

ANALIZA DOBNE DISTRIBUCIJE I STUPNJA LOKALNE PROŠIRENOSTI RAKA DOJKE KOD BOLESNICA OPERIRANIH U 11-GODIŠNJEM RAZDOBLJU U KLINIČKOJ BOLNICI »DUBRAVA«

TRENDS IN STAGE AND AGE CHARACTERISTICS OF THE FEMALE BREAST CANCER TREATED IN 11-YEAR PERIOD AT UNIVERSITY HOSPITAL »DUBRAVA«

SMILJKA LAMBAŠA, ČEDNA TOMASOVIĆ LONČARIĆ, ZDENKO STANEC,
KARMEN TRUTIN OSTOVIĆ, ŠIMUN KRIŽANAC*

Deskriptori: Karcinom dojke – patologija, dijagnoza, kirurgija; Stadij tumora; Limfni čvorovi – patologija; Dobna raspodjela; Retrospektivne studije

Sažetak. U retrospektivnoj studiji analizirali smo i usporedili faktore lokalne proširenosti raka dojke, odnosno veličinu tumora i status regionalnih limfnih čvorova u razdoblju od 1997. do 2007. Također smo uspoređivali zastupljenost pojedinih dobnih skupina i prosječnu dob bolesnica u promatranom razdoblju. Studijom su obuhvaćene samo one bolesnice kod kojih je dijagnoza postavljena na otvorenoj kirurškoj biopsiji, a bilo je moguće odrediti lokalnu proširenost tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze (pT i pN stadij), ukupno 1202 bolesnice. Prosječna veličina tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 2,2 cm, a kretala se između 1,7 cm (2005.) i 2,4 cm (1997., 1999.). Učestalost metastaza u pazušnim limfnim čvorovima varirala je između 37% (2001.) i 50% (2000. i 2006.). Prosječno u 6% svih slučajeva rak dojke dijagnosticiran je u neinvazivnom (*in situ*) stadiju. Srednja dob bolesnica bila je 56,8 godina, a prema promatranim godinama kretala se između 54,3 (1999.) i 59,1 (2004.) godina. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu prema stadiju bolesti ili dobi bolesnica u vrijeme postavljanja dijagnoze u cijelome promatranom razdoblju. Isto tako nije bilo statistički značajnih razlika u proširenosti bolesti u vrijeme dijagnoze kod bolesnica mlađih i starijih od 50 godina.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology, diagnosis, surgery; Neoplasm staging; Lymph nodes – pathology; Age distribution; Retrospective studies

Summary. In a retrospective study we analyzed and compared the factors of local spread of breast cancer, namely tumor size and status of regional lymph nodes and patient age in the period from 1997 to 2007. The study includes only those patients in whom the diagnosis was made in an open surgical biopsy and it was possible to determine the local extent of disease at the time of diagnosis (pT and pN stage), a total of 1202 patients. We also compared the findings in patients younger and older than 50 years. The average tumor size at diagnosis was 2.2 cm and ranged between 1.7 cm (2005) and 2.4 cm (1997, 1999). The percentage of metastases in regional lymph nodes varied between 37% (2001) and 50% (2000 and 2006). The average of 6% of all cases of breast cancer was diagnosed in non-invasive (*in situ*) stage. The mean patient age was 56.8 years and for the observed age ranged between 54.3 (1999) and 59.1 (2004) years. There was no statistically significant difference in relation to disease stage or patient age at diagnosis observed throughout the entire period of time. There was also no statistical difference in stage of disease at the time of diagnosis in patients younger and older than 50 years.

Liječ Vjesn 2011;133:312–314

U Hrvatskoj se svake godine dijagnosticira oko 2300 novih slučajeva raka dojke. Rak dojke najčešći je uzrok smrti od raka kod žena i najčešći pojedinačni uzrok smrti žena u dobi od 35 do 64 godine. Budući da je uspjeh terapije odnosno preživljenje u izravnoj vezi sa stadijem bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze, Ministarstvo zdravstva RH pokrenulo je Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Ovim programom predviđen je mamografski probir ženske populacije između 50 i 69 godina svake druge godine.

