

**VRIJEDNOST ISTRAŽIVANJA
DODATNIH PROGNOŠTIČKIH ČIMBENIKA U KOMBINACIJI
S NOTTINGHAMSKIM PROGNOŠTIČKIM INDEKSOM
U BOLESNICA S KARCINOMOM DOJKE**

**THE VALUE OF SEARCHING FOR ADDITIONAL PROGNOSTIC FACTORS
IN COMBINATION WITH NOTTINGHAM PROGNOSTIC INDEX IN BREAST CARCINOMA PATIENTS**

JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, MARIJANA ČORIĆ, DAMIR VRBANEC,
DAMIR BABIĆ, LJILJANA HLUPIĆ, BORISLAV BELEV*

Deskriptori: Tumori dojke – patologija; Prognoza

Sažetak. Jedan od prognostičkih čimbenika koji se u nekim europskim zemljama rabi u kliničkoj praksi pri određivanju prognoze i terapijskog pristupa u bolesnica s rakom dojke kombinacija je poznatih prognostičkih čimbenika (veličina tumora, status limfnih čvorova i histološki gradus tumora) poznat je kao Nottinghamski prognostički indeks (NPI). Svrha je ove studije utvrditi u našem materijalu prognostičku vrijednost NPI u kombinaciji s drugim biološkim prognostičkim pokazateljima. U ovu studiju je uključeno 148 bolesnica s rakom dojke. Za svaku bolesnicu poznati su podaci o dobi, veličini tumora, histološkom gradusu, histološkom tipu, statusu pazušnih limfnih čvorova, pojavi udaljenih metastaza, ukupnom preživljenju, statusu estrogenskih receptora (ER), progesteronskih receptora (PR) te ekspresiji bcl-2, Ki-67, nm23, HER-2/neu i p53. Za svaku bolesnicu iz postojećih podataka izračunan je Nottinghamski prognostički indeks (NPI) te su bolesnice podijeljene u prognostičke skupine prema standardnim vrijednostima indeksa u: dobru prognostičku skupinu (engl. good prognostic group GPG), srednju prognostičku skupinu (engl. moderate prognostic group – MPG), i lošu prognostičku skupinu (engl. poor prognostic group – PPG). Uspoređen je utjecaj ostalih prognostičkih čimbenika kao što su dob, veličina tumora, ER, PR, p53, bcl-2, Ki-67, nm23 i HER-2/neu na preživljenje bolesnica unutar NPI-skupina. Rezultati univarijatne analize pokazali su statistički značajnu korelaciju između dobi bolesnica, NPI-prognostičkih skupina i stadija bolesti (pojava udaljenih metastaza) na preživljenje bolesnica. Ostali istraživački prognostički čimbenici ne utječu na poboljšanje određivanja prognoze bolesnica prema klasičnoj NPI-shemi. Pokazan je samo granični statistički značajan utjecaj ekspresije p53 na preživljenje bolesnica u MPG i PPG. Čini se da kombinacija drugih prognostičkih čimbenika s NPI-prognostičkim skupinama nema praktičnu kliničku vrijednost za određivanje prognoze i tretman bolesnica s rakom dojke.

Descriptors: Breast neoplasms – pathology; Prognosis

Summary. One of prognostic factors known as Nottingham Prognostic Index (NPI), which is combination of known prognostic factors such as tumor size, grade and axillary node status, is recently in usage in some European countries in clinical practice in prediction of breast carcinoma patients' survival. Therefore, the aim of this study was to verify, according to our experience, the prognostic significance of Nottingham Prognostic Index (NPI) in breast carcinoma patients in association with other new prognostic factors. In this study 148 consecutive specimens of breast carcinoma patients were analyzed. The following data for each patient were collected: age, tumor size, histological grade, axillary lymph node status, overall survival, estrogen (ER), progesterone (PR) receptor expression as well as expression of bcl-2, Ki-67, nm23, HER-2/neu, and p53. The Nottingham Prognostic Index (NPI) was calculated from the pathological information and patients were grouped according to the standard NPI index into: good prognostic group (GPG), moderate prognostic group (MPG), and poor prognostic group (PPG). The correlation of prognostic groups according to the NPI with other prognostic and predictive factors such as age, ER, PR, p53, bcl-2, Ki-67, nm23, Ki-67, Cathepsin D and HER-2/neu on overall survival was analyzed. The results of univariate analysis showed statistically significant correlation between patients' age, NPI prognostic groups and stage of disease with patients survival. When other prognostic factors were correlated with NPI prognostic groups there was not additional prognostic discrimination in given prognostic groups. Only marginally statistically significant influence of p53 expression was found on patient survival between MPG and PPG. It seems that other prognostic factors in combination with NPI prognostic groups do not have in our group of patients practical clinical relevance for the management of patients with breast carcinoma.

