

ODNOS I RAZLIKE IZMEĐU TEMELJNIH KLINIČKIH I TUMORSKIH PARAMETARA INVAZIVNOG DUKTALNOG I INVAZIVNOG LOBULARNOG KARCINOMA DOJKE

Ivana Miše

Jedinica za citologiju, Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak“,

KBC „Sestre milosrdnice“, 10000 Zagreb, Hrvatska

Jedinica za citologiju, Zavod za Patologiju, Regionalna bolnica Farwaniya, Kuvajt

Rad je primljen 11.01.2022. Rad je recenziran 23.01.2022. Rad je prihvaćen 09.02.2022.

SAŽETAK

Uvod: Karcinom dojke je izrazito heterogen tumor s još uvijek nedovoljno poznatim dijagnostičkim prognostičko-prediktivnim čimbenicima koji bi bili od potencijalne terapijske važnosti.

Cilj: utvrditi osnovne epidemiološko-kliničke parametre, histološki/tumorski status, prisutnost duktalne *in situ* (DCIS) komponente, lobularne intraepitelne neoplazije (LIN), drugih proliferativnih lezija, status T/N, ekspresiju hormonskih estrogenskih i progesteronskih receptora (ER/PR) te onkoproteina HER2/neu u dva najčešća histološka tipa – invazivnom duktalnom (IDC) i invazivnom lobularnom karcinomu (ILC) dojke, usporediti njihove međudnose i definirati možebitne razlike.

Materijal i metode: Retrospektivno je analizirano 30 IDC-a i 30 ILC-a u periodu od 01.01.2005 do 31.12.2010, arhiviranih u parafinske blokove Kliničkog zavoda za patologiju "Ljudevit Jurak" KBC-a "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska, obrađenih i bojanih standardnim metodama.

Rezultati: Većina oboljelih žena bile su u postmenopauzi. IDC-i su značajno veći ($p=0,002$), većeg gradusa ($p<0,001$), s više pozitivnih pazušnih limfnih čvorova ($p=0,035$), značajno češće statusa T4 ($p<0,001$) i N1/N2 (36,7 % vs 46,7 %), dok su ILC-i najčešće statusa N0, makar i većina njih ima pozitivne pazušne metastaze. Oba se tipa daleko najčešće prezentiraju jednim tumorskim žarištem (90 % IDC-a vs 70 % ILC-a), ali su u ILC-ima češće evidentirana 3 ili više žarišta ($p=0,053$). LIN je nađen u većini ILC-a (73,3 %), a niti jednom IDC-u, ($p<0,001$). I druge proliferativne lezije značajno su češće u ILC-u ($p=0,041$), dok razlika u pridruženosti DCIS-a nije nađena. Velika većina tumora obaju tipova pozitivna je na ER i PR, dok razlika u ekspresiji istih među tipovima nije utvrđena. HER/2neu je značajno češće pojačano izražen u IDC-u ($p=0,003$).

Zaključak: Istraživanjem su definirane i donekle potvrđene izvjesne razlike IDC-a i ILC-a. Zbog iznimne kompleksnosti i heterogenosti karcinoma dojke buduća istraživanja doprinijet će rasvijetljavanju razlika među histološkim tipovima, u svrhu individualnog terapijskog pristupa i što povoljnijeg ishoda.

Ključne riječi: invazivni duktalni i lobularni karcinom, kliničko-epidemiološke razlike, tumorski status, hormonski receptori, onkoprotein HER2/neu

Osoba za razmjenu informacija:

Dr. sc. Ivana Miše, dr. med.,

Jedinica za citologiju, Zavod za patologiju, Regionalna bolnica Farwaniya, Kuvajt

E-mail: ivana.mise@gmail.com

UVOD

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor u žena, s većom incidencijom u razvijenim zemljama. Prema Registru za rak Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), dojka je najčešće sjelo malignih tumora u žena s udjelom od čak 26 %, i na devetom je mjestu ukupne smrtnosti u žena s 2,8 % udjela (1,2). Karcinom dojke je, također, daleko najčešći uzrok smrti od karcinoma u mlađih žena dobi od 40-50 godina (1). Temeljna osobina ovog karcinoma je njegova heterogenost, pa bolesnice s tumorom istih histoloških osobina imaju značajno drugačiji tijek i ishod bolesti te razdoblje bez bolesti, što ovisi o kompleksnom spektru genskih i molekularnih markera svakog tumora, na kojima se, za sada tek donekle, temelje kliničke smjernice i terapijski protokoli. Daleko su najčešći duktalni i lobularni karcinomi. Prema uvriježenom mišljenju nastaju iz kanalikularnog/dukalnog (90 %) odnosno lobularnog epitela (10 %), međutim, nastaju iz epitela terminalne duktulo-lobularne jedinice kao temeljne jedinice tkiva dojke iz koje nastaje velika većina priliferativnih lezija i malignih tumora (3). Ukratko i tek općenito razlikuju se po učestalosti (duktralni je daleko češći), sklonosti bilateralnosti ili multicentričnosti (lobularni), prognostičkim i prediktivnim parametrima te ishodu - po nekim studijama lobularni je prognostički povoljniji. Invazivni lobularni karcinom (ILC) čini 5-15 % svih invazivnih karcinoma dojke (3,4), s porastom učestalosti zadnjih nekoliko desetljeća kod žena starijih od 50 godina, što se dijelom može pripisati povećanom uzimanju hormonske nadomjesne terapije u vrijeme oko i nakon menopauze (5,6), ali i s porastom konzumiranja alkohola u žena (7). Najčešća genska somatska alteracija u ILC-u, i to u gotovo svim slučajevima jest gubitak dugog kraka kromosoma 16, mutacija *CDH1* (50-80 %) te u oko 45 % slučajeva mutacije *PIK3CA* (3,8,9). Na lokusu 16q22.1 je lociran gen *CDH1* koji kodira sintezu *E (epithelial)-cadherin* proteina, inače odgovornog za koheziju epitelnih stanica, pa njegov gubitak izaziva

dezintegraciju adherirajućeg epitela odnosno invaziju zloćudnih stanica lobularnih karcinoma (3). Imunohistokemijski (IHK) gubitak membranskog E-kadherina je iznimno važna značajka svih lobularnih lezija – uključivo atipičnu lobularnu hiperplaziju (ALH) i lobularni karcinom *in situ* (LCIS), međutim oko 15 % ILC-a i miješanih duktalno-lobularnih karcinoma izražavaju E-kadherin, makar najčešće kao aberantnu ekspresiju, tako da se njegova IHK-ska ekspresija ne bi trebala tumačiti isključivim kriterijem u razlikovanju prema invazivnom duktalnom karcinomu (IDC), već samo u koegzistenciji s detaljnom histološkom analizom.