Rak dojke može biti lokaliziran odnosno ograničen na primarno sjelo, lokalno uznapredovali kada zahvaća regionalne limfne čvorove i proširen na druge organe i tkiva. Procjena opsega proširenosti bolesti temelji se na veličini tumora, statusu regionalnih limfnih čvorova te pojavi ili odsutnosti udaljenih metastaza u vrijeme postavljanja dijagnoze. U ovoj studiji analizirani su i uspoređivani skupljeni podaci o stadiju proširenosti bolesti te o dobi pacijentica u vrijeme kad je bolest dijagnosticirana u razdoblju od 11 godina. Posebna pozornost posvećena je udjelu žena mlađih od 50 godina, odnosno onih koje nisu uključene u organizirani dvogodišnji probir.

Bolesnice i metode

U promatranom razdoblju 1233 nova slučaja raka dojke dijagnosticirana su u Zavodu za patologiju Kliničke bolnice »Dubrava«. Sve su bolesnice operirane u Klinici za plastičnu kirurgiju KB Dubrava. Rak dojke dijagnosticiran je kod 8 muškaraca tijekom promatranog razdoblja, no oni nisu uključeni u ovu studiju. U istraživanje su uključene samo one bolesnice kod kojih je dijagnoza postavljena na otvorenoj kirurškoj biopsiji i samo u slučajevima kada je bilo moguće odrediti stadij lokalne proširenosti tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze (pT i pN-stadij), ukupno 1202 bolesnice.

* **Zavod za patologiju, KB »Dubrava«, Zagreb** (Smiljka Lambaša, dr. med.; mr. sc. Čedna Tomasović Lončarić, dr. med.; prof. dr. sc. Šimun Križanac, dr. med.), **Klinika za plastičnu kirurgiju Medicinskog fakulteta, KB »Dubrava«, Zagreb** (prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. med.), **Odjel za kliničku citologiju i citometriju, KB »Dubrava«, Zagreb** (mr. sc. Karmen Trutin Ostović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Lambaša, Zavod za patologiju, KB »Dubrava«, Av. Gojka Suška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: slambasa@kbbd.hr
Primljeno 21. veljače 2011., prihvaćeno 19. svibnja 2011.

Uzorci tumorskog i limfnog tkiva standardno su fiksirani u 10%-tome puferiranom formalinu, uklopljeni u parafinske blokove od kojih su napravljeni histološki rezovi obojeni HE bojenjem.

Histološka dijagnoza postavljena je u skladu s klasifikacijom tumora dojke Svjetske zdravstvene organizacije.¹ Analizirani su veličina tumora, stanje regionalnih limfnih čvorova i stadij bolesti. Stadij bolesti određen je u skladu s važećim TNM-sustavom za klasifikaciju zloćudnih tumora Međunarodne unije za borbu protiv raka.² Stadiji 0, I, IIA i IIB grupirani su u zajednički, odnosno rani stadij, a stadiji IIIA, B i C u uznapredovali stadij bolesti. Pacijentice su bile podijeljene u dobne skupine od 10 godina, a za neke analize u dvije dobne skupine, odnosno dobi <50 i ≥50 godina.

Statistička analiza

Svi podaci prikazani apsolutnim i relativnim brojevima ušli su u osobno računalo s pomoću programa *Microsoft Excel* i prebačeni su u Statistički paket za društvene znanosti (SPSS), verzija 10,0 za sustav *Windows software*. Signifikantnost promjene pojedinih pokazatelja određena je s pomoću hi-kvadrat testa. Značajne razlike između pojedinih vrijednosti dodijeljene su kada su P-vrijednosti bile <0,05.

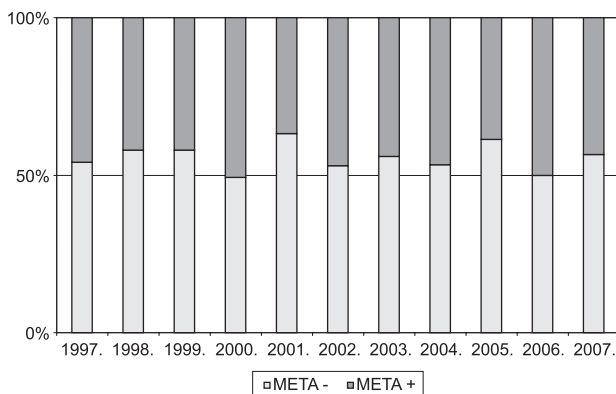
Rezultati

Veličina tumora u vrijeme dijagnoze (pT-stadij)

Invazivni rak dijagnosticiran je najčešće u pT1-stadiju, odnosno veličine ≤2 cm (53%), zatim pT2-stadiju, u veličini od 2,1 do 5 cm (38%), pT3-stadiju veličine >5 cm (7,5%) i pT4-stadiju (invazija u stijenku prsnog koša ili upalni karcinom) u 1,5% slučajeva.