Liječ Vjesn 2005;127:3–7

Karcinom dojke je biološki heterogena bolest s brojnim terapijskim mogućnostima s obzirom na biologiju tumora. Da bi se napravio optimalni terapijski protokol za svaku bolesnicu s primarnim rakom dojke, potrebno je odrediti temeljne prognostičke i prediktivne čimbenike kao što su veličina tumora, histološki tip, histološki gradus, status limfnih čvorova te vrijednosti estrogenskih receptora (ER) i progesteronskih receptora (PR). Unatoč tomu što tradicionalni prognostički čimbenici

* Klinički zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.; mr. sc. Marijana Čorić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; dr. sc. Ljiljana Hlupić, dr. med.), Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. J. Jakić-Razumović, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju, Kišpaticeva 12, 10000 Zagreb
Primljeno 2. srpnja 2003., prihvaćeno 17. ožujka 2005.

dobro opisuju prognozu bolesnica s rakom dojke,¹⁻³ pojavila se potreba za određivanjem dodatnih čimbenika rizika koji bi mogli pomoći u otkrivanju skupine bolesnica visokog rizika koje zahtijevaju agresivniji tretman. Tijekom posljednjih godina proučavani su brojni biološki prognostički čimbenici. Neki od njih bili su predmetom ohrabrujućih izvješća u kojima je prikazivana njihova prognostička vrijednost u bolesnica s rakom dojke kao što su prisutnost onkogeni i onkogenih produkata.⁴⁻¹¹ Evaluacija ovih čimbenika je skupa, a dobiveni rezultati rijetko opravdavaju njihovu cijenu.

U nekim europskim zemljama kao što je Engleska rabi se u kliničkoj praksi kombinacija poznatih čimbenika rizika poznata kao Nottinghamski prognostički indeks (NPI) u ocjeni prognoze bolesnica s rakom dojke. NPI je temeljen na tradicionalnim čimbenicima rizika kao što su veličina tumora, status limfnih čvorova i histološki gradus, a za njega je pokazano da značajno predviđa preživljenje bolesnica prema skupinama NPI u 15-godišnjem praćenju.¹²⁻¹⁵

Stoga je cilj ovog rada bio utvrditi vrijednost NPI u našem materijalu osobito u kombinaciji s nekim novijim čimbenicima rizika. Na taj bi se način mogla izdvojiti skupina bolesnica agresivnijega kliničkog tijeka.

Bolesnice i metode

U ovu retrospektivnu studiju uključena je 191 bolesnica s primarnim karcinomom dojke. Sve su bolesnice operirane u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, i to u periodu od 1988. do 1995. godine. Iz studije su isključene 43 bolesnice kod kojih nije učinjena disekcija aksilarnih limfnih čvorova te kod kojih status pazušnih limfnih čvorova nije bio poznat. Tako je konačni broj bolesnica s primarnim karcinomom dojke uključen u ovu studiju 148. Za sve bolesnice uključene u studiju postoje podaci o praćenju koje je završeno u prosincu 2000. godine. Srednja vrijednost praćenja je 63 mjeseca (raspon 12–152 mjeseca). U studiju su uključeni svi histološki tipovi raka dojke. Sve su bolesnice liječene modificiranom radikalnom mastektomijom ili kvadrantektomijom s disekcijom aksile. Bolesnice su dobile različite protokole adjuvantne kemoterapije, radioterapije ili hormonske terapije ovisno o proširenosti tumora, kirurškom zahvatu i statusu steroidnih receptora. Tako bolesnice koje su imale negativne limfne čvorove i tumor manji od 2 cm nisu bile liječene adjuvantnom sistemskom kemoterapijom. Bolesnice u premenopauzi sa zahvaćenim limfnim čvorovima liječene su standardnim protokolom sistemske kemoterapije, a one koje su imale tumor pozitivan na ER liječene su dodatno tamoksifenom u trajanju od 5 godina. Bolesnice u postmenopauzi koje su imale ER-negativne tumore liječene su sistemskom kemoterapijom, a one koje su imale ER-pozitivne tumore tamoksifenom u trajanju od 5 godina. U studiju su uključene bolesnice svih dobi, a prosječna dob je bila 57,4 godine (raspon 26–87 godina).