IDC, NST (engl. *no special type*) ili NOS (engl. *not otherwise specified*) je najčešći histološki tip karcinoma dojke i čini 65-85 % svih karcinoma (3). Prognostički se IDC NOS ponaša najlošije od svih ostalih invazivnih karcinoma dojke, ali kako su to izrazito heterogeni tumori, prognoza svakog od njih određuje se individualno, prema cijelom spektru klasičnih i novijih prognostičko-prediktivnih faktora. ILC pokazuje po nekim autorima značajno povoljniju prognozu u odnosu na IDC (10,11), dok drugi ne nalaze razlike ili ukazuju na čak suprotne rezultate s lošijom prognozom ILC-a (3,12,13). Razlikuju se i prema predilekcijskim mjestima za metastaziranje, pa se ILC najčešće širi u kost, kožu, gastrointestinalni trakt, uterus, ovarij, moždane ovojnice i serozne šupljine, a duktalni najčešće u pluća (3).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi epidemiološko-kliničke parametre (dob i menopauzalni status bolesnica te aksilarni status), tumorski status (veličina, histološki gradus, broj tumorskih žarišta), pridruženost drugih proliferativnih entiteta u dojci, ekspresiju hormonskih estrogenskih i progesteronskih receptora (ER/PR) te onkoproteina HER2/neu u ILC-u i IDC-u, istražiti i usporediti međudnose tih parametara i ekspresija unutar svakog tipa zasebno odnosno između njih, te na kraju definirati postoje li bitne epidemiološke, kliničke ili morfološko-

imunohistokemijske razlike među dvama daleko najčešćim histološkim tipovima karcinoma dojke.

MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Materijal

U radu je retrospektivno analizirano 30 uzoraka IDC-a i 30 uzoraka ILC-a arhiviranih u parafinske blokove u Kliničkom zavodu za patologiju "Ljudevit Jurak" KBC-a "Sestre milosrdnice", uzorkovanih u periodu od 01.01.2005. do 31.12.2010. godine. Osnovni klinički i epidemiološki podaci bolesnica preuzeti su iz računalne baze podataka "Thanatos" istog zavoda. U svrhu zaštite osobnih podataka svakoj bolesnici je dodijeljen jedinstven broj s kojim je uključena u istraživanje. Promatrani su: dob i menopauzalni status bolesnica, pri čemu je kao granica pre- i postmenopauze određena 50-a godina života; veličina tumora; prisutnost *in situ* komponente u oba tipa karcinoma; prisutnost drugih proliferativnih lezija u dojci, i to fibrocističnih promjena bez i s hiperplazijom i/ili atipijom različitog stupnja, intraduktalnih papiloma i papilomatoze, fibroadenoma, sklerozirajuće i drugih adenoza; status T i N iz klasifikacije TNM (ni jedna bolesnica u vrijeme dijagnoze nije imala poznate udaljene metastaze te je za svaku vrijedio Mx); broj metastatskih pazušnih limfnih čvorova kod obaju tipova karcinoma odnosno odnos pozitivnih prema ukupno izoliranim čvorovima; ER i PR status (vrednovani s 0, 1+, 2+, 3+) kao i status onkoproteina HER2/neu obaju primarnih karcinoma (ocijenjeni s 0, 1, 2, 3, od kojih su vrijednosti 0 i 1 značile negativan nalaz, 2 je bila granična vrijednost koja je zahtijevala dodatni FISH, a 3 je značio pozitivan rezultat).

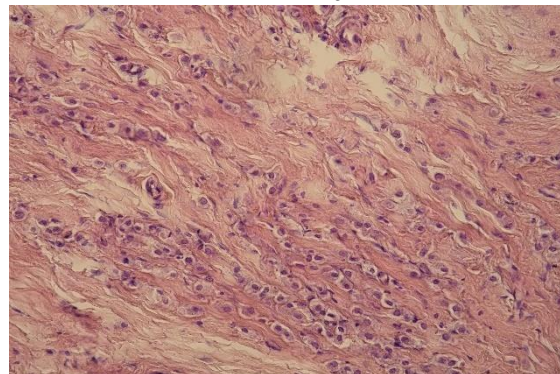
Metode istraživanja

Materijal za analizu dobiven je operativnim zahvatom indiciranim na osnovi preoperativne citološke dijagnostike te rjeđe biopsije tkiva dojke. Patohistološka dijagnoza (PHD)

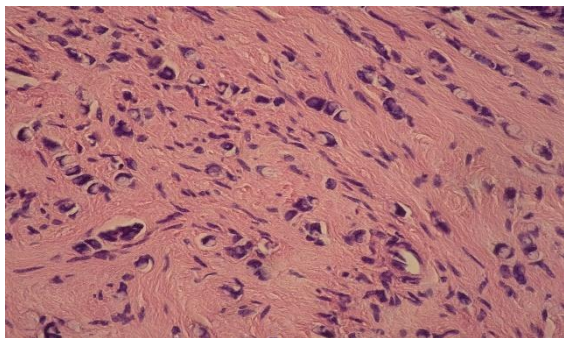
postavljena je na preparatima tumorskog tkiva rutinski obojenim metodom hemalaun-eozin.

Obrada materijala započinje promptnom standardnom fiksacijom uzoraka (odmah po kirurškom uklanjanju) u puferirani 10 %-tni formaldehid, nastavlja se uklapanjem u parafinske blokove, potom rezanjem na rezove debljine 3-5 mikrometara i završava bojenjem hemalaun-eozin. Svi preparati, i histološki i imunohistokemijski, analizirani su na svjetlosnom mikroskopu tvrtke *Olympus*, linije *BX41*.

Dijagnostički kriteriji za lobularne i duktalne karcinome bazirani su na tipičnoj arhitekturi i načinu rasta pojedinih tumora te morfologiji zloćudnih stanica (3). ILC se javlja u nekoliko histoloških podtipova - klasični, solidni, alveolarni, pleomorfni ili miješani podtip. Najčešći je klasični (oko 40 %), tipično s proliferacijom malih, jednoličnih, slabo kohezivnih i pojedinačno disperziranih malignih stanica (gubitak E-kadherina) unutar vezivne strome, organiziranih u jednodredne tračke koji često koncentrično okružuju normalne duktuse (usmjereno redanje oko duktusa) (Slika 1, Slika 2), najčešće s malim, okruglim do ovalnim jezgrama, oskudnijim citoplazmama - često s većom intracitoplazmatskom sekrecijskom vakuolom i centralnom mucinoznom inkluzijom (tzv. intracitoplazmatski lumeni koji se dobro prikazuju i u citološkim preparatima). Mitoze su rijetke. Klasični je oblik vrlo često udružen s LCIS-om, u oko 90 % slučajeva.

