

# EPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNIH TUMORA DOJKE S OBZIROM NA PATOHISTOLOŠKE I IMUNOHISTOKEMIJSKE PROGNOŠTIČKE ČIMBENIKE

ZVONIMIR ZORE, MLADEN STANEC, IVAN MILAS, IVAN PENAVIĆ, TOMISLAV OREŠIĆ,  
ANDREJ ROTH i DUBRAVKA MUŽINA

*Zavod za onkološku kirurgiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska*

Cilj ove studije je analizirati čimbenike TNM klasifikacije invazivnih tumora dojke na koje se može utjecati Nacionalnim programom ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj. Osim preliminarnih izvješća HZZJZ o uspjehu provedbe Nacionalnog programa, mali je broj objavljenih kliničkih ili epidemioloških radova u našoj zemlji koji prezentiraju uspješnost provedbe programa ranog otkrivanja raka dojke. Obradeno je 75 bolesnica, kirurški liječenih zbog invazivnog tumora dojke tijekom jednomjesečnog razdoblja 2011. godine, životne dobi od 36 do 86 godina, srednje dobi  $64 \pm 11,36$  godina. Većini bolesnica (68%) maligna bolest dojke dijagnosticirana je u lokaliziranom stadiju i po tom rezultatu stojimo uz bok razvijenim europskim zemaljama. Veličina novotkrivenih tumora pokazuje nastavak trenda otkrivanja tumora sve manje veličine kao i manji postotak udjela tumora veličine pT3 i pT4. Prema tom rezultatu približili smo se mnogim europskim zemljama. Iz rezultata korelacijske analize, veličine tumora, estrogenskih (ER) i progesteronskih (PR) receptora, proteina HER-2, Ki-67 i histološkog gradusa tumora, volumen tumora nije pokazao značajniju korelaciju s bilo kojim od navedenih parametara. Ekspresija konkordantnog fenotipa (ER+, PR+) receptorskog para i negativan HER-2 status tumora bili su zastupljeni u najvećem broju pregledanih bolesnica. Druga najzastupljenija skupina imala je tumor s tzv. "triple" negativnim imunohistokemijskim (IHK) fenotipom (ER-, PR-, HER-2-). Može se zaključiti da program ranog otkrivanja karcinoma dojke u RH i Klinici za tumore u Zagrebu opravdava svoje postojanje jer se nastavlja dobar trend otkrivanja malignih tumora dojke u sve ranijem stadiju bolesti u odnosu na veličinu novootkrivenih tumora i lokalnu uznapredovalost.

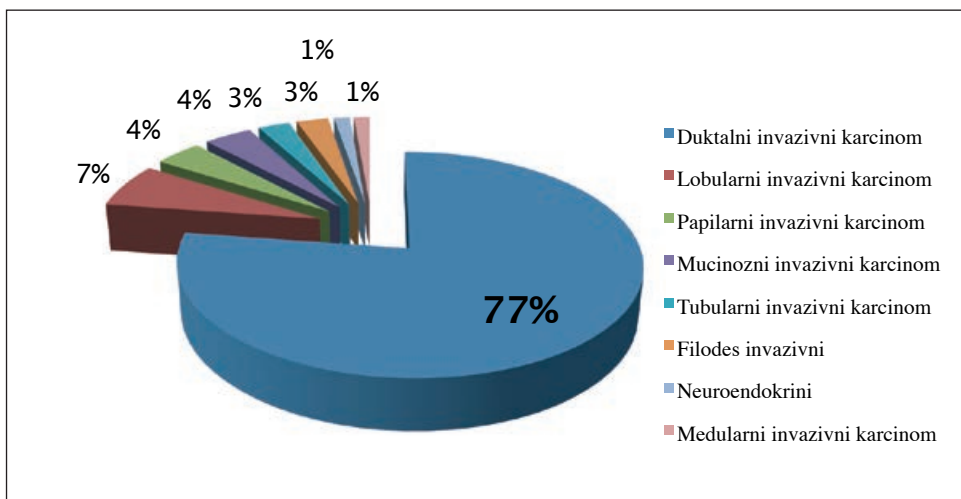
*Ključne riječi:* epidemiologija, patohistologija, imunohistokemija, invazivni tumori dojke