Za sve su bolesnice analizirani sljedeći podaci: dob, veličina tumora, histološki gradus, histološki tip, prisutnost metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima ili prisutnost udaljenih metastaza te ekspresija ER, PR, HER2/neu, Ki-67, p53, nm23 i bcl-2. Prema dobi bolesnice su podijeljene u dvije skupine, i to one mlađe i starije od 40 godina, s obzirom na to da je ta prijelomna vrijednost dobi u našem materijalu najbolje korelirala s ukupnim preživljenjem bolesnica s rakom dojke ($p=0,044$). Bolesnice su također podijeljene na dvije skupine prema TNM-shemi u odnosu na veličinu tumora, i to one s tumorom manjim od 2 cm i one s tumorom veličine 2–5 cm. U našoj skupini bolesnica nađena su samo četiri tumora manja od 1 cm, 21 tumor veličine 1–2 cm, 122 tumora veličine 2–5 cm, a samo jedan tumor bio je veći od 5 cm. Veličina tumora bila je između 0,4 i 10,5 cm (srednja vrijednost 3,18+/-1,53). Histološki gra-

dus tumora određen je s pomoću Elston-Ellisove sheme i podijeljen na stupanj diferenciranosti I, II ili III.¹⁶

Nottinghamski prognostički indeks izračunan je za svaku bolesnicu prema standardnoj formuli [$NPI=0,2 \times$ veličina tumora (cm) + gradus (1–3) + status limfnih čvorova (1–3)]. Bolesnice su prema vrijednostima standardnog NPI-indeksa podijeljene u tri prognostičke skupine. Tako su upotrijebljene vrijednosti indeksa 3,4 i 5,4 za identifikaciju bolesnica niskog (NPI<3,4), srednjeg (NPI=3,41–5,4) i visokog (NPI>5,4) stupnja rizika. Na taj način bolesnice su podijeljene u dobru (GPG, engl. good prognostic group), srednju (MPG, engl. moderate prognostic group) i lošu (PPG, engl. poor prognostic group) prognostičku skupinu.

Prisutnost steroidnih receptora u tumorskom tkivu određena je standardnom metodom,¹⁷ a pozitivna vrijednost određena je prijelomnom vrijednosti 10 i 20 fmol/mg proteina u citosolu za ER i PR.

Za imunohistokemijsko bojenje upotrijebljeni su rezovi iz parafinskih blokova tumorskog tkiva debljine 3 mm. Rezovi su bojeni standardnom imunoperoksidaznom avidin-biotinskom metodom automatskim bojačem (TehMate, Dako, Glostrup, Danska) koristeći se primarnim protutijelima (anti-HER2/neu, anti-bcl-2, Ki-67, anti-p53, i anti-nm23). Obojeni preparati analizirani su svjetlosnim mikroskopom. Za HER-2/neu određena je prisutnost membranskog bojenja na skali 0–3+ prema preporuci proizvođača. Pozitivnom reakcijom smatrani su slučajevi označeni s 3+. Slučajevi u kojima je nađeno citoplazmatsko bojenje smatrani su negativnim na HER-2/neu. Za bcl-2, Ki-67 i p53 uzeta je prijelomna vrijednost od 10% pozitivnih stanica. Citoplazmatsko bojenje nm23 analizirano je semikvantitativnom metodom na skali 0–3+, a vrijednosti 2+ i 3+ smatraju se pozitivnom reakcijom.

Statistička analiza

Statistička analiza učinjena je s pomoću statističkog programa (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, UT, SAD). Kaplan-Mayerove krivulje preživljenja iskoristene su za prikaz odnosa istraživanih varijabli s preživljenjem bolesnica i testirane log rank-testom. Statistički značajnim smatrale su se vrijednosti $p<0,05$. Preživljenje bolesnica je vrijeme od postavljanja dijagnoze do smrti uzrokovane karcinomom dojke ili posljednje kliničke kontrole.

