

Patološka sekrecija iz dojke i rak dojke



Josip Fajdić

Medicinski centar Slavenska Požega

Izvorni znanstveni rad

UDK 618.19-006.6

Prispjelo: 9. listopada 1989.

Autor je ukazao na značaj patološke mamarne sekrecije kao ranog simptoma okultnog raka dojke.

Vlastita istraživanja su provedena u Medicinskom centru u Slavonskoj Požegi, a odnose se na 625 žena sa sekrecijom iz dojke, od kojih 41 (6,56 %) u dobi od 17 do 84 godine sa krvavom sekrecijom, kroz period od deset godina. Rezultati ispitivanja se odnose na dvije osnovne dobne skupine: a) premenopauzalna dob, b) postmenopauzalna dob. Autor detaljno ukazuje na radiološku i citološku simptomatologiju intraduktalnih proliferativnih promjena sa sekrecijom na bradavici. Sveobuhvatnom dijagnostičkom analizom: klinički pregled, nativna mamografija, citodijagnostika, bazična hormonska obrada, kirurgija sa patohistološkom analizom pokušava riješiti pitanje relevantnosti krvavog iscjetka kao markera kirurški kurbilnog intraduktalnog raka dojke.

Pojam celularne atipije je istaknut kao osnovni citomorfološki kriterij u prepoznavanju prekanceroznih duktalnih promjena sa marnom sekrecijom. U rezultatima rada detaljno se istražuje statistička podudarnost javljanja krvavog iscjetka i nekih opće priznatih rizika u nastanku raka dojke.

Patohistološkom provjerom bioptičkog materijala, otkrivena su: 4 (9,7 %) karcinoma, 21 (51,2 %) papiloma, 14 (34,1 %) displazija i 2 (4,8 %) epiteloze.

Na kraju se kritički raspravlja o postignutim rezultatima u korelaciji sa rezultatima sličnih ispitivanja brojnih autora u posljednjih nekoliko desetljeća. Zaključci u radu ukazuju nedvojbeno na signifikantnu povezanost simptoma mammae sanguinans sa intraduktalnim proliferativnim promjenama i rakom dojke nastalim na toj osnovi.

Ključne riječi: dojka, iscjedak, rak

Adair F.E. (1930).... »Iscjedak iz dojke kao malo koji klinički problem izaziva neslaganja u mišljenju«.

Kako su u suvremenom programu liječenja raka dojke danas rezultati, koje nam pružaju bilo kirurška, bilo adjuvantna terapija, nedostadni, pogotovo kada su u pitanju viši stadiji bolesti, nužno je potrebno usredotočiti sva nastojanja ka otkrivanju najranijih stadija ove bolesti. Iako je rana detekcija temeljna odrednica za uspješno savladavanje raka dojke, obeshrabrujuće djeluju podaci o niskoj stopi rano otkrivenih malignih neoplazmi dojke. Pogotovo je malen broj ovih lezija koje se otkrivaju i pravilno liječe na bazi patološkog iscjetka u kojem krvavi iscjedak (iako najrjeđi!) zauzima najznačajnije mjesto. Patološkom sekrecijom inače nazivamo svaku spontanu sekreciju iz jedne ili obje dojke izvan perioda graviditeta i laktacije.^{29,37} Ona je kao podloga za eventualni razvoj raka dojke bila predmet ispitivanja brojnih istraživača.^{2,14,21,24,25,29,37,39}

Stoga treba u današnjim programima ranog otkrivanja raka dojke težište staviti na intraepitelijalne promjene u mliječnim kanalčićima, terminalnim duktusima i acinusima. To su pretklinički stadiji malignih alteracija kojima može nekakav sekret na bradavici biti jedina naznaka postojanja.

Svakako da je sada pred kliničarem velika odgovornost da nakon sistematskih pregleda ovakvih sekreta odluči o postojanju ili odsustvu maligne bolesti.

Ove pretkliničke stadije treba bitno pojmovno razlikovati od do sada često upotrebljavanog termina — minimalni rak (»minimal cancer«). Ovo je nuž-

no iz razloga što pojam minimalni rak predstavlja patološko-anatomski dimenzioniranu tvorbu veličine od 0,5 do 1 cm, sa pretkliničkim vijekom od osam godina, koja je sama po sebi klinički i radiološki u tome stadiju lako prepoznatljiva. Stoga je »minimal cancer« u biološkom smislu kasni rak.¹⁰

Dakle, jedan od načina da se otkriju proliferativne intraepitelijalne, duktalne promjene dojke, je pažljivo ispitivanje iscjedaka iz bradavice dojke. Naravno da u širokoj paleti marnih sekreta nisu svi jednakomjerno rizični. Zato je veoma prihvatljiva praktična podjela istih na krvave (visoke rizičnosti) i nekrvave sekrete (niske rizičnosti).

Cilj ovoga rada je da razjasni povezanost marnih sekrecija (pogotovo krvavih) i raka dojke. Dokazom ili opovrgavanjem teze da je krvavi sekret signifikantno vezan uz rak dojke, želi se doprinijeti razrješavanju oprečnih stavova u publikacijama o ovoj problematici.^{1,2,3,4,5,6,9,15,16,17,18,20,22,23,26,31}

Konačno, razrješavanjem ove dileme smanjo bi se znatno broj mastektomija poduzetih radi kasno otkrivenih tumora dojke u bolesnica koje su nekada imale krvavi iscjedak.