*Adresa za dopisivanje:* Dr. sc. Zvonimir Zore, dr. med.  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"  
Klinika za tumore,  
Zavod za onkološku kirurgiju  
Ilica 197  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 38513783542; faks: 38513775536,  
E-pošta: zore.zvonimir@gmail.com

## UVOD

Sukladno trendovima u svijetu, u Republici Hrvatskoj se primjećuje porast incidencije raka dojke od početka registracije malignih bolesti. Tijekom zadnjih 25 godina došlo je do gotovo dvostrukog porasta incidencije raka dojke (1). Najčešći uzrok smrti žena u Hrvatskoj, u dobi između 35 i 59 godina života, bio je rak dojke (2,3). Tijekom 2010. godine 872 osobe su umrle od iste bolesti. Uspjeh liječenja a time i prognoza bolesti kod bolesnica s karcinomom dojke u izravnoj je vezi sa stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Otkriti malignu promjenu što manje veličine i u lokaliziranom stadiju cilj je Nacionalnog programa preven-

cije i ranog otkrivanja raka dojke u RH koji se provodi od sredine 2006. godine, pod imenom "Mamma". Prema prvim preliminarnim analizama uočava se da su karcinomi otkriveni mamografskim probirom manje veličine i u lokaliziranom stadiju, u odnosu na one prije uvođenja mamografskog probira u RH (2). Cilj ove studije je prezentiranje rezultata analize čimbenika koji se rutinski određuju histološki i imunohistokemijski (IHK) u bolesnica s karcinomom dojke a sastavni su dio patohistološkog (PHD) nalaza: histološki tip tumora, histološki gradus, TNM klasifikacija, hormonski receptori (HR), protein HER-2 i proliferacijski indeks (Ki-67). Nacionalnim programom ranog otkrivanja raka dojke može se utjecati na čimbenike TNM



Sl. 1. Struktura ispitanica prema histološkom tipu tumora dojke

klasifikacije odnosno na klinički stupanj uznapredovalosti maligne bolesti. Ostali patohistološki i imunohistokemijski čimbenici koji se obrađuju u ovom istraživanju odnose se na osobine samog tumora, odnosno na njegovo biološko ponašanje a time i agresivnost. Na njih se ne može utjecati mjerama programa ranog otkrivanja raka dojke. Ovi nam čimbenici daju korisne informacije o tome koja će skupina bolesnica, prema njima, imati povoljniji terapijski učinak a time i prognozu bolesti.

## ISPITANICI I POSTUPCI

Rad je napravljen u KBC-u "Sestre milosrdnice" na Zavodu za onkološku kirurgiju. U istraživanje je tijekom jednomjesečnog razdoblja 2011. godine uključeno 75 bolesnica u kojih je nakon kirurškog liječenja postavljena patohistološka dijagnoza invazivnog tumora dojke. Muških ispitanika nije bilo. Prema imunohistokemijskoj reakciji tumora dojke na estrogenske i progesteronske receptore nalaz se smatrao negativnim ako je reaktivnost pokazalo manje od 10% tumorskih stanica odnosno jezgri. Pozitivnim nalazom HER-2 proteina smatrani su oni sa 3+ ili 2+, ali jasno potvrđeni kromogenom hibridizacijom (CISH) *in situ* ili kod nejasnog CISH, fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH). Prema proliferacijskom biljevu Ki-67, nizak stupanj proliferacije smatran je ako je u nalazu bilo do 15% pozitivnih tumorskih stanica. Srednji stupanj proliferacije iznosio je 15-30%, a visoki stupanj proliferacije ako je iznosio više od 30% pozitivnih tumorskih stanica. Matematički se dobila vrijednost koju bismo uvjetno mogli nazvati volumenom tumora, koja približno odgovara potpuno točnom volumenu. Veličina tumora odredila se kao prosječna za skupinu bolesnica s istim IHK fenotipom tumora. Slično kao i prosječnu veličinu tumora, histološke graduse tumora odredi-

lo se kao prosječnu vrijednost za skupinu bolesnica s istim IHK fenotipom tumora.

Statistička obrada podataka napravljena je pomoću programa SPSS for Windows 17 (SPSS Inc., Chicago, IL). Statistička obrada obuhvatila je deskriptivnu statistiku te testiranje korelacije između varijabli (Piersonov koeficijent korelacije ( $r$ ), *point* bi-serijski koeficijent korelacije) i određivanje faktora determinacije.