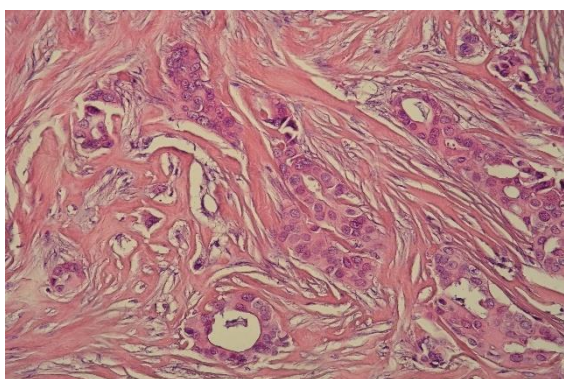


Slika 1. Trački ILC-a, klasični histološki podtip (hemalaun-eozin x200)



Slika 2. Jednolične, slabo kohezivne i pojedinačno disperzirane stanice ILC-a unutar vezivne strome, organizirane u jednoredne tračke, vrlo često s intracitoplazmatskim vakuolama (hemalaun-eozin x400)

Histološka slika IDC-a karakteristično je raznolika s obzirom na način rasta, izgled tumorskih stanica, mitotsku aktivnost, rubove tumora, izgled strome i pridruženu intraduktalnu komponentu (3). Maligne stanice mogu stvarati gnijezda, tračke, solidne nakupine ili žljezdane formacije (Slika 3).



Slika 3. Nepravilne glandularne, dijelom tubularne skupine i tračci IDC-a (hemalaun-eozin x200)

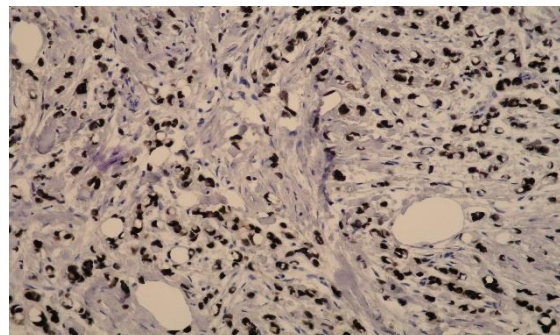
Ponekad se nađu i pojedinačne stanice u nizu ili koncentrično oko duktusa i krvnih kapilara (usmjereno redanje), ali kako one nemaju citološke osobine lobularnog karcinoma (za kojeg je spomenuto karakteristično) ne smiju se s istim zamijeniti. Stanice i jezgre IDC-a pokazuju blaži ili veći polimorfizam, a mitotska aktivnost varira od slabe do izražene. Rubovi tumora mikroskopski su infiltrirajući ili gurajući ("pushing" rubovi) ili se nalazi dvojna slika. Stromalna komponenta tumora također varira od oskudne vezivne do obilne dezmpolastične, nekad sa žarištima elastoze, naročito periduktalno, a nađe se i različito obilan limfoplazmocitni upalni infiltrat (3). Budući da histološka slika IDC-a ne odgovara

niti jednom izdvojenom morfološkom tipu, dijagnoza se postavlja isključivanjem. Da bi se karcinom klasificirao kao IDC NOS, više od 50 % ukupne tumorske mase mora zadovoljavati morfološke kriterije duktalnog tumora.

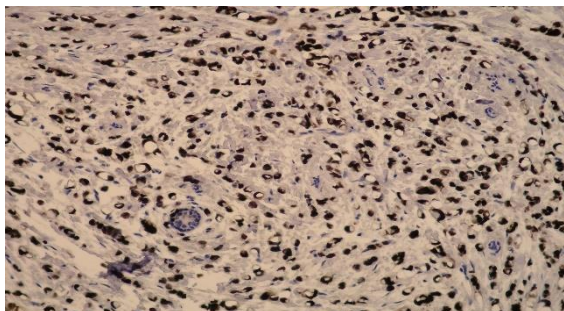
Pri određivanju tumorskog statusa i statusa pazušnih limfnih čvorova korištena je znatno pojednostavljena TNM klasifikacija (14).

Imunohistokemijsko određivanje ekspresije ER-a i PR-a

Hormonski ER i PR jezgri su receptori, termolabilni nestabilni proteini, pa je u svrhu očuvanja njihove imunoreaktivnosti iznimno važna brza i dobra fiksacija tkiva. U radu je korišteno *ID5* monoklono protutijelo protiv estrogenskih receptora *M7047* (Dako, Glostrup, Danska) i *NCL* monoklono protutijelo protiv progesteronskih receptora *M3569* (Novocastra, Newcastle, Engleska). Ishod imunološke reakcije interpretiran je semikvantitativno očitavanjem rezultata u području najjačeg intenziteta obojenja, u tzv. vrućoj točki (engl. *hot spot*). Prema jačini IHK-ske reakcije ili intenzitetu bojenja jezgre rezultati su ocjenjivani kao: negativni (0): do 5 % pozitivnih tumorskih stanica; slabo pozitivni (1+): od 5-10 % pozitivnih tumorskih stanica; umjereno pozitivni (2+): od 10-50 % pozitivnih tumorskih stanica; jako pozitivni (3+): preko 50 % pozitivnih tumorskih stanica (Slika 4, Slika 5).



Slika 4. Jako imunohistokemijska izraženost ER-a (3+) u jezgrama stanica ILC-a, x200

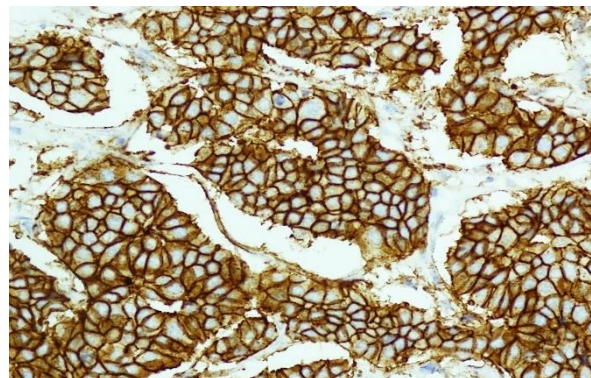


Slika 5. Jaka imunohistokemijska izraženost PR-a (3+) u jezgrama stanica ILC-a, x200

