ploidija/DNA ploidy
Histološki gradus/Histological grade	Invazija limfokapilarnih prostora	Neovaskularizacija/Neovascularisation
Broj mitoza/Mitotic count	Lympho-vascular invasion	Transforming Growth Factor-α
Status hormonskih receptora	proliferacijski markeri (Ki-67,	Bcl-2
Hormone receptor status	frakcija S-faze staničnog ciklusa)	pS2
	Proliferation markers	Cathepsin D

Tablica 4. *Usporedba nekih patohistoloških parametara karcinoma dojke prezentiranih u seriji Cadyja i sur. s onima koji su prezentirani ovim radom*
Table 4. *Comparison between some pathohistological parameters of breast cancer in the study presented by Cady and al, with those presented by the current study*

Parametar Parameter	Cady i sur./et al., Boston/Cambridge, SAD (N=1001)	Prezentirana studija Current study, Split (N=937)
Tis	16%	2,77%
T1a,b	28,5%	15,16%
Srednji maksimalni promjer Mean maximum diameter	2,05 cm	2,65 cm
N1 tumori/N1 tumours	31%	42,9%
N1 tumori s >3 pozitivna čvora N1 tumours with >3 positive nodes	10%	44,53%
T1a,bN1 tumori T1a,bN1 tumours	10%	14,78%

Iz tablice je vidljivo da u populaciji žena splitske regije i dalje dominiraju palpabilni karcinomi dojke, s velikom učestalošću metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, pri čemu je najveći broj N+ pacijentica pripadao prognostički nepovoljnijoj skupini s 4 ili više zahvaćenih limfnih čvorova. Proporcija neinvazivnih karcinoma je izrazito mala, na razini učestalosti neinvazivnih karcinoma koje su zabilježene u zapadnim zemljama prije 30-ak godina. Prikazane razlike su vjerojatno posljedica različitih sredina u kojima su studije rađene, s posebnim naglaskom na razliku u postotku žena s obavljenim periodičnim mamografskim pregledima u ove dvije sredine, a koja je uvjetovana različitim stupnjem organizacije zdravstvene službe te razlikama socio-ekonomskog statusa i zdravstvene prosvijećenosti. Niska učestalost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima te velik broj dobro diferenciranih karcinoma u izdvojenoj skupini T1a,b karcinoma naše serije potvrđuju rezultate iz drugih istraživanja minimalnih invazivnih karcinoma dojke, kojima se ističe njihova izrazito povoljna prognoza.[20,21] Autorima nije poznat mogući objavljeni podatak o postotku žena u Hrvatskoj koje su obuhvaćene redovitim periodičnim mamografskim pregledima, a objavljeni podaci o utjecaju mamografskog probira na patohistološka obilježja karcinoma dojke u Hrvatskoj nađeni su jedino u nedavno objavljenom radu Vrdoljaka i sur. u kojem se pratio utjecaj programa za rano otkrivanje raka dojke na broj novootkrivenih minimalnih karcinoma.[22] Spomenuti program uveden je u Klinici za tumore u Zagrebu 1995. godine te obuhvaća klinički pregled, uz mamografiju i ultrazvučni nalaz dojki u asimptomatskih žena. U radu nije navedeno koliki je i s obzirom na dob koji dio ženske populacije obuhvaćen navedenim programom te koja je učestalost periodičnih pregleda u obuhvaćenoj populaciji žena. Postotak minimalnih invazivnih karcinoma je u razdoblju prije uvođenja programa iznosio 13–17%, što je u skladu s njihovom učestalošću u našoj studiji, dok se taj postotak u godinama nakon uvođenja programa kretao od 19% u 1995. godini do 26% u 1998. godini, koja je bila i posljednja godina u analiziranom razdoblju. U spomenutome radu nisu navedeni podaci o utjecaju programa na učestalost neinvazivnih karcinoma dojke.[22]

Slični su rezultati također nađeni usporedbom rezultata naše studije sa rezultatima francuske studije u kojoj je učestalost minimalnih invazivnih karcinoma u skupini žena koje nisu bile obuhvaćene mamografskim probirom iznosio 17,3%, dok je postotak pozitivnih pazušnih limnih čvorova u čitavoj skupini dijagnosticiranih tumora bio 41%. U skupini bolesnica obuhvaćenoj mamografskim probirom postotak T1a,b karcinoma bio je 33,7%.[23]

Povećana učestalost neinvazivnih karcinoma te minimalnih invazivnih karcinoma bez pazušnih limfonodalnih metastaza dovodi u pitanje dosadašnje kirurško liječenje bolesnica s malignomom dojke.