## REZULTATI

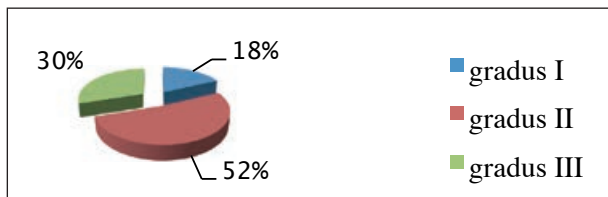
Ispitanice su bile u dobi od 36 do 86 godina, srednja dob bila je  $64 \pm 11,36$  godina. Od toga je 30 pacijentica (40%) imalo 60 godina ili manje, a 45 (60%) pacijentica bilo je starije od 60 godina.

Od ukupnog broja, 30 (40%) pacijentica imalo je tumor na desnoj dojci, dok je 45 (60%) imalo tumor na lijevoj dojci.

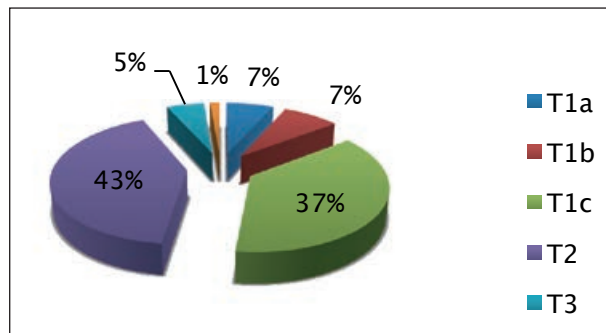
Prema histološkom tipu tumora najviše ispitanica imao je duktalni invazivni karcinom (58-77%) i lobularni invazivni karcinom (5-7%), dok je 12 ispitanica imalo neki drugi histološki tip tumora: papilarni, mucinozni, tubularni, medularni, filodes maligni tip i neuroendokrini (sl. 1).

Prema histološkom gradusu tumora, 13 pacijentica imalo je gradus I, 38 gradus II, a 22 ispitanice gradus III (sl. 2).

Od ukupnog broja 50 (68%) pacijentica nije imalo pozitivne metastaze u aksili, dok je 25 (32%) pacijentica imalo pozitivne aksilarne limfne čvorove. Udaljene metastaze imale su samo 3 ispitanice (4%), dok ih 96% nije imalo.



Sl. 2. Struktura ispitanica prema histološkom gradusu tumora dojke

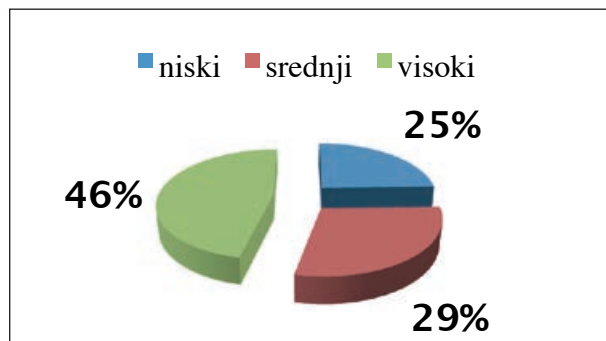


Sl.3. Struktura ispitanica prema veličini tumora

Struktura ispitanica ovisno o veličini tumora prikazana je na sl. 3. Od ukupnog broja pacijentica s invazivnim tumorima dojke, 56 (77%) imalo je estrogen pozitivne receptore, a 17 (23%) estrogen negativne receptore, dok su 44 (60%) ispitanice imale pozitivne progesteronske receptore, a 29 (40%) ih je imalo negativne progesteronske receptore.

Positivni HER-2 status tumora imalo je 14 (19%) ispitanica, dok je 59 (81%) ispitanica imalo negativan HER-2.

Struktura pacijentica prema proliferacijskoj aktivnosti tumora (Ki-67) prikazana je na sl. 4. Niski proliferacijski indeks imalo je 18 (25%) pacijentica, srednji proli-



Sl. 4. Struktura ispitanica prema proliferacijskom indeksu

Tablica 1.

Korelacijska analiza između veličine tumora, estrogenih i progesteronskih receptora, HER-2 statusa, proliferacijskog indeksa te histoloških gradusa tumora.