Status regionalnih limfnih čvorova (pN-stadij)

Po pacijentici je prosječno primljeno i pregledano 9,5 limfnih čvorova. Metastaze u limfnim čvorovima bile su prisutne u 44% slučajeva u vrijeme postavljanja dijagnoze. Učestalost je varirala između 37% i 50% (slika 1).



Slika 1. Odnos slučajeva s regionalnim metastazama i bez njih u promatranom razdoblju (1997–2007). Hi-kvadrat test: $p=0,6507$

Figure 1. The relation of the cases with and without regional metastases during the observed period (1997–2007) Chi-square test: $p=0,6507$

Stadij bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze

U većini slučajeva (94%) rak je bio dijagnosticiran u invazivnoj fazi rasta, odnosno u vrijeme kada ima sposobnost metastaziranja. *In situ* odnosno neinvazivna faza dijagnosticirana je prosječno u 6% novih slučajeva tijekom promatra-

Tablica 1. Odnos *in situ* i invazivnog karcinoma u razdoblju 1997.–2007. Table 1. Relation of *in situ* and invasive cancer in the period 1997–2007.

	<i>In situ</i> %	Invazivni %/Invasive %
1997.	1	99
1998.	0	100
1999.	3,5	96,5
2000.	3	97
2001.	6,3	93,7
2002.	5,0	95,0
2003.	6,3	93,7
2004.	8,3	91,7
2005.	7,8	92,2
2006.	8,1	91,9
2007.	6,0	94,0
Sve/All	6	94

Tablica 2. Raspodjela po stadiju bolesti (%) u vrijeme dijagnoze (1997.–2007.).

Table 2. Distribution by the stage of disease (%) at the time of diagnosis (1997–2007).

	0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIC	Rani Early	Uznapredovali Advanced
1997.	2,7	32,4	16,2	21,6	24,3	2,7	72,9	27,1
1998.	0,0	31,4	26,3	15,3	13,5	13,5	73	27,0
1999.	3,5	40,3	21,0	8,8	19,2	7,0	73,6	26,4
2000.	3,1	29,2	24,1	12,3	12,3	19,0	68,7	31,3
2001.	6,3	41,0	19,2	12,6	9,4	11,5	79,1	20,9
2002.	5,0	32,4	23,2	23,2	11,0	5,0	83,8	16,2
2003.	6,3	30,0	28,3	15,0	13,3	7,0	79,6	20,4
2004.	8,5	30,0	24,0	18,8	12,8	5,9	81,3	18,7
2005.	7,8	37,0	32,2	12,6	7,8	2,3	89,6	10,4
2006.	8,1	31,0	29,7	16,2	12,0	2,7	85	15,0
2007.	6,0	41,7	13,7	15,2	15,2	7,7	76,6	23,4
Sve/All	6,1	34,6	23,7	15,7	13,30	6,4	80,1	19,9

Tablica / Table 3. Dobna raspodjela / Age distribution

	<40	40–49	50–59	60–69	70–79	80>	Srednja dob ± SD Mean age ± SD
1997.	5,5	22,1	16,5	36	16,6	2,7	58,4 ± 12,2
1998.	7,9	21,06	26,3	28,8	15,8	0	56,5 ± 12,4
1999.	12,2	30,6	32,6	4	18,3	2	54,6 ± 13,5
2000.	5,1	27,1	30,4	25,4	11,8	0	55,5 ± 10,8
2001.	5,5	25,4	30	22,1	14,3	2,2	55,6 ± 11,5
2002.	5,6	19,7	30,2	27,4	14,1	2,8	57,3 ± 12
2003.	2,4	27,2	27,3	23	16,5	3,3	57,8 ± 11,8
2004.	5,4	17,3	26,3	26,3	16,4	8,2	58,7 ± 13,3
2005.	8,7	22,6	33	23,5	10,4	1,7	55 ± 12,2
2006.	5,5	27,9	24,	29,2	12,4	0,7	56 ± 11,6
2007.	4,7	17,1	32	31,8	10,7	3,7	58,3 ± 11,6

Tablica 4. pT i pN-stadij u bolesnicima mlađih i starijih od 50 godina Table 4. pT and pN stage in patients below and over 50 years of age

	pT1	pT2	pT3	pT4	pN0	pN1	pN2	pN3
<50	53,3	37,5	9,0	0	50,3	27,8	14,0	7,8
≥50	52,8	39,6	6,8	0,7	52,6	29,5	11,3	6,4
Sve/All	53,0	38,0	7,5	1,5	52,5	28,8	12,6	6,0

nog razdoblja. Postotak *in situ* karcinoma varira između 0% (1998) i 8,3% (2004) (tablica 1).