MATERIJAL I METODE

Na području općine Slavenska Požega kroz deset godina (1.2.1979–1.2.1988. godine) pregledano je 10.465 žena i tom prilikom otkriveno 192 (1,83 %) karcinoma dojke u žena starosti 17–84 godine. Od ukupnog broja pregledanih žena sa sekrecijom iz bradavice registrirano je 625 (5,97 %) žena, od kojih

je 41 (6,56 %) imala krvavi iscjedak, koji je bio predmet našeg istraživanja. Prema tome, sa svim ostalim oblicima sekrecije (serozna, mliječna, pigmentirana i gnojna) observirane su još 584 (93,4 %) žene. Uzimajući u obzir presudan utjecaj hormonskih disbalansa kao uzročnika patološke sekrecije kod fertile žena, naspram promjenama u žljezdanom tkivu dojke nakon menopauze, sve su ispitanice podijeljene u dvije dobne skupine: a) premenopauzalna dob, b) postmenopauzalna dob.

U prvoj skupini smo registrirali 29 (4,64 %) žena sa krvavim i 544 (87,04 %) žena sa nekrvavim sekretima. U skupini postmenopauzalnih ispitanica našli smo 40 (6,40 %) žena sa nekrvavim i 12 (1,92 %) žena sa krvavim iscjedkom.

Prema socijalno-geografskoj pripadnosti gotovo dvostruko veći broj pregledanih žena sa iscjedkom je pripadao seoskoj strukturi stanovništva (412 ili 65,92 %), za koje smo pretpostavili i nešto niži stupanj opće zdravstvene prosvijećenosti.

Na drugoj strani, 213 (32,08 %) žena je pripadalo grupaciji gradskog stanovništva i najvećim dijelom su same dolazile u našu ambulantu. Shodno ovakvoj socijalnoj strukturi, analiziran je sekret kod ukupnog broja secernirajućih dojki. Tako se među seoskim stanovništvom uočava 31 (4,96 %) žena sa krvavim iscjedkom i 381 (60,96 %) žena sa ostalim tipovima sekrecije, dok se svega 10 (1,60 %) žena sa krvavim i 203 (32,48 %) žena sa nekrvavim iscjedkom otkriva među urbanim stanovništvom.

Među pregledanim bolesnicama u kategoriju povećane rizičnosti svrstane su sve bolesnice sa spontanom sekretom 221 (35,36 %). Ispitanice kod kojih je zapažen iscjedak medikamentozne etiologije, nisu podvrgavane daljnjem dijagnostičkom ispitivanju.

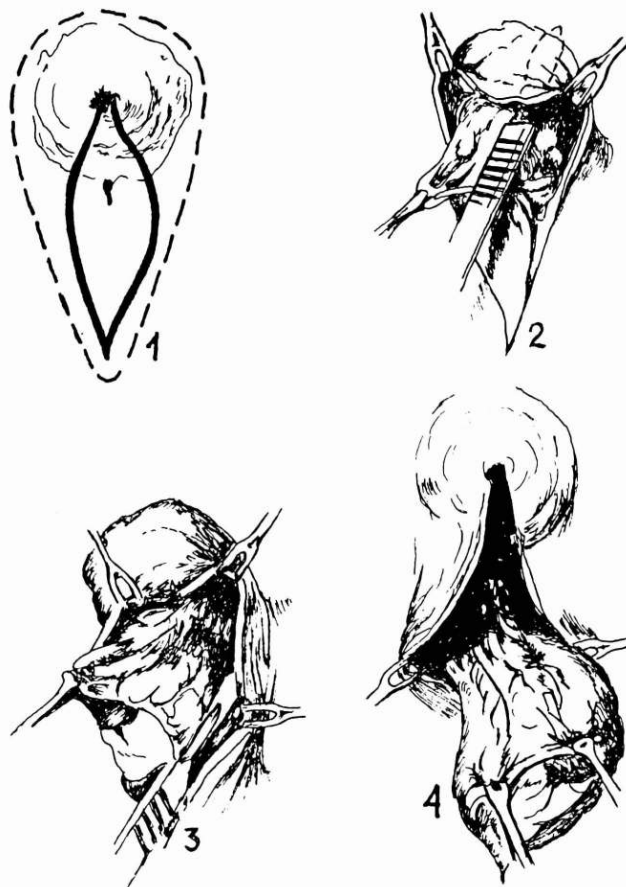
Nakon fizikalnog pregleda svaka naša ispitanica je anketirana i mamografirana. Provođenjem ankete nastojali smo komparacijom pojedinih varijabli, naročito kod žena premenopauzalne dobi, pobliže označiti rizične parametre. Statistički značajna povezanost pojedinih varijabli i iscjedka visokog rizika je imala presudan utjecaj na daljnja dijagnostička ispitivanja.

Citološka ispitivanja sekreta su radena u tri navrata. Preparati su bojani metodom po May-Grünwald Giemsi.

Prema usvojenom kriteriju slijedeće bolesnice su podvrgavane galaktografiji:

- sve ispitanice sa krvavim i seroznim sekretom,
- sve ispitanice sa tamnozelenim iscjedkom u kojem su nađeni eritrociti,
- sve ispitanice sa iscjedkom koji sadrži stanice sa bazofilnom citoplazmom bez vakuola,
- sve ispitanice sa iscjedkom koji sadrži papilarne grupe,
- sve ispitanice sa iscjedkom koji sadrži atipične stanice.

