

Promjene u pojavnosti raka dojke u bolničkom registru (1980-2000)

Belicza, Mladen; Leniček, Tanja; Glasnović, Margareta; Elez, Martina; Gladić, Vedrana; Marton, Ingrid; Žuteković, Sunčana; Jurlina, Hrvoje; Kusić, Zvonko; Cvrtila, Drago; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2002, 124, 347 - 353**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:220:023427>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Sestre milosrdnice University
Hospital Center - KBCSM Repository](#)

**PROMJENE U POJAVNOSTI RAKA DOJKE
U BOLNIČKOM REGISTRU (1980–2000)**

**CHANGES IN OCCURRENCE OF BREAST CANCER
IN THE HOSPITAL'S REGISTRY (1980–2000)**

MLADEN BELICZA, TANJA LENIČEK, MARGARETA GLASNOVIĆ, MARTINA ELEZ,
VEDRANA GLADIĆ, INGRID MARTON, SUNČANA ŽUTEKOVIĆ, HRVOJE JURLINA, ZVONKO KUSIĆ,
DRAGO CVRTILA, MARIJA STRNAD, DAVOR TOMAS, HRVOJE ČUPIĆ, BOŽO KRUSLIN*

Deskriptori: Dojka, tumori – epidemiologija, patologija; Hrvatska – epidemiologija; Registri

Sažetak. Cilj je istraživanja analizirati distribuciju histoloških tipova, dobi i hormonske ovisnosti karcinoma dojke na temelju podataka kompjutorskog sustava »Thanatos« tijekom razdoblja od 1980. do 2000. godine. Istraživano razdoblje smo podijelili u odnosu na ratna događanja (razdoblje prije rata: 1980–1990, za vrijeme rata: 1991–1995, i poslije rata: 1996–2000) i černobilski incident (razdoblje prije: 1980–1986, i poslije: 1987–2000). Interes nam je posebno privuklo ratno razdoblje s obzirom na to da o ratnom stresu, kao induktoru i promotoru karcinogeneze, ima malo dostupne literature. Tijekom razdoblja 1980–2000. dijagnosticirano je 2296 bolesnika s karcinomom dojke. Od toga je u žena bilo 2228 (98%) duktalnih i 46 (2%) lobularnih invazivnih karcinoma dojke. U svim slučajevima raka dojke u muškaraca (22 bolesnika) patohistološki se radilo o duktalnom invazivnom karcinomu, a M:Ž omjer bio je 1:103. Uspoređujući razdoblje prije i za vrijeme rata, nalazimo više nego dvostruki porast M/Ž omjera s 1:131 na 1:66. Sličan rezultat dobili smo i u razdoblju nakon černobilskog incidenta kada omjer s 1:139 raste na 1:79. Analizom distribucije histoloških tipova vidimo signifikantan porast pojavnosti lobularnog karcinoma u poslijeratnom razdoblju s 1,1% na 5,5% te uočljiv, ali manje izražen, porast u postčernobilskom razdoblju (s 1,0% na 3,3%). Prosječna dob bolesnica s duktalnim invazivnim karcinomom raste s 56,7 godina u periodu prije rata preko 59,7 u ratu na 61,1 godinu u razdoblju nakon rata. Nasuprot tomu prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, kod muških bolesnika s bolesti otkrivenom u periodu nakon rata, niža je za gotovo 5 godina (58,8 godina) od dobi izračunane za ostala dva razdoblja (63,6 ili 63,5 godina). Uspoređujući stadije bolesti prema pTNM klasifikaciji u ratnom i poslijeratnom periodu, najčešće dijagnosticiran stadij u vrijeme postavljanja dijagnoze duktalnog invazivnog karcinoma dojke bio je T1N0MX, a u kontrolnom periodu (1989–1990) T2N1MX. Time vidimo da naglašeni porast dobi bolesnica nije praćen nalazom kasnijeg pTNM stadija, što ne ide u prilog teoriji o porastu dobi naših bolesnica uzrokovanom kasnijim javljanjem liječniku zbog ratnih previranja. Naši rezultati pokazuju da je većina bolesnica imala pozitivne ER (72%), a pozitivnost i visina koncentracije raste s dobi pacijentica. Utvrdili smo signifikantni pad hormonski visoko ovisnih tumora u periodu od 1991. do 1995, što bi moglo značiti da su bolesnice u ratu manifestirale agresivniji fenotip tumora. Naša studija pokazuje da su ratna događanja na našim prostorima vjerojatno utjecala na promjene nekih kliničkih parametara kod bolesnika s rakom dojke. Mogući utjecaj černobilskog incidenta nije se mogao dokazati, a efekti u postčernobilskom razdoblju vjerojatno su posljedica promjena vezanih uz ratni stres.