Rezultati

Većina bolesnica u istraživanoj skupini bila je starija od 40 godina (92,6%). U našoj skupini bolesnica 32 (21,6%) su imale tumor gradusa I, 71 (47,9%) gradusa II i 45 (30,4%) gradusa III. Većinom su tumori prema histološkom tipu bili duktalni invazivni karcinomi (77,1%). Metastaze u pazušne limfne čvorove nađene su u 59,5% bolesnica, dok je 33,8% bolesnica imalo udaljene metastaze u solidnim organima. Pozitivno membransko bojenje HER2/neu nađeno je u 33 (22,3%) tumora. Većina tumora bila je ER-pozitivna (60,8%), dok je PR-pozitivnih bilo u polovici bolesnica (50%). Imunohistokemijsko bojenje radi određivanja p53 rađeno je u 134 bolesnice, bcl-2 u 129, Ki-67 u 147, a nm23 u 130 bolesnica. U 21,7% tumora nađeno je nuklearno bojenje na p53 u više od 10% tumorskih stanica, dok je 78,3% tumora bilo negativno. Prema istoj prijelomnoj vrijednosti 107 (82,9%) tumora bilo je bcl-2-negativno, a 22 (17,1%) pozitivno. U 55 bolesnica (42,3%) nm23 bio je pozitivan u tumorskim stanicama, dok je 75 (57,7%) bilo negativno. U našem materijalu bilo je podjednako tumora s niskim i višim stupnjem proliferacije mjereno ekspresijom Ki-67. Prema standardnoj NPI-shemi 29 (19,6%) bolesnica bilo je u skupini GPG, 71 (48,0%) u skupini MPG i 48 (32,4%) u skupini PPG (tablica 1).

Tablica 1. Podaci o bolesnicama koje su uključene u univarijatnu analizu
Table 1. Summary of variables entered into univariate analysis

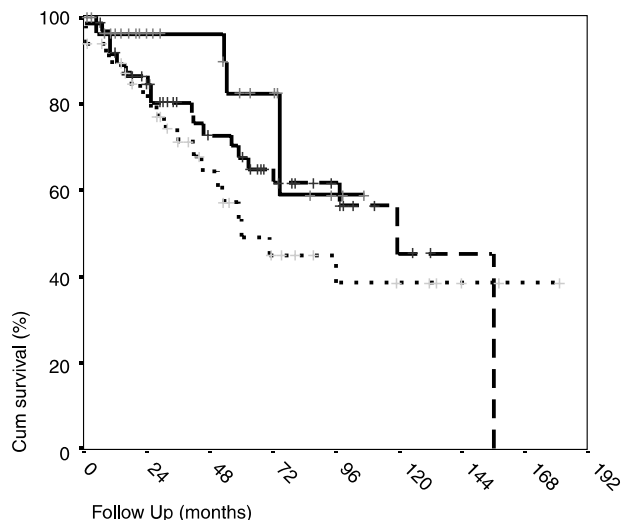
Čimbenik Variable	N (%)	Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	Log-rank test	p
Histološki tip Histological type				
Duktalni/Ductal	114 (77,1)	90,94	0,02	0,8971
Ostali/Other	34 (22,9)	111,85		
Dob/Age				
<40	11 (7,4)	74,97	4,03	0,044*
>40	137 (92,6)	105,06		
ER				
-	58 (39,2)	96,60	0,73	0,3930
+	90 (60,8)	118,97		
PgR				
-	74 (50,0)	92,80	0,38	0,5387
+	74 (50,0)	118,97		
HER-2/neu				
-	33 (22,3)	101,22	0,32	0,5934
+	115 (77,7)	89,50		
p53				
-	105 (78,3)	117,50	1,27	0,2594
+	29 (21,7)	73,59		
bcl-2				
-	107 (82,9)	77,96	2,30	0,1290
+	22 (17,1)	125,68		
Ki-67				
-	74 (50,3)	106,11	0,03	0,8728
+	73 (49,7)	104,07		
nm23				
-	76 (57,7)	92,75	0,09	0,7704
+	55 (42,3)	113,21		
NPI				
GPG	29 (19,6)	82,76		
MPG	71 (48,0)	70,42	3,90	0,048*
PPG	48 (32,4)	58,33		
Metastaze Metastases				
-	98 (66,2)	139,19	9,79	0,002*
+	50 (33,8)	76,67		

