Kliničko-patološke karakteristike karcinoma dojke i njihov uticaj na preživljavanje

Clinical and pathological features of breast cancer and their effect on survival

Dalibor Jovanović¹, Vladimir Bulatović², Miloš Milosavljević², Milena Ilić², Gordana Macanović³

1. Institut za patološku anatomiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
2. Služba za patološku anatomske dijagnostiku, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
3. Internacionalni univerzitet, Brčko Distrikt, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 04.03.2013.

PRIHVAĆEN 23.05.2013.

APSTRAKT

Cilj. Utvrđivanje značaja kliničkih i morfološko-histopatoloških parametara na petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom dojke.

Metode. Retrospektivna klinička studija je sprovedena u Službi za patološku anatomske dijagnostiku, Klinički centar „Kragujevac“ i obuhvatila je 146 pacijentkinja, operisanih od karcinoma dojke od juna 2004. do marta 2007. godine. Na operativnom materijalu rađena je patohistološka analiza tumorskog tkiva uz istovremeno, praćenje različitih kliničkih i morfološko-histopatoloških. Preživljavanje je praćeno u okviru konzilijuma za patologiju dojke, putem telefonskog kontakta sa pacijentkinjama i, povremeno, uvidom u matičnu knjigu umrlih. Statistička obrada podataka je obuhvatila deskriptivni metod i analizu preživljavanja, pri $p \leq 0.05$.

Rezultati. Petogodišnje, ukupno preživljavanje u ispitivanoj populaciji pacijenata sa karcinomom dojke iznosila je 69,33%. Razlika u preživljavanju zabeležena je u zavisnosti od histološkog tipa karcinoma ($p=0.0348$), stadijuma bolesti ($p=0.0382$), karcinomske infiltracije perinodalnog masnog tkiva ($p<0.001$), prisustva vaskularne invazije ($p<0.001$) kao i veličine tumora ($p=0.0156$).

Zaključak. Rezultati našeg istraživanja mogu da doprinesu celovitijem sagledavanju ove bolesti, kao zdravstvenog, socijalnog i ekonomskog problema, sa ukazivanjem na značaj rane detekcije i potpune dijagnostike, što bi imalo terapijski, a samim tim i veliki prognostički značaj obolelih od karcinoma dojke.

Ključne reči: neoplazije dojke, hirurške procedure, operativne; radioterapija; prognoza; analiza preživljavanja.

Dalibor Jovanovic¹, Vladimir Bulatovic², Milos Milosavljevic², Milena Ilic¹, Gordana Macanovic³

1. Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
2. Department for Anatomic Pathology Diagnostics, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
3. International University, Brcko District, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 04.03.2013.

ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Objective. To determine the role of clinical and histological parameters of morphological on the five-year survival of patients with breast cancer.

Methods. A retrospective clinical study was conducted at the Department for Anatomic Pathology Diagnostics, Clinical Center „Kragujevac“, and included 146 patients, operated on for breast cancer since June 2004 to March 2007. Histopathological analysis was performed on tissue specimens after surgery and monitoring of various clinical and morphological histological characteristics was also done. Survival was monitored under the consilium, telephone contact with the patient and occasionally by checking in the death register. Statistical analysis included descriptive method and survival analysis, at $p \leq 0.05$.

Results. Five-year, overall survival in the study population of patients with breast carcinoma was 69.33%. The difference in survival was observed depending on the histological type of carcinoma ($p=0.0348$), stage of disease ($p=0.0382$), cancerous infiltration of perinodal adipose tissue ($p<0.001$), vascular invasion ($p<0.001$) and tumor size ($p=0.0156$).

Conclusion. Our findings may contribute to more comprehensive viewing of the disease, as health, social and economic problems, with emphasis on the importance of early detection and diagnosis of complete, which would have a therapeutic, and therefore a prognostic value in patients with breast cancer.