Varijabla		Volumen tumora	Estrogenski receptori	Progesteronski receptori	HER-2	Proliferacijski indeks	Histološki gradus tumora
Volumen tumora	Pearson Correlation		0,03	-0,16	-0,12	0,11	0,17
	Sig. (2-tailed)		0,79 NS	0,18 NS	0,32 NS	0,35 NS	0,14 NS
	N		73	73	73	73	73
Estrogenski receptori	Pearson Correlation	0,03		0,679(**)	-0,23	-0,336(**)	-0,424(**)
	Sig. (2-tailed)	0,79 NS		<0,0001 S	0,06 NS	<0,0001 S	<0,0001 S
	N	73		73	73	73	73
Progesteronski receptori	Pearson Correlation	-0,16	0,679(**)		-0,387(**)	-0,353(**)	-0,469(**)
	Sig. (2-tailed)	0,18 NS	<0,0001 S		<0,0001 S	<0,0001 S	<0,0001 S
	N	73	73		73	73	73
HER-2	Pearson Correlation	-0,12	-0,23	-0,387(**)		0,23	0,269(*)
	Sig. (2-tailed)	0,32 NS	0,06 NS	<0,0001 S		0,06 NS	0,02 S
	N	73	73	73		73	73
Proliferacijski indeks	Pearson Correlation	0,11	-0,336(**)	-0,353(**)	0,23		0,647(**)
	Sig. (2-tailed)	0,35 NS	<0,0001 S	<0,0001 S	0,06 NS		<0,0001 S
	N	73	73	73	73		73
Histološki gradus tumora	Pearson Correlation	0,17	-0,424(**)	-0,469(**)	0,269(*)	0,647(**)	
	Sig. (2-tailed)	0,14 NS	<0,0001 S	<0,0001 S	0,02 S	<0,0001 S	
	N	73	73	73	73	73	

feracijski indeks 21 (29%), a visoki proliferacijski indeks zabilježen je u 34 (46%) pacijentice.

U tablici 1 prikazana je korelacijska analiza između veličine tumora, estrogenskih, progesteronskih receptora, HER-2 statusa, proliferacijskog indeksa te histoloških gradusa tumora. Volumen tumora nije pokazivao značajne korelacije s bilo kojim tumorskim receptorima, proliferacijskim indeksom ili histološkim gradusima tumora ( $p > 0,05$ ). Tumori s pozitivnim estrogenskim receptorima češće su bili povezani s pozitivnim progesteronskim receptorima (oko 46% povezanosti), negativnim HER-2 (oko 15% povezanosti) i nižim proliferacijskim indeksom (oko 11,36%) te nižim histološkim gradusom tumora (oko 17,9% povezanosti). Tumori s pozitivnim progesteronskim receptorima češće su bili i estrogenski pozitivni (oko 46% povezanosti), HER-2 negativni (oko 15,21% povezanosti), s nižim proliferacijskim indeksom (oko 12,5% povezanosti) i s nižim histološkim gradusom tumora (oko 22,5% povezanosti). HER-2 pozitivni tumori bili su češće progesteronski negativni (oko 15,21% povezanosti) i imali su viši histološki gradus tumora (oko 7,3% povezanosti). Visoki proliferacijski indeks bio je (oko 11,56% povezan) s negativnim estrogenskim receptorima (oko 12,2% povezan) s negativnim progesteronskim receptorima i oko 42% povezan s visokom histološkim gradusom tumora. Visoki histološki gradus tumora bio je negativno koreliran s pozitivnim estrogenskim (11,56%) i progesteronskim receptorima (12,25%) i pozitivno s pozitivnim HER-2 (7,3%) i visokim proliferacijskim indeksom (42,25%).

## RASPRAVA

Najveća skupina žena u ovom radu bila je u postmenopauzalnoj dobi, srednje dobi 64 godine, što je konzistentno trendu porasta incidencije raka dojke u žena starije životne dobi, iznad 75 godina, u Republici Hrvatskoj (za razliku od zemalja zapadne Europe) od početka registracije malignih bolesti dojke (1). Po ovom rezultatu imamo najstariju populaciju u Europi što se tiče prosječne životne dobi bolesnica u trenutku otkrivanja maligne bolesti dojke. Raspon srednje životne dobi u europskim zemljama varira između 59 i 63 godine (4-6).