Potreba aksilarne disekcije u svakom izoliranom slučaju minimalnog karcinoma može se utvrditi određivanjem statusa tzv. limfnog čvora čuvara (»sentinel lymph node«).[24,25] Riječ je o metodi koja je senzitivna u predikciji zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova tumorom, pri čemu je postotak lažno negativnih rezultata prikazan u velikoj multicentričnoj studiji iznosio 11,4%.[26]

Prijašnje radikalno liječenje intraduktalnih karcinoma, u smislu mastektomije s disekcijom pazušnih limfnih čvorova, sve se više zamjenjuje poštednim kirurškim zahvatima s iradijacijom ili bez nje, osobito kod lezija koje su otkrivene na osnovi mamografski detektiranih kalcifikacija. Podaci prikupljeni iz nekoliko serija bolesnica s intraduktalnim karcinomom a koje su liječene poštedno širokom lokalnom ekscizijom, pokazali su da se rekurentni tumor javio u 18,4% slučajeva, dok je postotak lokalne rekurencije tumora u bolesnica koje su uz lokalnu ekscizijU liječene i radijacijskom terapijom iznosio 10,8%.[18] Rekurencije su uglavnom bile zabilježene u neposrednoj blizini prethodnog zahvata, što sugerira inkompletnu ekscizijU kao uzrok. Zbog toga je i postotak lokalne rekurencije manji kod bolesnica kod kojih je konzervativni kirurški zahvat uz patološku potvrdu »čistih« rubova bio kombiniran s radijacijskom terapijom.[18]

Konzervativno liječenje minimalnih invazivnih i neinvazivnih karcinoma zahtijeva koordinirani timski pristup koji bi trebao osigurati kvalitetnu interpretaciju mamografskih nalaza, kompletnu ekscizijU kliničkI okultnih lezija te detaljnu patohistološku evaluaciju bioptičkog materijala.[18,27,28] Zbog toga se u nekim europskim centrima pristupilo organiziranju takozvanih »Breast cancer units«, koje osiguravaju kvalitetnu dijagnostiku malignoma dojke, a čiju srž predstavlja timski rad radiologa, kirurga i patologa.[29]

Zaključak

Podaci o relativno niskoj učestalosti neinvazivnih karcinoma i minimalnih invazivnih karcinoma (T≤1 cm), kao i karcinoma čiji je histološki tip povezan s povoljnom prognozom, a koji su predstavljeni u ovome radu, nameću potrebu donošenja regionalne i nacionalne strategije prevencije raka dojke. U tom je smislu potrebno postići dogovor između stručnjaka različitih profila uključenih u epidemiologiju, dijagnostiku i liječenje bolesnica s malignomima dojke, o tome koji je oblik prevencije najbolji za hrvatske prilike. Do tada bismo na temelju dosadašnjih objavljenih studija o efikasnosti mamografskog probira preporučili liječnicima obiteljske medicine poticanje svojih pacijentica na redovite kliničke preglede, kao i na periodične mamografske preglede, osobito u dobnoj skupini između 50 i 74 godine života.[1]

LITERATURA

1. *Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL*. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995;273:149–54.
2. *Harris KM, Vogel VG*. Breast cancer screening. Cancer Metastasis Rev 1997;16:231–62.
3. *Tavassoli FA*. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch 2001;438:221–7.
4. *Hartman WH*. Minimal breast cancer: an update. Cancer 1984;53:681–4.
5. *Elston CW, Ellis IO*. The breast. 3. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998, str. 388.
6. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 5. izd. New York: Wiley-Liss; 1997, str. 123–130.