Key words: breast neoplasms; surgical procedures, operative; radiotherapy; prognosis; survival analysis.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dalibor Jovanović, Partizanskih kurira 27/b, 34000 Kragujevac, Tel. 0603327222, E-mail: dalekg84@gmail.com

Dalibor Jovanovic, MD, Partizanskih kurira 27/b, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: +381603327222, E-mail: dalekg84@gmail.com

UVOD

Karcinom dojke je najčešći malignitet kod žena, i svake godine u svetu se dijagnostikuje milion novih slučajeva.¹ Odgovoran je za 20% smrtnih ishoda u onkologiji i nalazi se na visokom drugom mestu, odmah iza karcinoma pluća kod žena starijih od 50 godina, odnosno prvom mestu u populaciji između 35-50.godine.² Morbiditet i mortalitet u svetu višestruko varira, najviše u zavisnosti od etničkih i geografskih karakteristika. Primarna prevencija ima vrlo malo mogućnosti da spreči inicijaciju i promociju karcinogeneze, te je smanjenje morbiditeta i mortaliteta moguće samo sekundarnom prevencijom tj. ranom dijagnostikom prekanceroznih lezija.

Iako se morbiditet višestruko povećao poslednjih 20 godina, prognoza je znatno poboljšana, delom zbog rane dijagnostike, a delom zbog većeg spektra terapijskih tretmana uperenih protiv sistemskog širenja bolesti (radioterapija adjuvantna hormono, hemio i imunoterapija)

Prognostički faktori ne samo da služe kao osnov za određivanje prognoze ili stepena agresivnosti bolesti, već se kombinuju i grupišu na različite načine, sa ciljem da se standardizuju dijagnostičke i terapijske procedure, otklone njihovi nedostaci, što bi sve konačno vodilo ka produžavanju perioda bez bolesti tj. vremena preživljavanja.

Konvencionalni prognostički faktori kod karcinoma dojke su: invazivnost, histološki tip, histološki i nuklearni gradus, mitotski indeks, veličina tumora, nodalni status, metastaziranje, limfna i angioin vazija, dezmoplazija, periduktalna elastoza, nekroza, stromalna-monomonuklearna reakcija, zahvaćenost kože, pektoralnog mišića i zida grudnog koša, ekspresija receptora za estrogen i progesteron (hormonski status), kao i ekspresija drugih tumorskih markera.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je rađeno u Centru za patologiju, Kliničkog Centra Kragujevac. Obuhvata 146 pacijentkinja, operisanih od karcinoma dojke, u toku tri godine (od juna 2004. do marta 2007.). Na operativnom materijalu koji je dobijen tumorektomijom, kvadrantektomijom i/ili mastektomijom sa disekcijom regionalnih limfnih nodusa, vršena je patohistološka analiza tumorskog tkiva. Istovremeno, praćeni su odnosi između različitih kliničkih, morfološko-histopatoloških i drugih prognostičkih faktora.

Intraoperativno, vršena je ex tempore analiza, a nakon fiksacije i rutinske obrade operativnog tkivnog materijala, vršena je mikroskopska analiza preparata tumora sa post-

avljanjem završne patohistološke dijagnoze, kao i imunohistochemijska analiza tkivne ekspresije Er, Pr i HER2 receptora.

Postoperativno, pacijentkinje sa karcinomom dojke, su praćene u okviru Konzilijuma za patologiju dojke, Kliničkog Centra Kragujevac, na kojima je određivana dalja adjuvantna terapija. Tokom prve dve godine obavljane su tromesečne a zatim šestomesečne kontrole na kojima su u slučaju relapsa bolesti ordinirane sekundarne i tercijalne terapije. Preživljavanje je dodatno praćeno kroz telefonski kontakt sa pacijentkinjama i povremeno, uvidom u matičnu knjigu umrlih.