Descriptors: Breast, neoplasms – epidemiology, pathology; Croatia – epidemiology; Registries

Summary. The aim of our retrospective study was to analyze distribution of histological types, age of patients and hormonal dependency of breast cancer cases in the period 1980–2000 using computer database »Thanatos«. This period was divided with regard to the war into a pre-war (1980–1990), war (1991–1995) and post-war period (1996–2000). We also paid attention to the Chernobyl accident (pre-Chernobyl from 1980–1986 and post-Chernobyl from 1987–2000). Special attention was focused on the period during the war mainly due to the fact that very little data exist in literature dealing with the war as a stress factor that may have induced and promoted carcinogenesis. During this twenty-one year period 2296 patients were diagnosed with breast cancer. In the female population of 2274, 2228 (98%) of these were ductal and only 46 (2%) were invasive lobular carcinomas. In all of the male cases (22) the cancer was pathohistologically verified as the invasive ductal type. The male:female ratio was 1:103. Comparing the pre-war and war periods we found a more than double increase in the male:female ratio (from 1:131 to 1:66). We observed similar results when we looked at the period after the Chernobyl incident where the ratio increased from 1:139 to 1:79. When we analyzed the distribution of histological types we found a significant increase in lobular carcinomas during the post-war period, from 1.1% to 5.5%; this increase was less significant for the post-Chernobyl period (1.0% to 3.3%). The average age of the patients with invasive ductal carcinomas increased from 56.7 yrs during the pre-war period to 59.7 yrs during the war and finally to 61.1 yrs during the post-war period. The average age of males with breast cancer decreased from 63.6 and 63.5 during the pre-war and war periods to 58.8 yrs during the post-war period. These results suggest

* Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Mladen Belicza, dr. med.; Davor Tomas, dr. med.; Hrvoje Čupić, dr. med.; doc. dr. sc. Božo Kruslin, dr. med.), studenti Medicinskog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu (Tanja Leniček; Margareta Glasnović; Martina Elez; Vedrana Gladić; Hrvoje Jurlina), Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb (Ingrid Marton, dr. med.), Klinika za traumatologiju, Zagreb (Sunčana Žuteković, dr. med.), Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinička bolnica

»Sestre milosrdnice«, Zagreb (akademik Zvonko Kusić; dr. sc. Drago Cvrtila), Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb (doc. dr. sc. Marija Strnad, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Belicza, Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice« Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 2. siječnja 2002., prihvaćeno 3. listopada 2002.

that the war could have influenced the shift in the age of occurrence of breast cancer in both sexes appearing in younger males and in females in their postmenopausal period. The most commonly diagnosed stage of invasive ductal carcinoma during the war and post-war periods was T1N0MX, but in the controlled pre-war period the most frequently diagnosed stage was T2N1MX. With this we see that the increase in the age of the patient is not due to a more advanced pTNM stage which suggests that the increased age of our patients seeking medical help is not due to the incapacitating effects that the war may have on people needing medical attention. Our results showed that most of the patients were ER positive (72% throughout the twenty-one year period) and their average rate and number increase with the age of the patient. We found a significant drop in hormone dependent tumors in the period from 1991–95, which could mean that tumors in a war environment manifest a more aggressive phenotype. Our results show that the war within our region most likely had an effect on some clinical parameters involving breast cancer patients. Possible effects caused by »Chernobyl« could not be proved due to the overwhelming effect that war had upon the patients within this region.

Liječ Vjesn 2002;124:347–353

Bela vicos et opida delent.

Karcinom dojke nalazi se na vrhu ljestvice zloćudnih novotvorina u žena. Naprotiv, u muškaraca se pojavljuje izuzetno rijetko i u većini statistika omjer između muškaraca i žena je 1:100.^{1,2} Incidencija u žena u posljednjih je osamdeset godina u porastu,^{1,3} a u posljednja se tri do četiri desetljeća u zapadnim zemljama više nego udvostručila (s 1:20 u 1960. godini na 1:9 u 1993).³ Rak dojke uzrokuje 20% smrti od svih malignih bolesti žena,¹ vodeći je uzrok karcinomske smrti žena između 40–55. godine života³ te se u posljednjih 20 godina povećava pojavnost u mlađih žena (<50 godina),^{4,5} što opravdava povećani interes za stanje vezano uz rak dojke u našoj zemlji.