Rendgensku sliku baze lubanje (sela turcika) smo učinili kod svih premenopauzalnih ispitanica sa krvavim sekretom, te kod svih hiperprolaktinemija iz grupe nekrvavih sekreta. Galaktografske pretrage ovako selektiranih bolesnica smo izvodili do 1985. godine u suradnji sa Zavodom za onkologiju i radioterapiju KBC »Rebro« u Zagrebu, a nakon toga u Službi za radiologiju našeg Medicinskog centra. Za pretragu je korišten vodotopivi kontrast visoke jodne saturacije bez zabilježenih nusfekata. Bazična hormonska obrada se sastojala u analizi tri osnovna



SLIKA 1.
Shematski prikaz ekscizije kanalnog sistema (I. dio)
U: Urban JA. Excision of the major duct system of the breast.
Cancer 1963; 16(4): 516-20

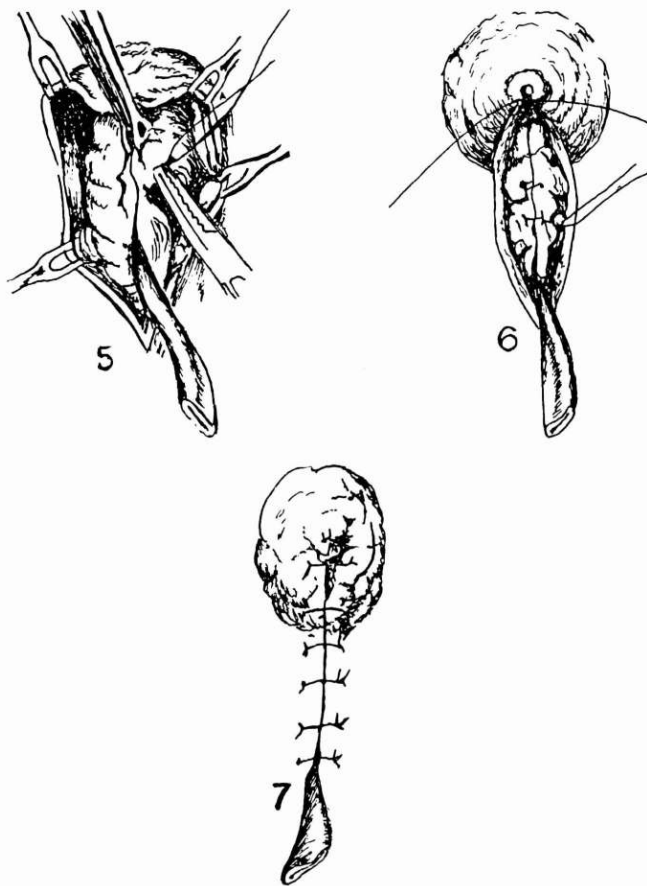
parametra: estradiola (E_2), progesterona (P) i prolaktina (PRL). Uzorci krvi za ovu hormonsku obradu uzimani su 8. dan menstrualnog ciklusa (najveći estrogenski »peak«) i 21. dan menstrualnog ciklusa kada je najveći progesteronski »peak«.¹¹

Sva tri elementa su ispitivana u 29 premenopauzalnih žena sa krvavim sekretima i 544 žene sa ostalim tipovima iscjedka, također u dobi prije menopauze.

Nakon kliničke, radiološke, citološke i hormonske obrade, sve sangvinirajuće dojke smo podvrgli biopsiji kanalnog sistema (komedektomija, duktektomija). Zahvati su radeni u endotrahealnoj anesteziji, a suština ove nadasve poštodne kirurške metode je ekscizija metilen-plavilom markiranog secernirajućeg duktusa sa periduktalnim tkivom, uz ekstemporernu patohistološku provjeru ekscidata (slika 1. i 2.).¹¹ Patohistološki preparati su radeni metodom i bojani su hemalaunom i eozinom.

Kada je u pitanju okultni rak dojke, termografija i ultrazvuk nismo koristili zbog dijagnostičke neefikasnosti, dok je pneumocistografija radena sasvim iznimno u samo dva slučaja.

Rezultati dobiveni istraživanjem prikazani su tablicama kontingencije, apsolutno i relativno (%). Značajnost povezanosti obilježja unutar tablica kontingencije testirana je X^2 -testom, odnosno Fisher exact testom tamo gdje su frkvencije bile premale za primjenu X^2 testa.



SLIKA 2.

Shematski prikaz ekscizije kanalnog sistema (II. dio)
U: Urban JA. Excision of the major duct system of the breast.
Cancer 1963; 16(4):516-20

REZULTATI

Fizikalnim pregledom kod krvarećih dojki nismo niti u jednom slučaju otkrili palpabilnu neoplazmu uz iscjedak.

Anketiranjem svih ispitanica sa nekrvavim i krvavim sekretima dobili smo u nekim segmentima bitnu povezanost određenih faktora u životu žene i pojave sekreta iz dojke. Signifi kantna ovisnost nekih elemenata je statistički dokazana. Tako su, na primjer, žene sa pozitivnom porodičnom anamnezom imale statistički značajno češće krvavi iscjedak ($p < 0,01$) nego žene kod kojih u užem srodstvu nije bilo malignih oboljenja dojke (tablica 1).