Kao metode su korišćene standardna patohistološka analiza sa rutinskim metodom bojenja Hematoksilin-Eozin (H&E). Histopatološki izveštaj sadrži podatke o patološkom stadijumu bolesti (pTNM), koji je baziran na veličini tumora i prisustvu metastaza u regionalnim limfnim nodusima, histološkom tipu i stepenu diferencijacije tumora, nuklearnom gradusu i mitotskom indeksu, prisustvu stromalne mononuklearne reakcije, ekstenzivne nekroze u tumoru, dezmoplazije i periduktalne elastoze, postojanju limfne, vaskularne i perineuralne invazije, konfiguraciji tumorskog ruba, stanju resekcionijskih margina, odsustvu ili prisustvu drugih patoloških lezija i prekanceroznih stanja u tumoru. Mikroskopska analiza tumora je vršena na mikroskopu tipa Carl Zeiss, Axioscop 40. Preparati sa reprezentativnim poljima, su slikani korišćenjem tri mikroskopska uveličanja (x10, x20 i x40), pomoću kamere Canon PC 1089. Nakon očitavanja patohistoloških rezultata, izvršena je statistička obrada podataka pomoću komercijalnog programskog paketa SRSS (verzija 15.0, SRSS Inc., Chicago, IL). U analizi dobijenih rezultata najpre je korišćena deskriptivna statistika za opis opštih karakteristika uzorka: apsolutni brojevi i proporcije (frekvencije, procenti), mere centralne tendencije (aritmetičke sredine) i mere varijabiliteta (standardna devijacija). Procena funkcije preživljavanja je vršena metodom Kaplan-Meier-a, 298 a Log-rank test je korišćen za poređenje skala (curve). R- vrednosti <0,05 su smatrane statistički značajnim.

REZULTATI

Naše istraživanje je obuhvatilo 146 žena obolelih od karcinoma dojke, prosečne starosti 56,7 godina (najmlađa je starosti 21, a najstarija 84 godine). U desnoj dojci je lokalizovano 54,8% tumora, a u levoj 45,2%. Distribucija po kvadrantima je bila sledeća: najčešća lokalizacija je gornji spoljašnji kvadrant sa 44,4%, a najređa donji unutrašnji (8,3%). Centralni kvadrant je zastupljen sa 14,6%, gornji unutrašnji sa 16,7% i donji spoljašnji sa 13,2%. Čak 2,8%

karcinoma je zauzimalo više kvadranta. Duktalni tip karcinoma je zastupljen sa 68,5% (100 pacijentkinja), a lobularni sa 31,5% (46). Prosečna veličina karcinoma je 30mm (najmanji 7mm, najveći 88mm), sa prisutnim metastazama u prosečno 3 limfna čvora (opseg od 0, do 26). U prvom stadijumu bolesti se nalazilo 18,62% pacijentkinja, u drugom 51,03% i u trećem 30,34%.

Ukupno preživljavanje i preživljavanje bez bolesti je praćeno kod svih 146 pacijenata sa karcinomom dojke uključenih u naše istraživanje, a kao inicijalni datum je beležen datum operacije. Na poslednjoj evaluaciji, 10.09.2012, 95 pacijentkinja je bilo u kompletnoj remisiji i nije pokazivalo znake recidiva bolesti, 28 pacijentkinja je umrlo, a 20 je imalo lokalizovanu ili diseminovanu metastatsku bolest. Tri pacijentkinje su umrle od cerebrovaskularnog insulta i infarkta miokarda, zbog čega su isključene iz finalne statističke analize podataka. Srednje preživljavanje umrlih pacijentkinja je bilo 35 meseci (najkraće su živele 14, a najviše 59), dok je prosečno vreme za nastanak relapsa bolesti iznosio 25,5 meseci (raspon od 8 do 49).

Tabela 1. Preživljavanje pacijentkinja praćeno po mesecima

Broj meseci	preživljavanje	Stand.greška	Broj umrlih
14	99,30%	0,0070	1
27	95,10%	0,0180	7
36	88,67%	0,0267	16
51	81,45%	0,0357	24
59	69,33%	0,0637	28

Petogodišnje ukupno preživljavanje u našoj ispitivanoj populaciji pacijenata sa karcinomom dojke iznosi 69,33%.