U nedavno objavljenom istraživanju u RH koje je obuhvatilo 1202 bolesnice liječene zbog malignog tumora dojke u desetogodišnjem razdoblju (1997.-2007.), navodi se podatak da je srednja dob bolesnica u 1999. godini bila 54,6, a 2004. godine 58,7 godina (7).

Većina obrađenih ispitanica imala je malignu bolest u lokaliziranom stadiju što je ohrabrujući epidemiološki

podatak trenda otkrivanja malignih tumora u lokaliziranom stadiju u odnosu na stanje prije uvođenja mamografskog probira u RH, kada je postotak otkrivenih tumora u lokaliziranom stadiju iznosio samo 41% (2). U istraživanju koje je obuhvatilo 1202 bolesnice liječene zbog malignog tumora dojke u desetogodišnjem razdoblju u RH (1997.-2007.) učestalost aksilarnih metastaza varira između 50% do 37% (7). Prema rezultatu otkrivanja tumora u lokaliziranom stadiju u ovom istraživanju svrstavamo se u red razvijenih europskih zemalja čiji registar za rak objavljuje 31% bolesnica s aksilarnim metastazama (3-5).

Prema ranije objavljenim rezultatima istraživanja utjecaja programa za rano otkrivanje raka dojke na povećanje broja novootkrivenih tumora veličine T1a i T1b na Klinici za tumore u Zagrebu, razlike u veličini novootkrivenih tumora nisu bile značajne u razdoblju od 1990. do 1994. godine, ali su bile značajne u razdoblju od 1995. do 2001. godine, što se poklapa s uvođenjem programa za rano otkrivanje raka dojke u Klinici za tumore koji se počeo provoditi od 1993. godine (8).

Veličina novootkrivenih tumora u analiziranih bolesnica u ovom istraživanju pokazuje nastavak trenda otkrivanja tumora sve manje veličine kao i manji postotak udjela tumora veličine pT3 i pT4 i blizak je nedavno objavljenom rezultatu otkrivanja tumora prosječne veličine pT1 u 53%, pT3 tumora u 7,5% i pT4 tumora u 1,5% bolesnica u desetogodišnjem razdoblju na uzorku od 1202 bolesnica (7). Prema tom rezultatu približili smo se mnogim europskim zemljama u kojima veličina novootkrivenih tumora stadija pT1 varira između 52,3% do 22,8 % (4-6).

Primjetno je da je više ispitanica imalo malignu bolest u lijevoj dojci što se može smatrati slučajnim nalazom u ovom istraživanju. Druge razloge takvog nalaza, ako postoje, moglo bi se pronaći dodatnim istraživanjem. Najveći broj ispitanica u radu, prema histološkom tipu tumora, imalo je duktalni invazivni karcinom. Drugi po učestalosti histološki tip bio je lobularni invazivni karcinom. Broj ostalih histoloških tipova invazivnih tumora bio je vrlo malen. Prema histološkom gradusu tumora, više od pola ukupnog broja ispitanica imalo je histološki gradus II.

Prema IHK parametrima većina ispitanica u radu imala je pozitivan hormonski receptorski i negativan HER-2 status. Invazivne tumore s visokom proliferacijskom aktivnosti imalo je gotovo polovica ispitanica, dok su najmanje bili zastupljeni invazivni tumori s niskom proliferacijskom aktivnosti. Zbog dobivanja što preciznijih podataka proliferacijska aktivnost tumora stupnjevana je na nisku, srednju i visoku, za razliku od drugih epidemioloških istraživanja u kojima autori obično invazivnim tumorima dojke određuju samo ni-



sku ili visoku proliferacijsku aktivnost, s proizvoljno ili dogovorno određenim pragom, između 10-16% pozitivnih jezgara tumorskih stanica. Konsenzus oko određivanja razine visoke ili niske proliferacijske aktivnosti tumorskih stanica do danas nije donesen (9,10).

Iz rezultata korelacijske analize, između veličine (volumena) tumora, ER, PR, HER-2, Ki-67, i histološkog gradusa tumora, vidi se da volumen tumora nije pokazao značajniju korelaciju s bilo kojim od navedenih parametara. Pozitivni HR status pokazao je pozitivnu korelaciju međusobno i s negativnim HER-2, nižim Ki-67 i nižim gradusom tumora. HER-2+ tumori pokazali su pozitivnu korelaciju s negativnim HR, visokim Ki-67 i višim gradusom tumora. Visoki Ki-67 pokazao je pozitivnu korelaciju s negativnim HR, pozitivnim HER-2 i višim gradusom tumora. Visoki histološki gradus tumora pokazao je pozitivnu korelaciju s negativnim HR, pozitivnim HER-2 i visokim Ki-67.