Istovremeno nije nađena razlika u učestalosti krvavog iscjetka u žena koje su koristile oralne kontraceptive i onih koje su bile bez kontraceptivne prezervacije ($p > 0,05$), (tablica 1). Kako smo imali mali uzorak bolesnica sa prethodnim traumama, ili nekim drugim oboljenjima dojke, statistički nije dokazana povezanost sangvinirajućeg iscjetka sa ovim pojavama kod jedne i druge grupe ispitanica ($p > 0,05$).

Obzirom na incidenciju krvavog iscjetka od 23,08 % kod žena u menopauzi, dokazano je da se u ovom periodu života žena (u našoj skupini ispitanica) krvavi iscjedak javlja statistički značajno češće ($p < 0,01$) (tablica 2). Time se sa punom sigurnošću može isključiti njegova povezanost sa hormonalnim disbalansima karakterističnim za premenopauzalnu

TABLICA 1.
POJAVA KRVAVOG ISCJETKA S OBZIROM NA PORODIČNU ANAMNEZU, KONTRACENCIJU, PRETHODNA OBOLJENJA DOJKE I TRAUME DOJKE

	ISCJEDAK		Ukupno	TEST
	Krvavi n %	Nekrvavi n %		
Porodična anamneza				
Pozitivna	3 37,50	5 62,50	8	P < 0,01
Negativna	38 6,39	579 93,61	617	
Kontracepcija				
Koristila	3 9,68	28 90,32	31	P > 0,05
Nije koristila	38 6,40	556 93,60	594	
Prethodna oboljenja dojke				
DA	1 20,00	4 80,00	5	P > 0,05
NE	40 6,45	580 93,55	620	
Trauma dojke				
DA	1 33,33	2 66,67	3	P > 0,05
NE	40 6,43	582 93,57	622	

TABLICA 2.
POJAVA KRVAVOG ISCJETKA S OBZIROM NA MJESTO STANOVANJA I PERIOD ŽIVOTA

	ISCJEDAK		Ukupno	TEST
	Krvavi n %	Nekrvavi n %		
Mjesto stanovanja				
Selo	31 7,52	381 92,48	412	P > 0,05
Grad	10 4,69	203 95,31	213	
Period				
Premenopauza	29 5,06	544 94,94	573	P < 0,01
Postmenopauza	12 23,08	40 76,92	52	

TABLICA 3.
POJAVA KRVAVOG ISCJETKA S OBZIROM NA PORODE I DOJENJE

	ISCJEDAK		Ukupno	TEST
	Krvavi n %	Nekrvavi n %		
Porodi				
Nulipara	2 13,33	13 86,67	15	P > 0,05
Ostalo	39 6,39	571 93,61	610	
Dojenje				
Nisu dojile	4 20,00	16 80,00	20	P < 0,05
Dojile	37 6,11	568 93,88	605	

dob žene, a razloge krvarenja treba tražiti češće u patološkim promjenama u samoj dojci. Statistički je također utvrđeno da nema signifikantne razlike u pojavi krvavog iscjetka u žena na selu i onih u gradu ($p > 0,05$) (tablica 2).

Iz toga valja zaključiti da razlike u načinu života u urbanim i seoskim sredinama nemaju većeg utjecaja na ovu pojavu.

Kao što se vidi iz **tablice 3.** nulipare imaju češće krvavi iscjedak u našoj skupini ispitanica, međutim nije dokazana statistički značajna povezanost ove dvije vrijednosti ($p > 0,05$). Istovremeno je konstatirana nešto češća pojava krvavog iscjetka u žena koje nisu dojile (20,0 %) u odnosu na one koje su to činile (6,11 %). Slijedeći logiku statističkog zaključivanja, čini se da je onda nešto veći i ukupni riziko od nastanka raka dojke u majki koje ne doje nakon poroda.

U **tablici 4.** iznijeta je korelacija krvareće dojke sa ovulacijom, ginekološkim oboljenjima i uzimanjem lijekova, bez statistički značajne razlike ($p > 0,05$) u sve tri varijable.

Kod nekih ispitanica je utvrđena hiperprolaktinemija, ali ne takve razine kakvu susrećemo kod prolaktinoma ($> 100 \mu\text{g/l}$). Teoretski, nastojanja su nam bila usmjerena ka postavljanju uzročne povezanosti (prema današnjim spoznajama) hiperprolaktinemije kao jednog od faktora rizika u razvoju raka dojke. No kako je endokrinološki aspekt nastanka sekrecije iz dojke u ovom radu općenito marginaliziran, izostala su po osnovi hiperprolaktinemije bilo kakva relevantna zaključivanja.

Među krvavim sekretima koje smo podvrgli trostrukoj citološkoj analizi, u 22 ispitanice je citološki verificirana atipija stanica. Atipizam je dijelom bio obilježen poremećajem u strukturi stanica a dijelom prisustvom neocita.

U našoj skupini ispitanica suspektni citološki nalazi su statistički značajno češći u žena sa krvavim iscjetkom u poređenju sa ženama koje nemaju takav iscjedak ($p < 0,01$) (**tablica 5**).