Slika 1. Petogodišnje preživljavanje pacijentkinja

Na preživljavanje ne utiču histološki tip i gradus ($r = 0,0899$, Log-rank test), T4 veličina tumora kao poseban parametar ($r = 0,1827$, Log-rank test) i menopauzni status ($r = 0,1365$, Log-rank test). Petogodišnje

preživljavanje kod pacijenata sa duktalnim karcinomom je 75,40%, dok u grupi lobularnih ono iznosi 64,96%. Međutim, ako se duktalni i lobularni karcinomi svrstaju prema stadijumu bolesti, onda u prvom stadijumu bolesti lobularni karcinomi imaju veće petogodišnje preživljavanje (100% naspram 83,33%), dok je rezultat suprotan kod pacijenata u drugom i trećem stadijumu; petogodišnje preživljavanje pacijenata sa lobularnim karcinomima u drugom i trećem stadijumu bolesti je 62,45%, dok ono kod duktalnih karcinoma iznosi 69,75%. Ova razlika u preživljavanju između duktalnih i lobularnih karcinoma, prema stadijumima bolesti, pokazuje statističku značajnost ($r = 0,0348$, Log-rank test). Slična je situacija kod poređenja u odnosu na nodalni status; petogodišnje preživljavanje nodus negativnih pacijenata sa lobularnim karcinomom je 94,74%, dok kod duktalnih, nodus negativnih ono iznosi 87,22%. Situacija se menja kod nodus pozitivnih pacijenata; preživljavanje kod duktalnih je veće i iznosi 58,34%, naspram petogodišnjeg preživljavanja od 46,68%, kod pacijenata sa lobularnim karcinomom.

Na preživljavanje statistički značajno utiče stadijum bolesti, ako se drugi i treći svrstaju u jednu grupu ($r = 0,0382$, Log-rank test); bolesnice u prvom stadijumu, imaju značajno veće petogodišnje preživljavanje u odnosu na drugi i treći stadijum zajedno (slika 2)...

Slika 2. Preživljavanje u različitim stadijumima bolesti

...kod pacijenata u prvom stadijumu ono iznosi 96,30%, a u drugom i trećem 64,34%. U okviru nodalnog statusa, na preživljavanje statistički značajno utiče i prisustvo karcinomske infiltracije perinodalnog masnog tkiva ($r = 0,0000$, Log-rank test). Ako je nema, petogodišnje preživljavanje je 78,34%, dok je u grupi nodus pozitivnih karcinoma sa perinodalnom infiltracijom masnog tkiva (slika 3) ukupno preživljavanje znatno manje i iznosi 32,93%. (slika 4).

Na preživljavanje značajno ($r = 0,0000$, Log-rank test) utiče prisustvo vaskularne invazije (slika 5), kao i veličina

tumora, ($r=0,0156$, Log-rank test), ako se klasifikuju u dve grupe: grupa manja od 2cm i grupa karcinoma većih od 2cm.

Slika 3. Tumorski depozit u limfnom nodusu i perinodalna infiltracija masnog tkiva (HE bojenje, uveličanje x10)

Slika 4. Uticaj perinodalne infiltracije na preživljavanje

Slika 5. Uticaj vaskularne invazije na preživljavanje pacijenata

U prvoj grupi pacijenata sa manjim tumorima preživljavanje je 96,97%, a u drugoj grupi iznosi 63,67%. Ako vaskularna invazija nije prisutna ukupno preživljavanje je 86,12%, a ako postoji (slika 6) petogodišnje preživljavanje je znatno manje i iznosi 35,67%

Slika 6. Invazija krvnog suda malignim ćelijama (HE bojenje, uveličanje x40)