* statistički značajno / statistically significant

Tablica 1. i slika 1. pokazuju razliku u ukupnom preživljenju bolesnica prema klasičnoj NPI-shemi, i to između skupina GPG i PPG ($p=0,048$). Nije nađena statistički značajna razlika u preživljenju između GPG i MPG vjerojatno zbog malog broja bolesnica na kraju GPG-krivulje. Kako smo osobito bili zainteresirani za određivanje prognostičke vrijednosti NPI u korelaciji s ostalim prognostičkim čimbenicima izvan tradicionalnih, analizirali smo utjecaj NPI s ostalim istraživanim prognostičkim čimbenicima na ukupno preživljenje bolesnica s rakom dojke. Rezultati prikazani na tablici 2. pokazuju da ostali prognostički čimbenici u našem materijalu ne utječu na poboljšanje ocjene prognoze bolesnica prema klasičnoj NPI-shemi, premda se u pojedinim skupinama vidi razlika u dužini preživljenja. Jedino je pokazan graničan statistički utjecaj ekspresije p53 na preživljenje bolesnica u MPG i PPG ($p=0,066$).

Rasprava

Ishod bolesti kod bolesnica s karcinomom dojke razlikuje se značajno; tako imamo bolesnice koje umiru unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze i one čije je preživljenje dugo. Stoga je upitno istovjetno liječenje ovih dviju skupina biološki



Slika 1. Krivulje preživljenja bolesnica s karcinomom dojke u skupinama GPG (NPI<3,4) (puna linija), MPG (NPI 3,4–5,4) (isprekidana linija) i PPG (NPI>5,4) (točkasta linija)

Figure 1. Overall survival functions of breast carcinoma patients with GPG (NPI<3.4) (full line), MPG (NPI 3.4–5.4) (broken line), and PPG (NPI>5.4) (dotted line)

različitih bolesnica s rakom dojke. Razumijevanje biološkog procesa tumorigeneze ima praktičnu primjenu u kliničkoj praksi u smislu određivanja prognoze i tretmana te je stoga cilj i izazov za svakog onkologa koji se bavi liječenjem bolesnica s rakom dojke korištenje dostupnim kliničkim i patološkim podacima radi izbora prikladne terapije koja će dati maksimalnu korist za svaku bolesnicu.

Pokušaji da se odredi prognoza bolesnica s rakom dojke na temelju klasičnih čimbenika rizika većinom su uspješni do određene razine, premda ne mogu predvidjeti preživljenje za sve bolesnice s rakom dojke. Stoga postoji potreba za novim prognostičkim čimbenicima koji bi mogli pomoći u predviđanju prognoze bolesnica s rakom dojke. Brojne su studije usmjerene u dokazivanje kliničke vrijednosti različitih prognostičkih čimbenika.^{11,18–21} U zadnjih desetak godina nalaze se radovi koji pokazuju vrijednost Nottinghamskoga prognostičkog indeksa koji je dobiven kao rezultat multivarijatne analize 9 čimbenika rizika, u kojoj se statistički izdvajaju tradicionalni čimbenici kao što su veličina tumora, histološki gradus i status aksilarnih limfnih čvorova.²⁰ Klinička vrijednost NPI u određivanju prognoze bolesnica s operabilnim tumorom dojke provjeravana je i potvrđena u brojnim studijama.^{12,15,21} Takve studije pokazuju vrijednost klasičnih patohistoloških čimbenika koji se rabe u NPI te pokazuju da se NPI može iskoristiti kao temelj tretmana bolesnica s rakom dojke u svakom centru koji ima patologa spremnog izračunati NPI iz dostupnih informacija. Postoje i pokušaji korekcije indeksa različitim pokazateljima kao što je broj zahvaćenih limfnih čvorova, mlađa životna dob i visoke vrijednosti ER, što bi moglo utjecati na prognozu bolesnica s rakom dojke.^{11,12,14,22,23} Tako neki autori predlažu promjene radi poboljšanja indeksa dodavanjem vrijednosti ER i PR u predloženu formulu. Na taj način nastao je Kalmarov prognostički indeks (KPI) za koji do sada nije dokazana veća klinička vrijednost u odnosu na klasični NPI.²³ Svi navedeni pokušaji su pokazali da bi možda bilo važno razmišljati o utjecaju drugih prognostičkih čimbenika unutar informacija o prognozi koje daje klasični NPI. Poznato je naime da su godinama istraživani različiti pokazatelji kao DNA-indeks, ekspresija epidermalnog čimbenika rasta (EGF), HER-2/neu, p53 i c-myc, kao i njihov utjecaj na preživljenje bolesnica s rakom