7. *Azzopardi JG, Chepick OF, Hartmann WH i sur*. The World Health Organisation histological typing of breast tumors. 2nd ed. Am J Clin Pathol 1982;78:806–16.
8. *Elston CW, Ellis IO*. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathol 1991;19:403–10.
9. *Holland R, Peterse JL, Millis R i sur*. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. Semin Diagn Path 1994;11:167–80.
10. *Goulding H, Pinder S, Cannon P i sur.* A new method for the assessment of oestrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. Hum Pathol 1995;26:291–4.
11. *Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D i sur*. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966–78.
12. *Seidman JD, Shnaper LA, Aisner SC*. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. Cancer 1995;75:65–71.
13. *Carter GL, Allen C, Henson DE*. Relation of tumour size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181–7.
14. *Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ, Gamagam P*. Prediciting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. J Am Coll Surg 1995;180:700–4.
15. *Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR,Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagam P.* Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma – Is it indicated? Cancer 1994;73:664–7.
16. *Nakleh RE, Zarbo RJ*. Surgical pathology-based outcomes assessment of breast cancer early diagnosis: a College of American Pathologists Q Probes study in 199 institutions. Arch Pathol Lab Med 2001;125:325–31.
17. *Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT*. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996; 131:301–8.
18. *Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C*. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. JAMA 1996;275:913–8.
19. *Tavassoli FA*. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. Mod Path 1998;11:140–54.
20. *Lee AKC, Loda M, Mackarem G i sur*. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bN0M0). Clinicopathologic features and outcome. Cancer 1997;79:761–71.
21. *Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter VP*. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,bN0M0). Cancer 1995;76:2266–74.
22. *Vrdoljak DV, Orešić V, Roth A i sur*. Effect of breast cancer screening program on the increased number of newly detected T1 tumors. Libri Oncol. 2001;29:163–9.
23. *Jacquemier J, Assada M, Aubert H i sur.* Departmental compilation of histoprognostic data in senology apropos of campaign screening in Bouches-du-Rhone. Bull Cancer. 1992;79(10):999–1008.
24. *Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW*. Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer. Virchows Arch 2000;436:97–101.
25. *Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE*. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. Am J Surg Pathol 1999;23:263–7.
26. *Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Conell M*. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. Cancer 2000;88:1099–107.
27. *Page DL, Jensen RA, Simpson JF*. Premalignant and malignant disease of the breast: the roles of the pathologist. Mod Pathol 1998;11:120–8.
28. *Schmidt F, Hartwagner KA, Spork EB, Groell R*. Medical audit after 26,711 breast imaging studies: improved rate of detection of small breast carcinoma (classified as Tis or T1a,b). Cancer. 1998;83(12).2516–20.
29. *Bussolati G*. Role of pathologists in breast cancer units. Acta clin Croat 2002;41:135.

UČESTALOST SENZIBILIZACIJE NA MASLINU U BOLESNIKA S PELUDNOM ALERGIJOM NA PODRUČJU ZADRA I DUBROVNIKA

HYPERSENSITIVITY TO POLLEN OF OLEA EUROPEA IN PATIENTS WITH POLLEN ALLERGY IN THE AREA OF ZADAR AND DUBROVNIK

NATAŠA SKITARELIĆ, NIKŠA SINDIK, NEVEN SKITARELIĆ, ANTUN MAZZI, ANA VULETIĆ, JOŠKO MIŠULIĆ*

Deskriptori: Polenoza – etiologija, epidemiologija; Pelud – imunologija; Stablo; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Preosjetljivost na pelud masline važan je uzrok peludnih alergija u mediteranskim zemljama. S obzirom na to da ne postoje podaci za hrvatsko priobalje, cilj ovoga rada bio je utvrditi učestalost preosjetljivosti na pelud masline među bolesnicima s peludnom alergijom u Zadru i Dubrovniku. Osim toga ispitali smo postoji li razlika između ove dvije primorske sredine Dalmacije u broju bolesnika i ekspresiji alergije na ovu važnu poljoprivrednu kulturu. Ukupno je u obje sredine, Zadru i Dubrovniku, ispitano 810-ero djece i odraslih, s preosjetljivosti na pelud. Zadarsku skupinu činilo je 546, a Dubrovačku 246 ispitanika. Svim ispitanicima uzeta je detaljna obiteljska i osobna anamneza, klinički su pregledani, izmjerena je plućna funkcija spirometrijom (odrasli i djeca starija od 7 godina) te učinjeno kožno prick-testiranje i enzimatsko-imunološki UniCAP test za određivanje specifičnih IgE-protutijela. Statistička obrada podataka učinjena je χ^2-testom. Preosjetljivost na pelud masline dokazana je u 66/810 bolesnika s peludnom alergijom (8,15%). Usporedba između Zadra i Dubrovnika nije pokazala statistički značajne razlike u broju ispitanika s preosjetljivošću na pelud masline. Također, između bolesnika u dvije ispitivane sredine nije dokazana statistički značajna razlika u ekspresiji preosjetljivosti, usporedbom vrijednosti kožnog prick-testa, vrijednosti specifičnih IgE-protutijela te kliničke slike oboljelih. Najveći broj ispitanika s preosjetljivošću na pelud masline boluje od alergijskog rinitisa, 39/66 (59%). Većina ispitanika s preosjetljivošću na pelud masline, 51/66 (77%), stanovnici su gradske

* **Opća bolnica Zadar** (Nataša Skitarelić, dr. med.; dr. sc. Neven Skitarelić, dr. med.; mr. sc. Antun Mazzi, dr. med.; Ana Vuletić, dipl. ing. med. biokem.; Joško Mišulić, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (mr. sc. Nikša Sindik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Skitarelić, Široka ulica 9a, 23 000 Zadar

Primljeno 8. svibnja 2001., prihvaćeno 21. siječnja 2003.