DISKUSIJA

Karcinom dojke nastaje iz epitelnih ćelija terminalne duktolobularne jedinice žlezdanog parenhima. Nešto češće se javlja u levoj dojci, sa odnosom 1,1 :1, pri čemu je 40 do 50% karcinoma lokalizovano u gornjem spoljašnjem kvadrantu, a učestalost lokalizacija postepeno opada u ostalim regijama, od centralnog, gornjeg unutrašnjeg, donjeg spoljašnjeg pa sve do donjeg unutrašnjeg kvadranta.³ Prema našim rezultatima u desnoj dojci je lokalizovano 55% tumora, u levoj 45%, dok je distribucija po kvadrantima bila slična objavljenim podacima, osim postojanja inverzije odnosa između centralnog i gornjeg unutrašnjeg kvadranta. Ukupna prosečna starost pacijentkinja je bila 57,4 godine, što je za 4 godine manje od proseka u Americi.⁴ Uopšte, iako je u svetu uočen trend povećanja incidence karcinoma dojke kod žena starijih od 70 godina, to se u literaturnim izveštajima ne vidi, jer se one zbog nemogućnosti primanja optimalne terapije, uglavnom isključuju iz kliničkih i istraživačkih studija.⁴ Mi nismo pravili starosnu selekciju, tako da pacijentkinje preko 70 godina čine čak 15,8% ispitivane populacije. Uticaj starosti na preživljavanje je diskutabilan, sa konflikt-nim izveštajima,⁵ mada noviji podaci ukazuju da mlađi pacijenti imaju lošiju prognozu,⁶ sa čime nisu saglasni naši rezultati.

Prosečna veličina karcinoma u našoj seriji je 30mm, raspona od 7-88mm, sa prisutnim metastazama u prosečno

3 limfna čvora. Histološki gradus karcinoma se određuje na osnovu arhitekturnih i citoloških karakteristika. Više puta je modifikovan, sa do danas, nerešenim nedostacima, u vidu velike subjektivnosti u proceni, nemogućnosti adekvatnog gradiranja lobularnih karcinoma i td.⁷ Neki autori smatraju, da najveću prognostičku funkciju histološki gradus ima u grupi nodus negativnih pacijenata, sa graničnim vrednostima veličine tumora između različitih T kategorija.⁸

Dobro je poznat i prognostički značaj nodalnog statusa kod karcinoma dojke. Velika SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) studija, koja obuhvata 24740 pacijenata, pokazuje da petogodišnje preživljavanje kod N0, N1 i N2 statusa iznosi 92%, 81% i 57%.⁹ Prezentovan je i značaj infiltracije perinodalnog masnog tkiva kao i invazije eferentnih nodalnih limfnih sudova,¹⁰ što potvrđuju i naši rezultati sa statistički značajnim uticajem na ukupno preživljavanje. Ako je nema, petogodišnje preživljavanje pacijenata je 78%, dok je u grupi nodus pozitivnih karcinoma sa perinodalnom infiltracijom masnog tkiva ukupno preživljavanje znatno manje i iznosi 33%. Kod nodus negativnih karcinoma, preživljavanje pacijenata je 88%, a kod nodus pozitivnih 47%, što takođe pokazuje statističku značajnost. Pinder¹¹ je pokazao strogu povezanost između zahvaćenosti limfnih nodusa i vaskularne invazije, dokazujući da je ona nezavistan prognostički parametar. Iako ovo nije široko prihvaćeno, mi se slažemo sa autorima koji ukazuju na njen veliki značaj. U našoj seriji karcinoma, na preživljavanje značajno utiče prisustvo vaskularne invazije, i tada iznosi 36% naspram 86% kod pacijenata gde ona nije verifikovana.