Tablica 2 prikazuje skupine bolesnica prema imunohistokemijskoj reakciji tumora dojke na estrogenske, progesteronske receptore i protein HER-2, kao i prosječnu veličinu i prosječni histološki gradus tumora dobiveni prema IHK profilu pripadajuće skupine. Prikazani fenotipski entiteti na osnovi IHK čimbenika važni su danas zbog dobivanja boljih dijagnostičkih, prognostičkih i prediktivnih informacija neophodnih za što bolje klasificiranje i diferenciranje pojedinih tipova tumora dojke.

Ekspresija konkordantnog fenotipa (ER+, PR+) receptorskog para i negativan HER-2, odlika je uglavnom tumora žena starije životne dobi odnosno postmenopauzalne dobi (11). Karcinomi dojke u većini kliničkih i epidemioloških istraživanja najčešće su tog IHK fenotipa, najpovoljnijeg u terapijskom i prognostičkom smislu (12,13).

Kako se vidi, ova IHK fenotipska skupina bila je zastupljena u najvećem broju analiziranih bolesnica ovog istraživanja. Ova skupina imala je najniži prosječni histološki gradus tumora u odnosu na ostale IHK skupine i prosječno veliki tumor. Druga najzastupljenija jest tzv. "triple" negativna IHK fenotipska skupina (ER-, PR-, HER-2-) s visokim prosječnim histološkim gradusom i skoro tri puta manjom prosječnom veličinom tumora nego što ga je imala prethodno spomenuta skupina. Ovaj IHK fenotip odlika je uglavnom tumora u žena mlađe životne dobi, odnosno premenopauzalne dobi, a daje najlošije terapijske izgleda nositelju, a time i lošiju prognozu bolesti. Najveću prosječnu veličinu tumora i najviši prosječni histološki gradus imala je IHK fenotipska skupina (ER-, PR-, HER-2+). Najmanju prosječnu veličinu tumora s relativno niskim prosječnim histološkim gradusom imala je IHK fenotipska skupina (ER+, PR-, HER-2-).

Tablica 2.

Skupine ispitanica prema imunohistokemijskom fenotipu tumora i dobivenoj prosječnoj vrijednosti veličine tumora i histološkog gradusa za svaku skupinu.

n	ER	PR	HER-2	Prosječna "veličina tumora" (mm <sup>3</sup> )	"Prosječni" gradus tumora
41	+	+	-	16254,00	1,85
7	+	-	-	3396,86	2,29
5	+	-	+	8863,20	2,40
6	-	-	+	18577,00	2,83
11	-	-	-	5418,27	2,55

Deskriptivnom statistikom analiziranih skupina bolesnica dobili smo osnovne epidemiološke podatke o malignoj bolesti, tipu, kliničkim, histološkim i IHK prognostičkim i prediktivnim čimbenicima. Podaci korelacijske analize pokazali su međusobni odnos prognostičkih čimbenika i biološku narav maligne bolesti. Rezultati deskriptivne i korelacijske analize u ovom radu sukladni su, uz minimalna odstupanja, s literaturnim podacima i recentnim epidemiološkim, kliničkim i drugim istraživanjima na području invazivnih tumora dojke (14-17).

Iz prikazanih rezultata i dosadašnje rasprave može se zaključiti da program ranog otkrivanja karcinoma dojke u RH i Klinici za tumore u Zagrebu opravdava svoje postojanje, jer doprinosi otkrivanju malignih tumora dojke u ranijoj fazi bolesti u odnosu na veličinu novootkrivenih tumora i lokalnu uznapređovalost, a što se u konačnici odražava na povoljniju prognozu bolesti. Većina analiziranih bolesnica prema patohistološkim i imunohistokemijskim čimbenicima imat će dobre izgleda u smislu odabira i učinkovitosti načina liječenja s dobrim prognostičkim izgledima.