Tablica 2. Utjecaj kombinacije NPI i drugih prognostičkih čimbenika na preživljenje bolesnica s karcinomom dojke
 Table 2. Comparison of breast carcinoma survival according to combination of the NPI prognostic groups and other prognostic factors

Čimbenici Variables	GPG		MPG		PPG		P Log-rank test
	N	Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	N	Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	N	Preživljenje (mjeseci) Survival (months)	
HER-2/neu							
-	45	88,66	47	96,16	23	96,29	NS
+	7	81,34	8	94,12	18	81,25	
ER							
-	8	80,89	24	85,13	13	76,17	NS
+	21	86,87	45	97,71	34	94,13	
PR							
-	16	77,35	31	83,97	13	82,65	NS
+	13	92,00	40	107,24	35	105,16	
Dob/Age							
<40	0		4	65,00	7	64,00	NS
>40	29	87,31	67	103,45	41	95,96	
Nm23							
-	19	80,00	34	106,84	22	94,62	NS
+	8	87,35	29	86,86	18	87,15	
Histološki tip Histological type							
Duktalni/Ductal	18	80,80	57	81,57	39	70,62	NS
Ostali/Other	11	81,20	14	106,29	9	97,18	
Bcl-2							
-	24	74,00	47	80,34	35	90,13	NS
+	1	96,45	12	114,92	9	97,74	
Ki-67							
-	14	90,77	34	101,12	23	94,19	NS
+	13	79,57	36	97,47	24	87,40	
p53							
-	24	92,48	48	104,81	33	101,14	0,0662*
+	3	84,00	17	80,41	9	60,34	

NS – nesigifikantno / not significant; * granična statistička značajnost/marginal statistical significance

dojke. Neki od istraživanih čimbenika prikazivani su kao snažni prediktori prognoze osobito u kratkotrajnom praćenju bolesnica (2 godine), dok je njihovo značenje za prognozu bilo upitno u dugotrajnom praćenju (5–10 godina). Dobar primjer za to su ploidijska DNA i ekspresija EGFr. Smatra se da je analiza čimbenika rizika u ranom periodu nakon provedene terapije rezultirala publikacijama koje nisu imale vrijednost u određivanju dugotrajne prognoze bolesnica s rakom dojke. Neki od istraživanih pokazatelja pokazali su se međutim dobrim prediktivnim čimbenicima odgovora na određene terapijske protokole, ali ne i prognostičkim čimbenicima.

Stoga je svrha ovog rada bila utvrditi prognostičko značenje NPI na preživljenje bolesnica s rakom dojke u našem materijalu, kao i vrijednost kombinacije NPI i drugih čimbenika rizika u određivanju prognoze bolesnica. Ovom studijom je pokazano da preživljenje bolesnica s rakom dojke ovisi o NPI prema standardnim prijelomnim vrijednostima od 3,4 i 5,4. Čini se da dodatna analiza novijih čimbenika rizika u kombinaciji s klasičnim NPI ne pruža klinički korisne informacije u bolesnica s rakom dojke u našem materijalu. Pokazan je samo granično značajan utjecaj ekspresije p53 na preživljenje bolesnica u MPG i PPG, ali zbog malog broja bolesnica u svakoj od navedenih skupina rezultat treba provjeriti na većoj skupini. Ovaj rad je dodatak rezultatima drugih istraživača koji su pokazali da NPI ima važnu kliničku primjenu u ocjeni prognoze bolesnica s rakom dojke, a u nekim zemljama je i temelj odabira terapijskih opcija. Bila bi stoga korisna uporaba ovog indeksa u redovitom patohistološkom izvješću za bolesnice s rakom dojke radi eventualnog poboljšanja usporedivosti skupina bolesnica koje primaju različite terapijske protokole u liječenju karcinoma dojke.