I veličina tumora je jedan od važnijih prognostičkih faktora. Carter i saradnici⁹ su ispitivanjem više od 13000 karcinoma dojke, prezentovali da kod nodus negativnih pacijenata petogodišnje preživljavanje zavisi od veličine i da isnosi 99%, 89% i 86%, kod tumora manjih od 1cm, 1-3cm i 3-5cm. Mi smo našli da tumori veličine do 2cm, imaju statistički značajno veće petogodišnje preživljavanje, u odnosu na grupu preko 2cm. U prvoj grupi preživljavanje je 96,97%, a u drugoj sa tumorima većim od 2cm iznosi 63,67%. U našem istraživanju, u prvom stadijumu bolesti se nalazilo 18,62% pacijentkinja, u drugom 51,03%, a u trećem 30,34%, što je znatno više od publikovanih serija.⁴ Bolesnice u prvom stadijumu, imaju značajno veće petogodišnje preživljavanje (96%) u odnosu na drugi i treći stadijum zajedno (64%).

Međutim, jako je važno istaći, da naša statistička analiza nije pokazala značajne uticaje i korelacije, kada smo za veličinu tumora koristili tačnu vrednost u milimetrima, za nodalni status kategorije N0,N1,N2 N3 ili broj zahvaćenih

čvorova, a za stadijum bolesti I, II i III, što su potvrdile i multivarijantne analize gde nismo pronašli nezavistan prognostički značaj ni jednog od ovih faktora. Ovo je u vezi sa brojnim dilemama i problemima vezanim za TNM i AJCC stadiranje,^{12,13} što se vidi i kroz njihove brojne modifikacije i revizije. Najveći broj nedoumica u stadiranju karcinoma dojke vezan je za kategoriju T. Malignost tumora po definiciji podrazumeva sposobnost invazije i metastaziranja, a kako in situ karcinomi nemaju ove osobine, smatra se da ove promene ne pripadaju TNM klasifikaciji i da su adekvatniji nazivi intraepitelne neoplazije (LIN ili DIN) kako ih je definisao Tavassoli.¹⁴ Druga dilema je veličina tumora, koja iako bitan prognostički faktor, često proizvodi oprečne rezultate. Polemika je vezana za samo merenje (najveći prečnik naspram tri dimenzije) i za granične vrednosti veličine tumora koje ga uvode u nižu ili višu T klasu (19 ili 49mm). Sličan problem postoji i kod nodalnog statusa, za granične N1-2 ili N2-3 grupe.¹⁵ Ovim se objašnjava i sličan prognostički značaj bliskih T i N kategorija, kao i najbolje korelacije koje su dobijene za jasan T1 i N0 stadijum. Veronesi smatra da se najprecizniji rezultati dobijaju poređenjem realne veličine tumora sa drugim parametrima, a ne svrstavanjem u T1, 2 ili 3 grupu, što se odnosi i na broj pozitivnih čvorova u N kategoriji.¹⁶ U okviru nodalnog statusa nedoumica postoji i oko ukupnog broja odstranjenih čvorova i njihovog anatomskeg nivoa zahvaćenosti,¹⁷ oko klasifikovanja mikrometastaza i broja sentinel nodusa,¹⁸ a smatra se da, zbog izraženog prognostičkog značaja, kao posebnu N klasu treba uvesti slučajeve metastatski pozitivnih čvorova sa ekstranodalnom ekstenzijom. Posebnu pažnju treba posvetiti i lokalizaciji tumora u unutrašnjim i centralnom kvadrantu, zbog teškoća vezanih za disekciju regionalnih limfnih čvorova; u ovom slučaju, unutrašnji mamarni čvorovi su mesto primarne limfne drenaže tkiva dojke, a samim tim i karcinoma. Međutim oni se rutinski ne odstranjuju i ne analiziraju, što maskira grupu nodus negativnih slučajeva. Po Veronesi-ju,¹⁶ na ovaj način se pogrešno klasifikuje 10% nodus pozitivnih karcinoma dojke. Iz ovih razloga je jako važno notirati unutrašnju i centralnu lokalizaciju, kao potencijalno lošiju prognostičku grupu, a ukoliko su u ovom slučaju prisutni i depoziti u aksilarnim nodusima, preživljavanje je manje od 30%.¹⁹ Dalje, TNM klasifikacija simultane, bilateralne i metahrone, kontralateralne tumore posmatra kao zasebne celine, pa ostaje otvoreno pitanje da li bilateralni karcinom dojke zapravo predstavlja sistemsku bolest ili ih na osnovu njihovog stadijuma i fenotipa treba posebno tretirati, zbog čega ih mi nismo posebno analizirali u ovoj studiji.