Imunohistokemijsko određivanje ekspresije onkoproteina HER2/neu

Status onkoproteina HER2/neu se već dugi niz godina u rutinskoj praksi određuje također IHK-ski standardiziranim kit metodama koje osiguravaju visoku reproducibilnost cijelog procesa, čime se izbjegava korištenje različitih protutijela u različitim laboratorijima i osigurava dobra usporedba rezultata između različitih centara (15). U istraživanju se koristilo poliklonalno protutijelo DA485 protiv onkoproteina HER2/neu, K5206 (Dako, Glostrup, Danska). Za vizualizaciju reakcije služila je indirektna streptavidin–biotin metoda (Dako, Chem Mate Detection Kit, Peroxidase/DAB u TechMate uređaju Dako, Glostrup, Danska). U testu se poliklonalno protutijelo vezalo na epitope intracitoplazmatske domene proteina HER2/neu. Rezultati bojenja ocjenjivani su isključivo u invazivnoj komponenti tumora, a pozitivnim se smatralo samo membransko bojenje (amplifikacija onkogenog HER2 veća od 3x veže se uz membransku lokalizaciju proteina HER2/neu, dok je citoplazmatska reaktivnost od manjeg značaja). U dijelu tumora s najizraženijom pozitivnošću ocjenjivana je distribucija membranske pozitivnosti i postotak imunoreaktivnih stanica. Pri stupnjevanju ekspresije onkoproteina HER2/neu služe različiti sustavi vrednovanja, a kao i u većini laboratorija i u ovom radu se koristio sljedeći: 0 - nema membranskog bojenja ili se ono vidi u manje od 10 % tumorskih stanica; 1 - slabo/jedva vidljivo membransko bojenje u više od 10 % tumorskih stanica (djelomično obojene membrane); 2 - slabo/umjereno, kompletno

membransko bojenje u više od 10 % tumorskih stanica; 3 - jako, kompletno membransko bojenje u više od 10 % tumorskih stanica (Slika 6) (15).



Slika 6. Jaka imunohistokemijska izraženost onkoproteina HER2/neu (3+) u IDC-u, x400

Statističke metode

Rezultati dobiveni u istraživanju prikazani su tablično i slikama. S obzirom na relativno malen uzorak korišteni su neparametrijski testovi s odgovarajućim prikazom mjera središnje raspodjele za kvantitativne varijable (medijani i interkvartilni rasponi). Razlike u kvantitativnim varijablama između ispitivanih skupina karcinoma analizirane su Mann-Whitney U testom. Hi kvadrat test razlika distribucije koristio se u analiziranju razlika između kategorijskih varijabli u odnosu na tipove karcinoma. Sve p vrijednosti ispod 0,05 smatrane su značajnima. U analizi je korištena programska podrška IBM SPSS Statistics 19.0.0.1 (Chicago IL, www.spss.com).

REZULTATI

U istraživanju je analizirano 30 IDC-a i 30 ILC-a. Svi oboljeli u obje skupine karcinoma bile su žene. U svrhu određivanja menopausalnog statusa uzeta je 50-a godina života, pa su sve žene iznad te dobi promatrane kao postmenopausalne, a one ispod kao premenopausalne. Nijedna bolesnica u obje promatrane skupine nije imala dokazane udaljene metastaze u vrijeme dijagnoze bolesti, odnosno za sve je vrijedio status Mx. Kako je uzorak manji od 100, referentne su apsolutne učestalosti, dok postotci služe njihovu lakšem

uspoređivanju po promatranim skupinama. Kod žena oboljelih od IDC-a životna dob se kretala od 37 do 87 godina, pet ih je bilo u premenopauzi, a 25 u postmenopauzi, veličina tumora je iznosila od 1,4 – 12 cm, najčešće su tumori bili slabo diferencirani ili gradusa G3 (16 tumora), 14 ih je bilo umjereno diferenciranih (G2), a niti jedan IDC nije bio dobro diferenciran. Zabilježeno je od najmanje 8 do preko 30 mitozu po vidnom polju velikog povećanja (x400), najčešće (u 16 tumora) do 20 mitozu. Broj tumorskih žarišta kretao se od najčešće jednog (27 tumora) do najviše 2 tumorska žarišta (u 3 tumora). Pridruženi LIN, uključujući LCIS, nije nađen ni u jednom IDC-u, prateći DCIS je evidentiran u njih 8 (komedo ili kribriiformnog tipa), a u 5 tumora nađeno je do 10% komponente pridruženog tubularnog karcinoma. Druge proliferativne lezije, najčešće obične Fcp nađene su u 4 tumora, a Fcp s žarištima adenoze kao i duktalna hiperplazija te fibroadenom u po jednom IDC-u. Kod žena oboljelih od IDC-a iz pazuha je izolirano najmanje 4, a najviše 21 limfni čvor, s najmanjim udjelom metastatskih čvorova u odnosu na ukupno izolirane 1/19, a najvišim 13/17, te najvećim promjerom čvora odnosno konglomerata čvorova do 6,5 cm. Status TNM kod bolesnica oboljelih od IDC-a kretao se od T1N1 do T4N3.

Žene oboljele od ILC-a bile su dobi od 36 do 77 godina, sedam ih je bilo u pre- i 23 u postmenopauzi, veličina tumora je iznosila od 0,7 – 8 cm (uz jedan tumor koji je zauzimao gotovo cijelu dojku), daleko je najčešći bio histološki gradus G2 (22 karcinoma), 7 tumora je bilo niskog gradusa G1, a samo je 1 ILC bio slabo diferenciran s gradusom G3. Broj zabilježenih mitozu iznosio je od nijedne odnosno jedne (najčešće) do najviše 7 mitozu po vidnom polju velikog povećanja (x400). Broj tumorskih žarišta kretao se od najčešće jednog

(21 tumor) do 3 ili više žarišta evidentiranih kod 5 tumora. Čak su 22 ILC-a imala pridruženi LIN, uključujući LCIS, dok je prateći DCIS nađen u njih 5 (približno podjednako komedo, solidnog ili kribriiformnog tipa). Druge proliferirajuće lezije u dojci, najčešće obične fibrocistične promjene (Fcp), ali i preneoplastične lezije tipa duktalne hiperplazije s/bez atipije ili intraduktalne papilomatoze te sklerozirajuće adenoze zabilježene su u ukupno 17 ILC-a. Kod žena oboljelih od ILC-a iz aksile je izolirano od najmanje 8 do najviše 26 limfnih čvorova, odnosno udio metastatskih prema ukupno izoliranim čvorovima bio je od najmanje 1/16 do najviše 25/26 odnosno 24/24, s najvećim promjerom metastatskog čvora do 3 cm. Za jednu bolesnicu oboljelu od ILC-a nije bio poznat broj ukupnih i pozitivnih limfnih čvorova odnosno vrijedio je Nx. Status TNM u ovih bolesnica kretao se od T1N0 do T3N3.

Između ispitivanih parametara IDC-a i ILC-a pronađene su statistički značajne razlike (p vrijednosti manje od 0,05):

- u veličini tumora: duktalni karcinomi značajno su veći – medijan vrijednosti (interkvartilni raspon) - 3,65 cm (2,50 - 5,05) u odnosu na 2,00 cm (1,50 - 3,28) (p=0,002);

- u ukupnom broju limfnih čvorova: lobularni karcinomi imali su značajno više izvađenih limfnih čvorova - 13,00 (10,50 - 17,00) u odnosu na 11,00 (6,75 - 14,00) (p=0,006);

- u broju pozitivnih limfnih čvorova: duktalni karcinomi imali su značajno više pozitivnih limfnih čvorova - 4,00 (2,00 - 8,00) u odnosu na 2,00 (0,00 - 6,00) (p=0,035);

- u udjelu pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na ukupni broj izvađenih limfnih čvorova: duktalni karcinomi su imali značajno više pozitivnih limfnih čvorova – 46,43 % (26,70 % - 77,00 %) u odnosu na 11,76 % (0,00 % - 53,57 %) (Tablica 1) (16).