LITERATURA

1. Elledge RM, McGuire WK, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Oncol* 1992;19:244–53.
2. Clark GM, Wenger CR, Bardsley S i sur. How to integrate steroid hormone receptors, flow cytometry, and other prognostic information in regard to primary breast cancer. *Cancer* 1993;71:2157–62.
3. Miller WR, Ellis IO, Sainsburg JRC, Dixon JM. Prognostic factors – ABC of breast diseases. *Br Med J* 1994;309:1573–6.
4. Gasparini G, Gullick J, Bevilacqua P i sur. Human breast cancer: prognostic significance of the c-erbB-2 oncoprotein compared with epidermal growth factor receptor, DNA ploidy and conventional pathologic features. *J Clin Oncol* 1992;10:686–95.
5. Visscher DW, Zarbo RJ, Greenwald KA, Crissman JD. Prognostic significance of morphological parameters and flow cytometric DNA analysis in carcinoma of the breast. *Pathol Annu* 1990;25:171–210.
6. Heatley M, Maxwell P, Whitside C, Toner PG. C-erbB-2 oncogenic product expression depends on tumor type and related to oestrogen receptor and lymph node status in human breast carcinomas. *Path Res Pract* 1993;189:261–6.
7. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and long term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994;45:1191–8.
8. Barbareschi M, Caffo O, Veronesi S i sur. Bcl-2 and p53 expression in node negative breast carcinoma: A study with long term follow-up. *Hum Pathol* 1996;27:1149–55.
9. Nakopoulou LL, Alexiadou A, Theodoropoulos GE, Lazaris ACH, Tzonou A, Keramopoulos A. Prognostic significance of the co-expression of p53 and c-erbB-2 proteins in breast cancer. *J Pathol* 1996;179:31–8.
10. Lipponen P, Pietilainen T, Kosma VM, Aaltomaa S, Eskelinen M, Syrjänen K. Apoptosis suppressing protein bcl-2 is expressed in well-differentiated breast carcinomas with favourable prognosis. *J Pathol* 1995;177:49–55.
11. Anderson TJ, Alexander FE, Lamb J, Smith A, Forrest APM. Pathology characteristics that optimize outcome prediction of a breast screening trial. *Br J Cancer* 2000;83:487–92.
12. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;3:207–19.
13. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordedskjold B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population.

- South East Swedish Breast cancer Study Group. Breast Cancer Res Treat 1999;53:1–8.
14. Balsev I, Axellson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HAT. The Nottingham Prognostic Index applied to 9149 patients from the studies of the Danish Breast cancer Co-operative Group. Breast Cancer Res Treat 1994;32:281–90.
 15. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. Eur J Cancer 2001;37:591–6.
 16. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathol 1991;19:403–10.
 17. Romić-Stojković R, Gamulin S. Relationship of cytoplasmic and nuclear receptors and progesterone receptor in human breast cancer. Cancer Res 1980;40:4821–25.
 18. Bryan RM, Mercer RJ, Bennet RC, Rennie GC. Prognostic factors in breast cancer and the development of a prognostic index. Br J Surg 1986;73:267–71.
 19. Chevallier B, Mossen V, Dauce JP i sur. A prognostic score in histological node negative breast cancer. Br J Cancer 1990;61:436–40.
 20. Haybittle JL, Blamey RV, Elston CW i sur. Prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer 1982;45:361–6.
 21. Brown JM, Benson EA, Jones M. Confirmation of a long term prognostic index in breast cancer. Breast 1992;2:144–7.
 22. Collet K, Skjaerven R, Maehl BO. The prognostic contribution of estrogen and progesterone receptor status to a modified version of the Nottingham Prognostic Index. Breast Cancer Res Treat 1998;48:1–8.
 23. Sauerbrei W, Hubner K, Schmoor C, Schumacher M. Validation of existing and development of new prognostic classification schemes in node negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997;42:149–63.