## L I T E R A T U R A

1. Znaor A. Epidemiologija raka dojke. 1. Hrvatski kongres ginekološke onkologije s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka / ESGO, Hrvatsko ginekološko društvo (ed).- Zagreb: Hrvatsko ginekološko onkološko društvo, 2008, 56-57.
2. Znaor A. Rak dojke u Hrvatskoj-kako stojimo i što očekujemo? HČJZ 2008; 4: broj 13.
3. Strnad M. Epidemiologija raka u Hrvatskoj. Drugi kongres hrvatskog senološkog društva Dubrovnik. Zbornik radova, 2003, 3-8.

4. Sant M, Allemani C, Capocaccia R i sur. The EURO-CARE Working Group Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003; 106: 416-22.
5. Sant M, Allemani C, Berrino F i sur. Breast carcinoma survival in Europe and the United State. *Cancer* 2004; 100: 715-22.
6. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G i sur. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70:137-43.
7. Lambaša S, Tomasović Lončarić Č, Stanec Z, Trutin Ostović K, Križanac Š. Analiza dobne distribucije i stupnja lokalne proširenosti raka dojke kod bolesnica operiranih u 11-godišnjem razdoblju u kliničkoj bolnici "Dubrava". *Lijec Vjesn.* 2011; 133: 312-31.
8. Vrdoljak D, Juzbašić S, Roth A, Orešić T, Mužina D. Utjecaj programa za rano otkrivanje raka dojke na povećanje broja novootkrivenih T1 tumora. III hrvatski kirurški kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Knjiga sažetaka. Pula 2002, str. 293.
9. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32825 patients. *Breast* 2008; 17: 323-34.
10. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174-83.
11. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS i sur. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1695-705.
12. Schneider J, Tejerina GA, Sanchez J, Perea C, Tejerina BA, Lucas AR. Molecular subgroups of small (pT1) breast carcinomas belonging exclusively to the ductal infiltrating variety. *Cancer Genomics Proteomics* 2007; 4: 399-402.
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32.
14. Elston CW, Ellis IO, Goulding H, Pinder S E. Role of pathology in the prognosis and management of breast cancer. U: Elston CW, Ellis IO, eds. *The Breast*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998, 385-433.
15. Page DL, Roy AJ, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 195-208.
16. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognostic and prediction. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 245-62.
17. Goyanes RIA, Perez XE, Rodriguez RC i sur. Hormone Receptors and Other Prognostic Factors in Breast Cancer in Cuba. *MEDICC Rev* 2010;12: 36-40.

## S U M M A R Y

### EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE BREAST CANCER ACCORDING TO HISTOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY PROGNOSTIC FACTORS

Z. ZORE, M. STANEC, I. MILAS, I. PENAVIĆ, T. OREŠIĆ, A. ROTH and D. MUŽINA

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Oncologic Surgery, Zagreb, Croatia*

The aim of this study was to analyze the TNM classification factors of invasive breast cancer that can be affected by the national program for early detection of breast cancer in the Republic of Croatia. The other analyzed factors related to histology and immunohistochemistry have no such impact as they are related to biological behavior and aggressiveness of malignant breast tumors, thus providing useful predictive and prognostic information. The study was performed at Department of Oncologic Surgery, Sestre milosrdnice University Hospital Center, and included 75 patients surgically treated for invasive breast cancer during the period of one month in 2011, mean age  $64 \pm 11.36$  (range 36-86) years. Most of the patients (68%) with malignant breast disease were diagnosed in a localized stage, which is consistent with the reports from developed European countries. The size of the newly discovered tumors showed continuation of a trend of detecting tumors of ever less size and a lower percentage of pT3 pT4 tumors. This result proved superior to those reported from many European countries. The results of correlation analysis, tumor size, estrogen and progesterone receptor, HER-2 protein, Ki-67, and histologic tumor grade, tumor size did not show significant correlation with any of these parameters. Concordant expression of phenotype (ER+, PR+) receptor pairs and negative HER-2 was recorded in most study patients. The second most frequent group had tumors with so-called 'triple-negative' immunohistochemistry negative phenotype (ER-, PR-, HER-2). In conclusion, the program of early detection of breast cancer in the Republic of Croatia and at the University Hospital for Tumors justifies its existence for revealing malignant breast tumors at an earlier stage of the disease considering the size local stage of newly diagnosed tumors.

**Key words:** epidemiology, histopathology, immunohistochemistry, invasive breast tumors