TABLICA 4.**POJAVA KRVAVOG ISCJETKA S OBZIROM NA OVULACIJU, KORIŠTENJE LIJEKOVA I GINEKOLOŠKA OBOLJENJA**

	ISCJEDAK				Ukupno	TEST
	Krvavi		Nekrvavi			
	n	%	n	%		
Ovulacija						
DA	0	0,00	5	100,00	5	$P > 0,05$
NE	41	6,61	579	93,39	620	
Korištenje lijekova						
DA	0	0,00	23	100,00	23	$P > 0,05$
NE	41	6,81	561	93,19	602	
Ginekološka oboljenja						
DA	5	9,43	48	90,57	53	$P > 0,05$
NE	36	6,29	536	93,71	572	

TABLICA 5.**POVEZANOST KRVAVOG ISCJETKA SA CITOLOŠKIM I BAKTERIOLOŠKIM NALAZOM**

	ISCJEDAK				Ukupno	TEST
	Krvavi		Nekrvavi			
	n	%	n	%		
Citološki nalaz						
Suspektan	22	70,97	9	29,03	31	$P < 0,01$
Normalan	19	3,20	575	96,80	594	
Bakteriološki nalaz						
Pozitivan	39	6,53	558	93,47	597	$P > 0,05$
Sterilan	2	7,14	26	9,29	28	

TABLICA 6.**RAK DOJKE S OBZIROM NA POJAVU KRVAVOG ISCJETKA KOD SVIH ŽENA**

RAK DOJKE	ISCJEDAK				Ukupno	TEST
	DA		NE			
	n	%	n	%		
DA	4	9,76	188	0,56	192	$P < 0,01$
NE	37	99,36	33229	99,44	33266	

TABLICA 7.**RAK DOJKE S OBZIROM NA POJAVU KRVAVOG ISCJETKA KOD PREGLEDANIH ŽENA**

RAK DOJKE	ISCJEDAK				Ukupno	TEST
	DA		NE			
	n	%	n	%		
DA	4	9,76	188	1,80	192	$P < 0,01$
NE	37	99,36	10263	98,20	10300	

U ispitivanju povezanosti krvavog iscjetka i bakteriološki pozitivnih, odnosno negativnih briseva bradavice dojke, nije utvrđena statistički značajna razlika.

Konačno, analizirajući sve sangvinolentne sekrete u naznačenom desetgodišnjem periodu, otkrili smo patohistološki i kirurški uspješno liječili (ekscizijom kanala) četiri okultna duktalna karcinoma dojke sa slučajnom simetričnom distribucijom prema dobi. U 21 operirane bolesnice, patohistološki je potvrđen papilom, u 14 bolesnica utvrđena je displazija, a u dvije bolesnice nađena je epitelioma kao razlog primarnog krvarenja.¹¹

Na postojanje okultne maligne lezije u kanalčićima dojke u sva četiri naša slučaja upućivao je, pored nalaza citologije, i nalaz galaktografije. Te su promjene najčešće opisivane kao defekti punjenja kontrastom, odnosno prekidi kontinuiteta kanalčića. Značajnost povezanosti raka dojke i krvavog iscjetka testirana je u našim tablicama kontingencije, iz kojih je vidljivo da su žene sa krvavom sekrecijom značajno rizičnija grupa nego opća i pregledana populacija ($p < 0,01$), (**tablica 6 i 7**).

RASPRAVA

Najranije promjene u epitelu duktusa ili alveola predstavljaju ishodište tzv. pretkliničkog raka dojke. Hiperplastične promjene stanica duktalnog epitela mogu godinama perzistirati u okviru displazije, bez sekrecije na mamilu i tako ne biti predmet bilo kakve terapije. Ove promjene od hiperplazije do intraduktalnog raka idu uzduž kanalčića sve dok ne probiju bazalnu membranu i infiltriraju okolna periduktalna tkiva. Tako nastaje invazivni oblik raka dojke. Njegovo širenje od primarnog mjesta nastanka u duktusima ili acinusima može ići u tri smjera: smjerom duktusa, infiltracijom periduktalnog vezivnog tkiva i periduktalnim limfnim putevima.³⁸

Bez obzira na stanovite pomake u kirurškoj adjuvantnoj terapiji raka dojke danas, znatnije poboljšanje u liječenju i prognozi možemo pripisati jedino ranoj dijagnostici. Iako je fenomen krvavog iscjetka iz dojke bio davno predmet istraživanja mnogih auto-

ra, očita su brojna neslaganja oko toga u kojoj mjeri se ta pojava treba povezivati sa najranijom formom raka dojke, dok su promjene ograničene još na razini epitela duktusa ili acinusa. U literaturi su izrazito nepodudarni izvještaji o značajnosti udjela krvavog iscjetka kao »markera« okultnog raka dojke.³² Tako Bloodgood⁴ prije više od pola stoljeća smatra da je krvarenje iz bradavice samo simptom i bez palpabilnog tumora ne zahtijeva liječenje. U takvih bolesnika, smatra on, ne postoje veći rizici od nastajanja raka.

Barth i suradnici² ističu da je secernirajuća dojka očito precijenjena kao rani simptom raka dojke.

Haagensen¹⁶ nalazi, uz spontani krvavi ili serozni iscjedak svega 1,3 % karcinoma na vlastitom materijalu.

Barlett³ definira krvarenja iz bradavice kao »pozitivan znak dobroćudnosti, a liječenje je uvijek u takvim slučajevima lokalno«.

Stout³³ govori o krvarenju iz bradavice kao jednom od najrjedih ranih znakova raka dojke, smatrajući pri tome, da je to uvijek znak prisutnosti intraduktalnih papilarnih tumora. Neki autori, poput Hollenberga¹⁷ savjetuju da se kod krvarećih dojki odredeno vrijeme sačeka dok se ne razvije palpabilna rezistencija, a tek onda da se donese odluka o načinu liječenja.