PERINATALNI ISHOD VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA U RODILIŠTIMA KNIN I LIVNO 1990.–2002. GODINE

PERINATAL OUTCOME OF TWIN PREGNANCIES IN MATERNITY WARDS IN KNIN AND LIVNO IN 1990–2002

ŽARKO MIŠIĆ, IVICA MAMIĆ, STIPE KREZO, ANDREA PLAVEC,
BORIS BAČIĆ, DENI KARELOVIĆ*

Deskriptori: Višeplodna trudnoća – statistički podatci; Blizanci – statistički podatci; Ishod trudnoće

Sažetak. *Cilj rada.* Ispitati perinatalni ishod blizanačkih trudnoća u rodilištima Livno i Knin. *Metode.* Retrospektivno je ispitan perinatalni ishod blizanačkih trudnoća u rodilištima Knin i Livno u razdoblju od 1990. do 2002. godine. Ispitana je učestalost rađanja blizanaca, kalendarski mjeseci kada se najčešće rađaju blizanci, njihova obilježja u odnosu na dob i paritet trudnice, dob trudnoće, usporedba perinatalnog ishoda rađanja blizanačke s jednoplodnom trudnoćom, raspodjela blizanaca po spolu i kombinacije smještaja i prezentacije blizanaca u vrijeme poroda. *Rezultati.* U trinaestogodišnjem razdoblju rođeno je 10 856-ero djece, od čega 127-ero (1,2%) poroda iz blizanačke trudnoće. Između promatranih rodilišta u ratnom i poslijeratnome razdoblju ne postoji statistički značajna razlika učestalosti rađanja blizanaca ($p=0,89$). Najviše blizanaca rođeno je u mjesecu svibnju (14,8%). Prosječna dob žena koje su rađale blizance je $28,9 \pm 9,7$ godina. Blizance su češće rađale mnogoročkinje (59,8%), odnosno žene s 5 i više poroda. U terminu su rođena 94 blizanca (74%), a njih 33 (26%) rođeno je prijevremeno. Perinatalno je umrlo 74-ero djece (7%) iz jednopodne trudnoće, a iz blizanačke trudnoće umrlo je 11-ero novorođenčadi (43%). Carskim rezom tripud je češće dovršena blizanačka trudnoća (27%) nego jednoplodna (8%). Hipertenzija u blizanačkim trudnoćama (7%) gotovo je dvostruko češća nego u jednoplodnim trudnoćama (4%). Rođeno je 132-je (51,6%) muške i 122-je (48,4%) ženske djece. Omjer parova blizanaca prema spolu je: 58 (46%) parova muško-žensko, 37 (29%) parova muško-muško i 32 (25%) para žensko-žensko. Prema prezentaciji blizanaca u vrijeme poroda bilo je 49% glava-glava, 29% glava-zadak, 12% glava-poprečno, 5% zadak-zadak i 5% ostale inačice prezentacije. *Zaključak.* Naši rezultati podudaraju se s podacima iz literature, bez obzira na ratno i poslijeratno razdoblje, što pripisujemo kvalitetnoj antenatalnoj skrbi i pravodobnom premještaju ugroženih blizanačkih trudnoća u središta više razine zdravstvene zaštite.

Descriptors: Pregnancy, multiple – statistics and numerical data; Twins – statistics and numerical data; Pregnancy outcome

Summary. The aim of this study was to examine perinatal outcome of twin pregnancies in maternity wards in Livno and Knin. The perinatal outcome in these two maternity wards was examined retrospectively during the period 1990–2002. The incidence of twin births, the month with the highest incidence of twin births, the age and parity of the women with twins and their gestational age were examined. Also, we compared the perinatal outcome of twins with singletons, distribution according to sex, lie and presentation at birth. During 13 years 10 856 newborns were delivered, and 127 (1.2%) of them were twins. The incidence of twins in maternity wards in Knin and Livno during the war and after the war was not significantly different ($p=0.89$). The month with the highest incidence of twin births was May (14.8%). The average age of women with twins was 28.9 ± 9.7 . Twins were born mostly by multiparas (2–4 deliveries). 94 (74%) twins were born on term and 33 (26%) twins before

* Odjel ginekologije i porodništva, Županijska bolnica Livno (prim. Žarko Mišić, dr. med.; Ivica Mamić, dr. med.; prim. Stipe Krezo, dr. med.), Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb (Andrea Plavec, dr. med.), Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica Split (Boris Bačić, dr. med.; mr. sc. Deni Karelović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. Ž. Mišić, Odjel ginekologije i porodništva, Županijska bolnica Livno, 34000 Livno, BiH

Primljeno 4. ožujka 2003., prihvaćeno 26. veljače 2005.