Tablica 1. Razlike u ispitivanim kvantitativnim vrijednostima između IDC-a i ILC-a: statistička obrada je učinjena Mann-Whitney U testom

	Histološki tip	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			p
							25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Duktalni	30	65,13	14,98	37	87	55,00	67,00	77,75	0,096
	Lobularni	30	59,63	11,99	36	77	50,75	63,50	69,50	
Veličina tumora (cm)	Duktalni	30	3,89	1,59	1,20	8,50	2,50	3,65	5,05	0,002
	Lobularni	30	2,77	1,90	0,70	8,00	1,50	2,00	3,28	
Ukupni broj limfnih čvorova	Duktalni	30	10,80	4,48	4	21	6,75	11,00	14,00	0,006
	Lobularni	29*	14,45	4,59	8	26	10,50	13,00	17,00	
Broj pozitivnih limfnih čvorova	Duktalni	30	5,27	3,48	1	13	2,00	4,00	8,00	0,035
	Lobularni	29*	4,90	7,26	0	25	0,00	2,00	6,00	
Udio pozitivnih limfnih čvorova	Duktalni	30	50,92 %	28,66 %	5,26 %	100,00 %	26,70 %	46,43 %	77,00 %	0,007
	Lobularni	29*	30,58 %	36,72 %	0,00 %	100,00 %	0,00 %	11,76 %	53,57 %	

* za jednu bolesnicu iz skupine invazivnih lobularnih karcinoma broj ukupno izoliranih i pozitivnih limfnih čvorova nije bio poznat odnosno vrijedio je Nx

Donekle slično prethodnom, ali izraženo drugačijim parametrima, IDC-i su značajno češće bili statusa T4 u odnosu na ILC-e ($p < 0,001$) te statusa N1 i N2 (36,7 % odnosno 46,7 %), dok su lobularni najčešće bili statusa N0 (44,8 %) ($p < 0,001$). Značajne razlike u menopausalnom statusu žena oboljelih od obaju tipova karcinoma nisu

utvrđene ($p = 0,519$), dok su razlike u broju tumorskih žarišta između promatranih tipova na razini granične značajnosti ($p = 0,053$) (Tablica 2). U slučaju da razinu značajnosti postavimo na 10 % (0,10), moglo bi se tvrditi da ILC-i češće imaju 3 i više žarišta u odnosu na IDC-e: 5 (16,7 %) u odnosu na 0 (0,0 %).

Tablica 2. Broj tumorskih žarišta u IDC-ima i ILC-ima

Histološki tip		Broj tumorskih žarišta			Ukupno
		1	2	3 i više	
Duktalni	N	27	3	0	30
	%	90,0 %	10,0 %	0,0 %	100,0 %
Lobularni	N	21	4	5	30
	%	70,0 %	13,3 %	16,7 %	100,0 %
Ukupno	N	48	7	5	60
	%	80,0 %	11,7 %	8,3 %	100,0 %

Pearson Hi kvadrat test=5,893, df=2, $p = 0,053$

Utvrđene su i značajne razlike u histološkom gradusu između dvaju ispitivanih skupina karcinoma; histološki gradus 3 odnosno slabije

diferencirani tumori češći su u duktalnom histološkom tipu: 16 (53,3 %) u odnosu na 1 (3,3 %) ($p < 0,001$) (Tablica 3).

Tablica 3. Histološki gradus IDC-a i ILC-a

		Histološki gradus			Ukupno	
		1	2	3		
Histološki tip	Duktalni	N	0	14	16	30
		%	,0 %	46,7 %	53,3 %	100,0 %
	Lobularni	N	7	22	1	30
		%	23,3 %	73,3 %	3,3 %	100,0 %
Ukupno	N	7	36	17	60	
	%	11,7 %	60,0 %	28,3 %	100,0 %	

Pearson Hi kvadrat test=22,01, df=2, $p < 0,001$

ILC-i su češće imali pridruženu lobularnu intraepitelnu neoplaziju (LIN) - uključujući LCIS; 22 (73,3 %) u odnosu na 0 (0,0 %) u duktalnom tipu, dok značajne razlike u

pridruženosti duktalnog karcinoma *in situ* (DCIS) između dvaju tipova nisu nađene ($p = 0,347$) (Tablica 4).

Tablica 4. Pridruženost LIN-a - uključujući LCIS IDC-ima i ILC-ima

		Pridružen LIN / LCIS		Ukupno	
		Ne	Da		
Histološki tip	Duktalni	N	30	0	30
		%	100,0 %	,0 %	100,0 %
	Lobularni	N	8	22	30
		%	26,7 %	73,3 %	100,0 %
Ukupno	N	38	22	60	
	%	63,3 %	36,7 %	100,0 %	

Pearson Hi kvadrat test=34,73, df=1, $p < 0,001$

Fibrocistične promjene - same ili udružene s hiperplazijom različitog stupnja s/bez atipije,

značajno su češće u ILC-ima u odnosu na IDC-e ($p = 0,041$) (Tablica 5).

Tablica 5. Pridruženost drugih proliferativnih lezija u dojci IDC-ima i ILC-ima

		Druge proliferativne lezije				Ukupno	
		Bez lezija	Fcp	Fcp + hiperplazija	Ostalo		
Histološki tip	Duktalni	N	23	4	1	2	30
		%	76,7 %	13,3 %	3,3 %	6,7 %	100,0 %
	Lobularni	N	13	9	6	2	30
		%	43,3 %	30,0 %	20,0 %	6,7 %	100,0 %
Ukupno	N	36	13	7	4	60	
	%	60,0 %	21,7 %	11,7 %	6,7 %	100,0 %	

Pearson Hi kvadrat test=8,27, df=3, p=0,041

Razdiobom tumora obaju tipova na one s pozitivnom ekspresijom ER-a (zbir intenziteta 1, 2 i 3) i one bez ekspresije, nisu utvrđene značajne razlike između IDC-a i ILC-a (p=0,347). Nisu utvrđene ni značajne razlike u distribuciji intenziteta ekspresije ER-a po razinama (p=0,633). Također, razdiobom tumora obaju tipova na one s pozitivnom ekspresijom PR-a (zbir intenziteta 1, 2 i 3) i one bez ekspresije, nisu utvrđene značajne razlike između IDC-a i ILC-a (p=1,000). Nisu utvrđene

ni značajne razlike u distribuciji intenziteta ekspresije PR-a po razinama (p=1,000).