Nasuprot ovakvim ekstremnim stavovima, nalazimo u literaturi grupu autora koja znatno opreznije valorizira značaj krvavog sekreta u sprezi sa mogućnošću razvoja okultnog raka dojke. Tako Miller M.E.²⁸ na vlastitom bolesničkom materijalu otkriva gotovo podjednaki omjer malignih (6,3 %) i benignih (5,7 %) tumora vezanih uz iscjedak iz bradavice.

Ocjenjujući važnost iscjetka iz dojke, Fitts T.W.¹² nalazi 7 % bolesnica sa iscjetkom (bilo koje vrste) koje su imale istovremeno rak dojke, te 11 % bolesnica sa benignim promjenama popraćenih mamarnom sekrecijom.

Saphir O.³¹ u periodu od 1950. do 1954. godine, u 90 bolesnica sa sekrecijom iz dojke bilježi 4 karcinoma, dok Uei Y.³⁵ spontanu sekreciju iz bradavice sa rakom dojke nalazi u manje od 10 % bolesnica. Pregledavajući citološke sekrete iz dojki jedne veće skupine vlastitih bolesnica, Masukawa T.²⁷ sa suradnicima utvrđuje 6,4 % karcinoma na bazi krvavog iscjetka.

Kako je predmet našeg istraživanja isključivo okultni rak dojke na bazi krvavog sekreta, ključne dileme postavlja Kilgore A.R.²¹:

- a) ako nema tumora, da li tada postoji lezija koja upućuje na povećani rizik razvoja raka?
- b) kolika je vjerojatnost da je prisutan rak u žene sa krvavim iscjetkom?

U traženju odgovora na ova pitanja, došli smo do zaključka da niti jedan iscjedak ne treba ignorirati, pogotovo iscjetke visoke rizičnosti kao što je krvavi.

Podatke o iznimno visokoj incidenciji okultnih intraduktalnih neoplastičnih lezija, kojima prethodi sangvinolentni sekret, objavljuju: Kjelgren O. (14–52 %)²², Saphir O. (53 %)³¹, Adair F.E. (47,2 %)¹, te Copeland i Higgins 55 % (cit. 37). Chrenko V.⁶ nalazi u literaturi podatke o učestalosti raka dojke kod žena sa iscjetkom u opsegu od 11,5 do 57 %, dok Judd E.S.²⁰ izvještava o 57 % karcinoma uz iscjedak, ali sa palpabilnim tumorom. Prema statistici Campbella O.J.⁵, ukupno 38,1 % intraduktalnih karcinoma nastaje u krvarećoj dojci. U domaćoj literaturi zabilježili

smo podatke o 28–50 % patohistološki dokazanih karcinoma kod mammae sanguinans.^{15,26} Ukupno uzevši, raspon frekvencije javljanja okultnog raka dojke na bazi krvavog sekreta je u literaturi između 2,6–30 %.³⁷

Posebnu pažnju od samog početka israživanja iscjetka iz dojke pobuđuje pitanje: koje se još patomorfološke promjene (pored karcinoma) javljaju kao izvori krvavog sekreta? Na našem materijalu, pored 4 (9,7 %) karcinoma, kao izvor mamarnog krvarenja, pronašli smo patohistološki još 21 (51,2 %) papiloma, 14 (34,1 %) displazija te 2 (4,8 %) epitelioma. Fischermann K. (1969), Kratochvil K. (1970) te Rummel W.G. (1968) ističu intraduktalni papilom i papilomatozu kao najučestaliji izvor krvarenja iz dojke (cit. 37).

Značajne podatke dobili su istraživanjem Ciato i suradnici 1986. godine na velikoj seriji od 50.181 žene.⁷ Kod 3.687 žena je citološki provjeren iscjedak. Kod 119 bolesnica, podvrnutih biopsiji, nađen je karcinom u 31 (26,05 %) bolesnice, papilom u 34 (28,5 %) a u 54 (45,3 %) bolesnice je potvrđena displazija. Ostale promjene navedene u literaturi kao kronični cistični mastitis, papilarni cistadenom, kavernozni hemangiom, papilarne ciste, vaskularni sarkom, Pagetova bolest bradavice te upalna stanja, mogu se ipak smatrati sporadičnim razlozima mamarnog krvarenja.

Količina, boja, miris i konzistencija sekreta ne ovise samo o patološkom oštećenju zbog kojeg nastaje sekret, nego i o lokalizaciji te stupnju promjene koju je iscjedak doživio prije nego što dođe do bradavice.²⁸ Osobine iscjetka su još uvjetovane infekcijom, stazom, nekrozom i opsegom bolesti.²⁹

Vrednujući ove sekrecije visokog rizika kod starijih žena, kao pojave od posebnog značaja, pojedini autori sugeriraju biopsiju bez čekanja na citološki pozitivan nalaz.³⁷

U 22 bolesnice utvrđujemo atipiju ili poremećaj u strukturi određenih grupa stanica. Važan nalaz sugestivnosti maligniteta je bilo prisustvo sferičnih staničnih grozdova sa glatkim rubovima, smanjeni pleomorfizam stanica, osobita veličina stanica i jezgara, hiperkromazija, anizokarioza i poikilokarioza, povećanje nukleusa i nukleolusa te prisutnost grubo granuliranog kromatina.³⁵ Određivanje i prepoznavanje kromatinskog uzorka je, čini se, ipak najvažniji momenat u određivanju maligniteta.³⁵

Nedvojbeno je, dakle, da je celularni atipizam jedini pouzdani citološki detalj koji nalaže da se određeni segment dojke obavezno patohistološki analizira.