Kod 34,6% slučajeva bolest je bila dijagnosticirana u stadiju I nakon čega slijedi stadij IIA (25,6%) i stadij IIB

(17,02%). Rana faza bolesti (0, I, IIA i IIB) ustanovljena je kod 80% bolesnica u promatranom razdoblju (tablica 2). Postotak je varirao od 89,6% u 2005. do 68,7% u 2000. godini.

Dobne karakteristike

Većina bolesnica bila je u dobnoj skupini između 50 i 59 godina te ova skupina prevladava tijekom promatranog razdoblja (tablica 3). Srednja dob bolesnica kretala se u rasponu od 54,6 u 1999. do 58,7 u 2004. godini. Nije bilo statistički značajne razlike (hi-kvadrat-test: $p=0,9589$ i $p=0,9822$) u veličini tumora (pT) i statusa limfnih čvorova (pN) između bolesnica mlađih i starijih od 50 godina (tablica 4).

Rasprava

U ovoj retrospektivnoj studiji od 1202 bolesnice s rakom dojke dijagnosticiranim na otvorenoj kirurškoj biopsiji u KB »Dubrava« u razdoblju od 1997. do 2007. godine analizirani su veličina tumora, status limfnih čvorova, stadij bolesti i dob bolesnica. Slične studije koje se bave rakom dojke u Hrvatskoj uglavnom obuhvaćaju kraće promatrano razdoblje ili u njima nema nekih parametara koje pratimo u ovoj studiji.^{3,4} pa smo za usporedbu osim domaćih izvora podataka rabili i podatke iz europskog registra EUROCARE i dijelom iz američkog registra SEER.⁵⁻⁸ Najveći broj tumora (53%) u našem istraživanju bio je dijagnosticiran u stadiju pT1, dok je u Francuskoj postotak novodijagnosticiranih slučajeva u stadiju pT1 bio 52,3%, u Nizozemskoj 46%, Italiji 44%, Engleskoj 42%, Španjolskoj 22,8% i Estoniji 17,4%.^{9,10} Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima bile su prisutne prosječno u 44% slučajeva, što znači veću učestalost nego u bolesnica s rakom dojke obuhvaćenih europskim registrom EUROCARE (31%) i američkim registrom SEER (24%).⁸⁻¹⁰ U većine (80%) naših bolesnica bolest je dijagnosticirana u ranom stadiju, dok je u 20% slučajeva bolest bila u uznapređovalom stadiju. Za usporedbu, T1N0-faza bolesti nađena je u 36,7% naših bolesnica, 41% u američkoj⁸ i 29% u europskoj seriji.⁶ Bolesnice operirane od raka dojke u KB »Dubrava« bile su nešto mlađe od pacijentica obuhvaćenih registrom EUROCARE. U našem istraživanju srednja je dob bolesnica 56,7 godina, dok je u Sloveniji bila 59,5, Francuskoj 60,1, Češkoj Republici 60,6, SAD-u 61,0, Italiji 61,7, Danskoj 61,7, Švicarskoj 61,9, Engleskoj 62,1, Njemačkoj 62,2, Austriji 62,6 i Švedskoj 63,0.^{7,12-15} U promatranom razdoblju 29% svih bolesnica operiranih od raka dojke u KB »Dubrava« bilo je mlađe od 50 godina. Te bolesnice ne bi bile uključene u organizirani dvogodišnji mamografski probir kojim su obuhvaćene samo žene u dobi između 50 i 70 godina. Broj mlađih od 50 godina u vrijeme dijagnoze varira od 42,8% bolesnica u 1999. do 21,8% u 2006. godini. Prema podacima iz Hrvatskog registra za rak za godine 2001–2005. bilo je prosječno 20,6% pacijentica mlađih od 50 godina.¹⁶ Nije bilo razlike u veličini tumora ili učestalosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima u bolesnica mlađih i starijih od 50 godina. Glavni cilj programa probira treba biti otkrivanje tumora u vrlo ranoj fazi rasta, kada je malena vjerojatnost pojave metastaza. Kao što je prikazano u našoj studiji, većina bolesnica imala je opipljiv, invazivni tumor u vrijeme postavljanja dijagnoze, a *in situ* karcinom u prosjeku čini samo 6% svih novodijagnosticiranih karcinoma.