Jaka ekspresija (3+) HER2/neu značajno je češća u IDC-u u odnosu na ILC (p=0,003) (Tablica 6). Razmatranjem izraženosti HER2/neu na razine pozitivne (zbroj intenziteta 2 i 3) i negativne (zbroj intenziteta 0 i 1) ekspresije, razlike između histoloških tipova nisu značajne, odnosno na graničnoj su značajnosti (p=0,080).

Tablica 6. Distribucija intenziteta ekspresije onkoproteina HER2/neu u IDC-ima i ILC-ima

		Intenzitet ekspresije HER2/neu				Ukupno	
		0	1	2	3		
Histološki tip	Duktalni	N	17	2	0	11	30
		%	56,7 %	6,7 %	,0 %	36,7 %	100,0 %
	Lobularni	N	16	9	1	4	30
		%	53,3 %	30,0 %	3,3 %	13,3 %	100,0 %
Ukupno	N	33	11	1	15	60	
	%	55,0 %	18,3 %	1,7 %	25,0 %	100,0 %	

Pearson Hi kvadrat test=8,75, df=3, p=0,033

RASPRAVA

Karcinom dojke je općenito i dalje jedan od najubojitijih karcinoma, inače najčešći maligni tumor u žena, biološki iznimno kompleksan.

Zadnjih godina bilježi se trend porasta njegove učestalosti osobito u mlađih ili čak vrlo mlađih žena, često uz agresivniji klinički tijek i slabiju prognozu. Dva daleko najčešća histološka tipa

su duktalni i lobularni karcinom o kojima je zadnjih par desetljeća puno toga istraženo i utvrđeno, međutim stalni rast incidencije odnosno kontinuirano visoko mjesto u morbiditetu i mortalitetu razlog su intenzivnim kliničko-epidemiološkim studijama, ali i istraživanjima novih molekularnih i genskih biljega koji bi mogli utjecati na njihov nastanak, rast, tijek, liječenje i ishod.

U ovo istraživanje je uključeno 30 IDC-a i 30 ILC-a dijagnosticiranih u 6-ogodišnjem razdoblju - od početka 2005. do uključivo cijele 2010. godine. Svi oboljeli bile su žene, s medijanom dijagnoze IDC-a u 67 godini, a ILC-a u 63 godini života odnosno bez statistički značajne razlike u dobi žena oboljelih od obaju tipova karcinoma ($p=0,096$). Prema WHO-u srednja dob žena oboljelih od ILC-a je 57-65 godina (3) i te su bolesnice nešto starije u odnosu na srednju dob oboljelih od IDC-a (10,12,13). Isto bi se makar dijelom moglo obrazložiti nedovoljno karakterističnom kliničkom prezentacijom i nejasnim vizualiziranjem lobularnih tumora metodama slikovnog prikaza u početnim fazama rasta, a zbog slabije dezmpoplastične stromalne reakcije i nejasne granice prikaza tumorsko tkivo - okolna stroma. Tako, u odnosu na IDC-e, mamografija pokazuje nižu osjetljivost u otkrivanju ILC-a (57-89 %), uz čak 19 % lažno-negativnih nalaza (3). Rezultat ovog rada je pokazao neznatnu suprotnost odnosno tek nešto višu dob žena oboljelih od IDC-a, međutim, ponavljam - statistički neznačajnu. Žene oboljele od obaju karcinoma daleko su najčešće bile u postmenopauzi što je u skladu s literaturnim podacima, također bez značajne razlike među histološkim tipovima ($p=0,519$). Zadnjih par desetljeća evidentira se relativni porast učestalosti ILC-a prema IDC-u što je uvjetovano porastom trenda uzimanja hormonske nadomjesne terapije (5,6), ali i alkohola (7).

Dakle, rani ILC se najčešće ni klinički ni mamografski ne prezentira dovoljno karakteristično što je osnovni razlog – kako je već razmatrano - njegovog kasnijeg otkrivanja u odnosu na IDC. ILC je nešto češći u

središnjim regijama dojke (4). Neki autori podržavaju visoku učestalost multicentričnih (17) i kontralateralnih tumora kod ILC-a od 8-19 % (medijan 13,3 %) što je češće nego kod IDC-a (3,11,13), dok drugi to nisu potvrdili (18).

Ovo istraživanje je pokazalo značajnu razliku medijana veličine IDC-a i ILC-a - 3,65 cm vs 2,00 cm ($p=0,002$). Dok jedni ne nalaze razlike u veličini obaju primarnih tumora (10), drugi ističu nešto veći dulji promjer ILC-a (4,12,13), određen načinom rasta lobularnih tumora i odsutnošću dezmpoplastične reakcije okolne vezivne strome. Upravo to je razlog slabijoj i manje karakterističnoj vizualizaciji ovih tumora metodama slikovnog prikaza, njihovom kasnijem otkrivanju u odnosu na IDC-e, pa stoga i prosječno većim dimenzijama u vrijeme dijagnosticiranja u odnosu na duktalne (3). Ovaj rad je pokazao suprotan rezultat, tj. IDC-i su bili prosječno veći te najčešće stadija T4 i T2 (ukupno 83,3 %), dok su ILC-i najčešće bili nižih T1 i T2 stadija (ukupno 83,3 %), svega 5 (16,7 %) ih je bilo veće od 5 cm ili stadija T3, a niti jedan nije bio stadija T4. Razlika u distribuciji statusa T među duktalnim i lobularnim karcinomima, jednako razlici u veličini primarnih tumora, pokazala se statistički značajnom ($p<0,001$), što je i očekivano s obzirom da veličina tumora direktno znači status T (14).

Oba su se karcinoma daleko najčešće prezentirala kao jedno tumorsko žarište (90 % duktalnih i 70 % lobularnih), ali su u lobularnima značajno češće evidentirana 3 ili više žarišta ($p=0,053$). Lesser i sur. podržavaju visoku incidenciju multicentričnosti ILC-a (17), dok velika studija Sastre-Garau i sur. (s uključenih 975 lobularnih i 10061 nelobularnih karcinoma) nije u skladu s tim (12). U vlastitom istraživanju na 50 ILC-a s ciljem definiranja kliničko-epidemioloških te razlika u ekspresiji ER/PR-a i HER2/neu u različitim histološkim podtipovima ILC-a, nađena su više od 3 tumorska žarišta u 10 % ILC-a - gotovo podjednako u klasičnom podtipu i varijantama (19).