Foote i Stewart¹³ definiraju atipizam stanica kao indikativan poremećaj u staničnoj uniformnosti koja uključuje promjene sposobnosti bojenja, varijacije u veličini i obliku, te gubitak polariteta. Prema ranije iznesenom kriteriju, galaktografiju smo provodili kod svih ispitanica sa iscjetkom koji je sadržavao eritrocite, stanice sa devakuoliziranom bazofilnom citoplazmom, papilarne grupe i, naravno, atipične stanice. Premda se radi o indirektnoj metodi, pokazala se kao nezaobilazan postupak u ranom otkrivanju okultnog raka dojke. Unatoč nekim ograničenjima ekfolijativne citologije kao metode, treba je provoditi u svim slučajevima spontane ili provocirane sekrecije iz dojke zbog njene jednostavne i jeftine praktične primjene. Postotak okultnih karcinoma, otkrivenih galaktografijom različito je naveden u literaturi (5–28 %), (cit.34).

Obzirom na nepodudarnu distribuciju javljanja krvareće mamile prije i nakon menopauze, postavlja se pitanje kirurškog postupka. Uočavamo da je u prošlosti stav mnogih kirurga bio znatno radikalniji, te se obična mastektomija provodila najvećim dijelom kod krvareće dojke.

Naš stav je da treba izvesti maksimalno poštednu operaciju. Zahvat se sastoji u eksciziji obojenih kanala sa patološkim intraepitelijalnim supstratom i periduktalnim tkivom. Intraoperativnu patohistološku provjeru ekscidiranog materijala smatramo nužnim postupkom.³⁰ Očuvanje anatomske integriteta dojke, osobito kod mlađih žena, uz garanciju potpunog izlječenja, predstavlja ključni momenat u terapiji s dalekosežnim pozitivnim psihološkim i terapijskim implikacijama. Premda jednostavna mastektomija ima određena opravdanja u starijoj životnoj dobi žene sa krvarećom dojkom, mi je preporučamo samo u slučajevima kad je prisutno krvarenje iz više kanala, ili je klinički i radiološki evidentan tumor. Kako mnoge intraduktalne promjene imaju multicentričan raspored, ekscizija velikog kanalnog sistema u tim slučajevima je adekvatnija od često preferirane segmentalne ekscizije.³⁶ Praćenjem 24 bolesnika u periodu od 4 do 18 godina nakon transekcije, Davis H.H.⁸ nije uočio niti jedan karcinom. Isto tako Urban 1963. godine ne nalazi nikakve naknadne promjene u periodu od 6 mjeseci do 14 godina u svih bolesnica kod kojih je rađena kompletna duktalna ekscizija.

ZAKLJUČCI

Zaključujemo da 9,7 % duktalnih malignih promjena u naših bolesnica potvrđuje visoku rizičnost krvavog iscjetka za razvoj raka dojke, te opravdava ovakav terapijski postupak.

U skupini naših ispitanica bilježimo značajno češće javljanje krvavog sekreta kod:

- žena u postmenopauzi,
- žena koje nisu dojile,
- žena sa pozitivnom porodičnom anamnezom,
- žena sa suspektnim citološkim nalazom.

Konačno, testirajući ukupnu rizičnost za pojavu raka dojke na bazi krvavog iscjetka, zaključujemo da su žene s tom vrstom iscjetka iz dojke značajno rizičnija grupa za razvoj raka dojke nego populacija koja nema takav iscjedak.

To znači da ostali sekreti dojke (sekreti nižeg rizičnosti, kao što se i očekivalo, nisu potvrdili veću rizičnost za razvoj raka te, osim redovnog kliničkog i citološkog praćenja, ne zahtijevaju agresivniji dijagnostičko-terapijski program.