Zaključci

Nije bilo značajne razlike u distribuciji stadija bolesti, tj. veličini tumora i učestalosti metastaza u limfnim čvorovima

te u dobi bolesnica tijekom promatranog razdoblja. U našem istraživanju rak dojke češće je dijagnosticiran u ranom stadiju (56,7%), s prosječnom veličinom tumora od 2 cm (PT1), u odnosu prema europskim serijama. Međutim regionalni limfni čvorovi bili su zahvaćeni češće (44%) u naših bolesnica nego u bolesnica u velikim europskim i američkim serijama. Značajan postotak (29%) bolesnica bio je mlađi od 50 godina, bez statistički značajne razlike s obzirom na stadij bolesti u usporedbi s pacijenticama starijim od 50 godina. U malom postotku (6%) svih novodijagnosticiranih slučajeva rak dojke bio je u ne-invazivnom (*in situ*) stadiju. U promatranom razdoblju od 1997. do 2007. godine tumori su najčešće dijagnosticirani kad su dosegli veličinu od oko 2 cm, odnosno kada su postali palpabilni. To dovodi do zaključka da su rjeđe dijagnosticirani mamografski ili nekom drugom radiološkom metodom ili ultrazvukom dok su bili u stadiju pN1a i pN1b. Budući da naša studija završava 2007. godine u vrijeme kad počinje Nacionalni program rane detekcije raka dojke, prikazani podaci mogu poslužiti za usporedbu s podacima koji će se skupljati u idućim godinama kad budemo ocjenjivali uspješnost programa.

LITERATURA

1. *Tavassoli FA, Devilee P.* Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO. Lyon: IARC Press; 2003.
2. *Sobin LH, Wittekind CH.* TNM classification of malignant tumours, 6. izd. New York: Wiley – Liss; 2002, str. 131.
3. *Belicza M, Leniček T, Glasnović M i sur.* Promjene u pojavnosti raka dojke u bolničkom registru (1980–2000). Liječ Vjesn 2002;124:347–55.
4. *Jakić-Razumović J, Božikov J, Šarčević B i sur.* HER-2/neu overexpression in Croatian breast cancer patients: results of one-year multicentric prospective study. *Cancer Ther* 2005;3:167–76.
5. *SEER Stage Distribution by Race and Age Group for Breast Cancer, Females.* SEER 9 Registries for 1988–2002. <http://seer.cancer.gov/fastats/sites.php?site=Breast%20Cancer&stat=Survival#stage>. Pristupljeno u siječnju 2008.
6. *Sant M, Allemani C, Capocaccia R i sur.* EUROCARE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003;106:416–22.
7. *Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A i sur.* EUROCARE Working Group. Survival of Women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer* 1998;77:679–83.
8. *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology.* SEER Stats Fact Sheets: Breast. Dostupno na: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/index.html. Pristupljeno u siječnju 2008.
9. *Sant M, Allemani C, Berrino F i sur.* Breast cancer survival in Europe and the United States. A Population-Based Study. *Cancer* 2004;100(4):715–22.
10. *Berrino F, Capocaccia R, Estève J i sur.* Survival of cancer patients in Europe: The EUROCARE-2 study. IARC Scientific Publications No. 151. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
11. *Milena Sant and the EUROCARE Working Group.* Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int J Cancer* 2001;93:894–901.
12. *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.
13. *Cancer Research UK.* Breast cancer – UK incidence statistics. All Breast cancer report 2006.pdf. Dostupno na: <http://www.info.cancer-researchuk.org/cancerstats/types/breast/incidence/> Pristupljeno u rujnu 2009.
14. *Jemal A, Ward E, Thun MJ.* Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. Women. *Breast Cancer Res* 2007;9(3).
15. *Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A i sur.* EUROCARE working group 5. Survival of women with breast cancer in Europe: Variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer* 1998;77:679–83.
16. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak. http://www.hzjz.hr/rak_index.htm Pristupljeno u svibnju 2008.