Preživljavanje pacijenata sa karcinomom dojke je svakim danom u porastu, što je rezultat ranijeg otkrivanja bolesti, mera prevencije, novih metoda detekcije i

primene efikasnijih terapijskih protokola. Danas, u Americi, ukupno preživljavanje iznosi 85%,²⁰ pri čemu je kod pacijenata sa lokalizovanom bolešću 98%, sa regionalnom bolešću 83,5%, a znatno kraće kod diseminovane bolesti (27%).²¹ U našoj ispitivanoj populaciji petogodišnje ukupno preživljavanje je 69,3%, što je znatno manje od objavljenih podataka. Mogući razlozi su starost pacijenata (15,8% je starije od 70 godina), kasnije dijagnostikovanje bolesti (čak 30% u trećem, a 51% u drugom stadijumu bolesti) i ne primenjivanje optimalnih protokola lečenja (recimo, terapija trastuzumab-om je u Srbiji odobrena 2006. godine²²). Kada smo izračunavali i poredili rezultate preživljavanja u određenim kategorijama (samo nodus negativne ili samo pacijente u prvom stadijumu), razlike su bile mnogo manje.

Možda bi ovi naši rezultati istraživanja i analize preživljavanja, mogli doprineti celovitijem sagledavanju ove bolesti, kao zdravstvenog, socijalnog i ekonomskog problema, sa ukazivanjem na značaj rane detekcije i potpune dijagnostike, što bi imalo terapijski, a samim tim i veliki prognostički značaj obolelih od karcinoma dojke.

LITERATURA

1. Ferlay J, Bray F, Pisane P, Parkin DM. Cancer incidence and prevalence worldwide. Globocan (CDROM) 2008. IARC Press.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2137–50.
3. Osborne MP. Breast anatomy and development. In Harris JR ed. *Diseases of the breast*, 2nd edn, Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 1–13.
4. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts&Figures 2005-2006*. American Cancer Society, Atlanta.
5. Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 1997; 33:425–8.
6. Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3:65–72.
7. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factoris in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, 2000;124: 966-78.
8. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*, 2004; 9(6):606-16.
9. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989; 63:181–7.
10. Hasebe T, Sasaki S, Imoto SH, Ochiai A. Histological Characteristics of Tumor in Vessels and Lymph Nodes Are Significant Predictors of Progression of Invasive Ductal Carcinoma of the Breast: A Prospective Study. *Hum Pathol*, 2004; 35:298-308.
11. Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow-up. *Histopathology*, 1994; 24: 41–7.
12. Singletary SA, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging system for breast cancer staging. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 3628–36.
13. Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*, UICC, Wiley-Liss, New York, 2002.
14. Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours: Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2003; 18-9.
15. Connolly JL. Changes and Problematic Areas in Interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition, for Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130:287–91.
16. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast*, 2006;3(1):3-8.
17. Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 1998; 24: 104–9.
18. Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE et al. Pathological assessment of sentinel lymph node biopsies in patients with breast cancer. *Virchows Arch Pathol Anat*, 2000; 436: 97–101.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*, 1985; 202:702-7.
20. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modelled period analysis. *J Clin Oncol*, 2007; 25:3274-80.
21. Ries, LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004*, National Cancer Institute. Bethesda, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2004/>, posted to the SEER web site 2007.
22. „Sl. glasnik RS“, br.97/2006