LITERATURA

- Adair FE. Sanguineous discharge from the nipple and its significance in relation to cancer of the breast—study of 108 cases. *Ann Surg* 1930; 91—197.
- Barth V, Müller R, Mayle M. Die weibliche Brustdrüse im Galaktogram. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100(22):1213—8.
- Bartlett EI. Papilloma of the breast. *West J Surg* 1948; 56—12.
- Bloodgood JC. Benign lesions of the female breast for which operation is not indicated. *JAMA* 1922; 79:859—63.
- Campbell OJ. The bleeding nipple. *Surgery* 1946; 19:40—6.
- Chrenko V, Strand F, Pačovský Z, Kudličková Z. Sekrečna choroba mliečnej žlázky a jej chirurgické liečenie. *Rozhledy v chirurgii* 1984; 63(8—9):626—9.
- Ciatto S, Bravetti P, Cariggi P. Significance of nipple discharge clinical patterns in the selection of cases for cytologic examination. *Acta Cytol* 1986; 30(1):17—20.
- Davis HH. Effects on breast of removal of nipple or severing of ducts. *Arch Surg* 1949; 58:790—6.
- Donnelly BA. Nipple discharge: Its clinical and pathologic significance. *Ann Surg* 1950; 131(3):342—55.
- Fajdić J. O značenju sistematskih pregleda žena u ranoj detekciji raka dojke. *Med Vjesn* 1987; 19(1—2):57—60.
- Fajdić J. Ocjena važnosti krvavog iscjetka kod okultnog raka dojke. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1989. (Magisterij)
- Fitts WT, Maxwell JD, Horn RC. The significance of nipple discharge. *Ann Surg* 1951; 134(1):29—39.
- Foote FW, Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. I. Basic morphologic characteristics. *Ann Surg* 1945; 121—6.
- Garlund W. Über das Vorkommen von Colostrum in weiblichen Brustdrüsen und dessen Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel. *Arch Gyn* 1917; 106:289—307.
- Genić G, Dimitrijević M, Atanasijević D. Mamma secretans-simpptom benigne i maligne lezije dojke — dijagnostičko terapijski postupak. U: Radovi VIII naučnog sastanka kirurga Srbije. Leskovac, 1983. *Acta Chir Jug* 1983; 30 (suppl.3):40—2.
- Haagensen CD, Stout AP, Phillips JS. The papillary neoplasms of the breast. *Ann Surg* 1951; 133—8.
- Hollenberg HG. Bleeding from the nipple. *Arch Surg* 1952; 64:159—67.
- Joel W. Die Maladie kystique der Brustdrüse, ihre Entstehung und ihre maligne Entartung. *Monatsch Geburtsch Gyn* 1930; 85—358.
- Ivanković D. i suradnici. Osnovne statističke metode za medicinare. *Med Fak Zagreb* 1988.
- Judd ES. Intracanalicular papilloma of the breast. *Lancet* 1917; 37—141.
- Kilgore AR, Fleming R, Ramos MM. The incidence of cancer with the nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 96:649—60.
- Kjellgren O. The cytologic diagnosis of cancer of the breast. *Acta Cytol* 1964; 8:216—23.
- Knollach IG, Urban K. Zur Pathologie und Therapie der »blutenden Mamma«. *Arch Klin Chir* 1928; 150—355.
- Kratochwil K. Die pathologische Sekretion der weiblichen Brustdrüse und ihre Bedeutung in der Früherkennung des Brustkrebses. *Krebsarzt* 1961; 16:362—8.
- Lavrić M. Galaktoreja kod nuligravida. *Ginek i Opstet* 1967; 7:147—55.
- Margaritoni M. Nativna mamografija u dijagnostici raka dojke. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1988. (Magisterij)
- Masukava T. Discovery of psammoma bodies and fungus organisms in the nipple secretion with improved breast cytology technique. *Acta Cytol* 1972; 16:408—15.
- Miller EM, Lewis D. The significance of a serohaemorrhagic or haemorrhagic discharge from the nipple. *JAMA* 1923; 81(20):1651—7.
- Murray M, Copeland MD, Higgins TG. Significance of discharge from the nipple in nonpuerperal mammary conditions. *Am Surg* 1960; 151(5):638—48.
- Oberman B. Patologija tumora dojke. *Libri Oncol* 1980; 9(1—2):15.
- Saphir O. Citologic examination of breast secretions. *Am J Clin Pathol* 1950; 20:1001—10.
- Seltzer MH, Perloff LJ, Kelly RI, Fitts WT. The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131:519—22.
- Stout AP. The role of pathology in lesions of the breast. *South MJ* 1950; 43:208—12.
- Tabar L, Dean PB, Pentek Z. Galactography: The diagnostic procedure of choice for nipple discharge. *Radiology* 1983; 149:31—8.
- Uei Y, Watanabe Y, Hirota T, Yamamoto H, Watanabe H. Cytologic diagnosis of breast carcinoma with nipple discharge—Special significance of the spherical cell cluster. *Acta Cytol* 1980; 24(6):522—8.
- Urban JA. Excision of the major duct system of the breast. *Cancer* 1963; 16(4):516—20.
- Von Hasert V, Lange H. Bedeutung der pathologischen Sekretion für die Diagnostik des Mammakarzinoms. *Zentralbl Gynaekol* 1972; 94(1):1768—71.
- Wenner R. Physiologische und pathologische Lactation. *Arch Gynäk* 1967; 204:171—206.
- Wunderlich M, Bergner R. Das normale und pathologische Galaktogram. *Dtsch Gesundh Wesen* 1973; 28:1893—5.

Abstract

PATHOLOGICAL MAMMAL SECRETION AND BREAST CANCER

Josip Fajdić

Medical Centre, Slavonska Požega

The basic aim of this study is to point out the significance of the pathological mammal secretion as an early symptom of the occult breast cancer.

The research has been conducted for 10 years at the Medical Centre of Slavonska Požega, including 625 women with mammal secretion, aged 17–84, of whom 41 (6,56 %) had sanguinal secretion. The results refer to two main age groups: the premenopausal and postmenopausal one. The author gives a detailed review of the radiological and cytological symptomatology of intraductal proliferative changes with nipple secretion as well as of the complete diagnostics analysis (clinical check–up, native mammography, cytodiagnosics, galactography, basic hormonal ana-

lysis and surgery with pathohistological analysis), thus trying to solve the enigma of the relevance of sanguinal secretion as the marker of surgically curable intraductal breast cancer. The study explored in full detail the statistical coincidence of mammal secretion and some generally recognized risks in the breast cancer development.

The pathohistological examination of the bioptic material discovered 4 carcinomas (9.7 %), 21 papillomas (51.2 %), 14 dysplasias (34.1 %) and 2 epitheliomas (4.8 %).

The obtained results are discussed in correlation with the results of the similar research projects by numerous authors in the last few decades.

The conclusions of the study undoubtedly confirm the significant link between the symptom of mammal sanguinal secretion and intraductal epithelial proliferative changes as well as the breast cancer originating on this basis.

Key words: breast, secretion, carcinoma

Received: 9th October, 1989