Kod obaju tipova karcinoma iz aksile je izolirano približno jednako limfnih čvorova, prosječno 10,8 čvorova kod duktalnih i 14,45 kod lobularnih. Medijan udjela pozitivnih prema ukupno izoliranim čvorovima bio je značajno veći u IDC-u u odnosu na ILC (46,43 % vs 11,76 %, $p=0,007$). Međutim, i lobularni karcinomi su najčešće (55,2 %) aksilarno metastazirali, i to većinom u četiri do devet limfnih čvorova (status N2 s 24,1 % tumora). Sastre-Garau i sur. navode nižu učestalost pazušnih metastaza u ILC-u za 3-10 % u odnosu na IDC-e (12), a slično su utvrdili i Toikkanen i sur (10). Moglo bi se zaključiti da su lobularni karcinomi u ovom istraživanju pokazali nešto veći metastatski potencijal od očekivanog.

Među IDC-ima najviše je bilo slabo (53,3 %) ili umjereno diferenciranih (46,7 %), dok nijedan IDC nije bio dobro diferenciran. Lobularni karcinom je specifičan s obzirom na histološko građiranje, jer ne stvara tubularne formacije koje su prema Scarff-Bloom-Richardsonovu stupnjevanju odnosno Nottinghamskoj metodi nužne za ocjenu gradusa (20,21). Mada u literaturi i praksi postoje oprečni stavovi o njegovu građiranju (22,23), u ovom istraživanju je isto učinjeno - prema nuklearnom gradusu i broju mitozama. Dok su po nekim autorima ILC-i većinom niskog gradusa (10,12,13), u ovom radu velika većina ili čak 73,3 % ILC-a bila je umjereno diferencirana uz jedan (3,3 %) slabo diferencirani tumor, što je u odnosu na duktalne karcinome statistički značajno ($p<0,001$).

Pridruženi LIN – kao ALH ili najčešće LCIS (vrlo često ekstenzivan ili multicentričan), nađen je u većini ili 73,3 % lobularnih, a u niti jednom duktalnom karcinomu uz statistički značajnu razliku ($p<0,001$). LIN je visokorizični čimbenik, ali neoblikatni prekursor invazivnih karcinoma obje dojke, lobularnog i dukalnog histološkog tipa (3). Pridružen je kod 70 % ILC-a, od kojih su većina ili 2/3 klasičnog podtipa (19). Prema WHO-u, LCIS je udružen s ILC-om u 58-98 % slučajeva, a nađe se u 0,5-3,6 % benignih biopsija dojke (3). U ovom istraživanju je DCIS (najčešće komedo ili kribriformnog tipa) nađen u 26,7 % duktalnih i

16,7 % lobularnih tumora, pa češće nije bio prateća lezija obaju tipova karcinoma. DCIS je visoko-rizična, ipak neobavezna preteča IDC-a, s općenito 8-11x većim relativnim rizikom progresije u invazivni karcinom, ali DCIS visokog gradusa progredira puno brže (prosječno za oko 5 god), dok se iz DCIS-a niskog gradusa može razviti invazivni karcinom i više desetljeća kasnije (3). Nađe se žarišno u okolnom tkivu u čak 80 % IDC-a, ponekad i kao vrlo ekstenzivna komponenta, a najčešće istog nuklearnog gradusa kao i invazivni karcinom. Dukalni *in situ* i invazivni karcinom također češće nisu pridruženi ILC-ima, a ako jesu, češće klasičnom podtipu u odnosu na varijante (19). Također promatrane druge proliferativne lezije u dojci češće su pratile lobularne karcinome. Fibrocistične promjene same ili udružene s hiperplazijom epitela, kao i druge lezije (papilom, fibroadenom, sklerozirajuća i druge adenoze), nađene su u 23,3 % duktalnih i 56,7 % lobularnih tumora uz statistički značajnu razliku ($p=0,041$). Značajno češće su pridružene klasičnom ILC-u u odnosu na varijante ($p=0,046$), a prisutne su u ukupno 20 % ILC-a (19).

Vrijednost određivanja hormonskih receptora je u predikciji odgovora na hormonsku terapiju. Tako su osobito pozitivni ER-i u karcinomu dojke iznimno važan prognostički i prediktivni pokazatelj te znače bolju prognozu u odnosu na ER negativne tumore. Rezultati ovog rada pokazali su ukupnu ekspresiju ER-a u 73,3 % duktalnih i 83,3 % lobularnih karcinoma, što je u skladu s literaturom. Prema WHO-u, ER-i su pozitivni u 70-80 % IDC-a NOS, što je nešto niže u odnosu na lobularne kod kojih su pozitivni u 80-95 %, uz to da klasični ILC u praksi pokazuje gotovo stalnu pozitivnost (3). U istraživanju su najčešće oba tipa (66,7 % duktalnih i 70 % lobularnih) pokazala snažnu ekspresiju ER-a. Ekspresiju ER-a, koji su inače izraženi i u klasičnom podtipu i varijantama, pokazuje 82 % ILC-a - kao snažnu 54 % tumora klasičnog podtipa i varijanti zajedno (19). Status PR-a odražava prisutnost funkcionalnih ER-a u tumoru, vjerojatno sa slabom vrijednošću nezavisnog čimbenika prognoze,

odnosno u grupi ER pozitivnih tumora razine ekspresije PR-a se smatraju prognostičkim čimbenikom: tumori s nižom ekspresijom PR-a su povezani s lošijom prognozom, ali i te pacijentice imaju koristi od hormonske terapije (3,24,25). U ovom radu su oba tipa karcinoma pokazala identičnu ukupnu ekspresiju PR-a - u 70 % tumora, s također identičnom distribucijom po razinama; po 50 % tumora obaju tipova je pokazalo snažnu ekspresiju, dok ih je 30 % u oba tipa bilo negativno na PR-e. Prema WHO-u oba tipa pokazuju jednaku ekspresiju PR-a, u 60-70 % karcinoma (3). PR-e izražava 78 % lobularnih karcinoma, kao snažnu ekspresiju 44 % tumora klasičnog podtipa i varijanti zajedno (19). Onkoprotein HER2/neu se nalazi prekomjerno izražen u 25-30 % invazivnih te u čak 50 % karcinoma *in situ* dojke, osobito komedo tipa (15,26). Prekomjerna ekspresija HER2/neu se veže uz veće i slabije diferencirane tumore, pozitivne pazušne metastaze, negativne hormonske receptore i slabiju prognozu (3,15,27). Značajno je češće pojačano izražen u duktalnim u odnosu na lobularne karcinome u kojima je najčešće negativan ili slabo izražen, s izuzetkom pleomorfne varijante (3,19,22), a što su pokazali i rezultati ovog rada. Prekomjerni HER2/neu je izrazilo 36,7 % duktalnih i 16,7 % lobularnih karcinoma (uključivo ekspresiju 2+).

ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju sve oboljele žene bile su u postmenopauzi. Duktalni karcinomi su bili značajno veći, većeg histološkog gradusa, s više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova. Oba su se tipa daleko najčešće prezentirala kao jedno tumorsko žarište, ali su u lobularnima značajno češće evidentirana 3 ili više njih. Pridruženi LIN - najčešće kao LCIS, nađen je u većini lobularnih i niti jednom duktalnom, a i druge proliferativne lezije u dojci su također češće bile pridružene lobularnim tumorima. Velika većina tumora obaju tipova bila je pozitivna na ER i PR, a HER/2 neu je bio pojačano izražen uglavnom u duktalnim i tek rijetkim lobularnim

karcinomima. Daljnje studije na svim razinama su potrebne u svrhu zaokruživanja sveukupnih znanja o karcinomu dojke, a osobito iznalaženja što individualnijeg terapijskog pristupa unatoč njegovoj iznimnoj heterogenosti.

LITERATURA

1. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2015. godini., Bilten br. 40, Zagreb, 2018.
2. Erceg M, Knežević Miler A, i sur. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2019. godini. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, Jedinica za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezazarnih bolesti., Bilten, Zagreb, rujna, 2020.
3. Allison KH, Brogi E, Ellis IO, Fox SB, Lakhani SR, Lax SF, i sur. Epithelial tumours of the breast. U: Breast Tumours. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Ur. 5. izd. Volumen 2. Lyon: IARC Press, 2019;9-163.
4. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. J Am Coll Surg 1998;186(4):416-22.
5. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA 2003;289(11):1421-4.
6. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. Cancer 2000;88(11):2570-7.
7. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, i sur. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. J Natl Cancer Inst 2010;102(18):1422-31.
8. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Moen Vollan HK, Provenzano E, Bardwell HA, i sur. The somatic mutation profiles of 2.433 breast cancers refines their genomic and

- transcriptomic landscapes. *Nat Commun* 2016;7:11479.
9. Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, i sur. Genomic characterization of primary invasive lobular breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1872-81.
10. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76(9):1234-40.
11. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast - the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989;60(4):605-9.
12. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, i sur. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996;77(1):113-20.
13. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, i sur. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15' International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3006-14.
14. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, i sur. *Ur. AJCC cancer staging manual*. 8. izd. New York: Springer, 2017.
15. Jakić-Razumović J, Unušić J, Vrbanec D. Određivanje HER-2/neu onkogena kod raka dojke - zašto, kada, kako? U: Prpić I. *Ur. Bolesti dojke (zbornik radova XII. znanstvenog sastanka "Bolesti dojke")*. Zagreb, 2002;51-9.
16. Miše I, Vučić M. Comparison of syndecan-1 immunohistochemical expression in lobular and ductal breast carcinoma with nodal metastases. *Anal Cell Pathol* 2018;Article ID 9432375.
17. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982;91(2):234-40
18. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1545-52.
19. Miše I, Vučić M, Maričević I, Šokčević M, Čurić-Jurić S. Histologic subtypes of invasive lobular carcinoma in correlation with tumor status and hormone receptors. *Acta Clin Croat* 2010;49(3):275-81.
20. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11(3): 359-77.
21. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
22. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol* 2005;18(5):621-8.
23. Frolik D, Caduff R, Varga Z. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas. *Histopathology* 2001;39(5):503-13.
24. Knoop AS, Laenkholm A-V, Jensen M-B, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, i sur. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG77C trial. *Eur J Cancer* 2014;50(8):1412-21.
25. Nordenskjöld A, Fohlin H, Fornander T, Löfdahl B, Skoog L, Stål O. Progesterone receptor positivity is a predictor of long-term benefit from adjuvant tamoxifen treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(2):313-22.
26. Vrbanec D. Uloga onkogena HER2 u strategiji liječenja raka dojke. U: Prpić I. *Ur. Bolesti dojke (zbornik radova XII. znanstvenog sastanka "Bolesti dojke")*. Zagreb, 2002;61-7.
27. Idirisinghe PKA, Thike AA, Cheok PY, Tse GM-K, Lui PC-W, Fook-Chong S, i sur. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer. Pathologic correlations and clinical significance. *Am J Clin Pathol* 2010;133(3):416-29.

RELATIONSHIP AND DIFFERENCES BETWEEN UNDERLYING CLINICAL AND TUMOR PARAMETERS OF INVASIVE DUCTAL AND INVASIVE LOBULAR BREAST CANCER

Ivana Miše

Cytology laboratory unit, Clinical Department for Pathology "Ljudevit Jurak",
Clinical Hospital Center Sestre Milosrdnice, 10000 Zagreb, Croatia

Cytology laboratory unit, Clinical Department for Pathology, Farwaniya Regional Hospital, Kuwait

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a highly heterogeneous tumor with inadequate diagnostic prognostic-predictive factors that would be of potential therapeutic importance.

Objective: The objective of the study was to determine the basic epidemiological and clinical parameters, histological / tumor status, presence of ductal in situ (DCIS) component, lobular intraepithelial neoplasia (LIN), other proliferative lesions, T / N status, expression of hormonal estrogen and progesterone receptors (ER / PR) and HER2 / neu oncoproteins in the two most common histological types - invasive ductal (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) of the breast, compare their relationships and define possible differences.

Materials and methods: We conducted a retrospective analysis of 30 IDCs and 30 ILCs in the period from January 1st 2005 to December 31st 2015, the paraffin blocks were archived at the Clinical Department for Pathology "Ljudevit Jurak" of the Clinical Hospital Center Sestre Milosrdnice in Zagreb, and they were processed and stained by standard methods.

Results: The majority of women with breast cancer were postmenopausal. IDCs were significantly higher ($p = 0.002$), higher grade ($p < 0.001$), with more positive axillary lymph nodes ($p = 0.035$), significantly more frequent T4 status ($p < 0.001$) and N1 / N2 (36.7% vs 46.7%), while ILCs are most often of N0 status, although most of them have positive axillary metastases. Both types are by far the most commonly presented by a single tumor foci (90% of IDC vs. 70% of ILC), but 3 or more foci are more commonly recorded in ILCs ($p = 0.053$). Other proliferative lesions were also significantly more common in ILC ($p = 0.041$), while there were no difference in DCIS association. The vast majority of tumors of both types are positive for ER and PR, while the difference in their expression between types has not been established. HER / 2neu was significantly more frequently expressed in IDC ($p = 0.003$).

Conclusion: The study defined and to a certain extent confirmed some differences between IDC and ILC. Due to the exceptional complexity and heterogeneity of breast cancer, future studies will contribute in elucidating the differences between histological types, for the purpose of examining individual therapeutic approach and the most favorable outcome.

Key words: invasive ductal and lobular carcinoma, clinical and epidemiological differences, tumor status, hormone receptors, HER2/neu oncogene

Correspondence:

Ivana Miše, MD, PhD, specialist of clinical cytology

Cytology laboratory unit, Clinical Department for Pathology, Farwaniya Regional Hospital, Kuwait

Email: ivana.mise@gmail.com