Epidemiološka pozadina karcinoma dojke mnogo je istraživana. Pozitivna obiteljska anamneza (čak devet puta veći rizik od prosjeka nose žene čije su majke imale bilateralan rak dojke prije menopauze), rana menarha, a kasna menopauza, neplodnost i trudnoća nakon 35. godine života, izlaganje radioaktivnomu zračenju te redovito uzimanje alkohola samo su neki od dobro poznatih faktora rizika.⁶ Na primjeru žena mongolske rase koje su emigrirale u SAD dobro je vidljiv utjecaj zemljopisnog položaja, odnosno razlika u kulturi prehrane, načinu života i navikama. Dramatičan porast učestalosti karcinoma dojke u tih žena govori da bi prehrana mogla biti važan faktor u razvoju raka, ali i potencijalni faktor prevencije.³

Izloženost radijaciji kao promotoru karcinogeneze najbolje su istražili japanski autori proučavajući osobe koje su preživjele pad atomske bombe na Hiroshimu i Nagasaki. Rezultati pokazuju da izloženost tkiva dojke ionizirajućem zračenju tijekom prve četiri dekade života može rezultirati nastankom karcinoma dojke u bilo kojem kasnijem životnom razdoblju.^{3,7} Količina primljenog zračenja također ima ulogu u nastanku karcinoma. Visoke doze zračenja povećavaju rizik od nastanka raka većine organa, dok su karcinom dojke, pluća, štitnjače i leukemija povezani s izloženosti relativno niskoj dozi (<0,2 Gy).⁸

Najvažniji unutrašnji faktori, uz gensku predispoziciju, jesu endogeni estrogene. Oni potiču proizvodnju faktora rasta i dovede do normalne, a povećanim lučenjem i abnormalne diobe stanica mliječne žlijezde. Egzogeni estrogene kao sastavni dijelovi nekih pesticida (DDE, kao stabilni metabolit DDT-a), starije generacije oralnih kontraceptiva te hormonska nadomjesna terapija, zbog akumulacije u tkivu dojke, također povećavaju rizik od nastanka raka dojke.^{3,9}

Na kraju treba spomenuti psihosomatsku teoriju nastanka karcinoma. Njemački su autori svojim istraživanjima pronašli značajno višu incidenciju depresivnih stanja prije pojave karcinoma dojke¹⁰ pa bi i to mogla biti još jedna komponenta u razumijevanju etiologije.

Prikupljanje i sistematiziranje kliničkih podataka vezanih za rak dojke (kao i zloćudne tumore drugih sijela), pogotovo uz izradu kompjutorske baze podataka, vrlo je važno. Tako se jednostavnije mogu pratiti promjene različitih kliničkih parametara te na temelju njih donositi mjere vezane uz dijagnostiku, liječenje, ali i prevenciju bolesti.

Cilj ovog rada je retrospektivna analiza učestalosti, distribucije histoloških tipova, dobi bolesnica i hormonske ovisnosti karcinoma na temelju podataka dvadesetjednogodišnjeg razdoblja (1980–2000) pohranjenih u kompjutorski sustav »Thanatos«. Posebice je promatrano ratno razdoblje s obzirom na to da o utjecaju vojne agresije, odnosno stresu kao induktoru i promotoru karcinogeneze, ima malo dostupne literature. Također nas je zanimao moguć utjecaj iradijacije kao posljedice černobilskog incidenta na neke kliničke parametre karcinoma dojke.

Bolesnici i metode

U promatranom razdoblju od 1980. do 2000. godine u Kliničkom zavodu za patologiju »Ljudevit Jurak«, Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u Zagrebu učinjeno je ukupno 236.396 biopsija. Izdvojili smo patohistološke nalaze s dijagnozom karcinoma dojke. Biopsijski materijal dobiven je tumorektomijom ili mastektomijom, uklopljen u parafin, narezan na rezove debljine 5 µm, potom obojen hemalaun-eozinom te mikroskopski analiziran od liječnika specijalista patologa. Nalaze biopsija iz razdoblja od 1980. do 1997. unijeli smo u kompjutorski sustav »Thanatos«, dok se one učinjene od 1998. do 2000. rutinski upisuju u kompjutorski program. Program je razvijen sa svrhom stvaranja bolničkog registra, a sadržava podatke o imenu, prezimenu, spolu, dobi, uputnoj i kliničkoj dijagnozi bolesnika te druge bitne kliničke parametre. Podaci o uputnoj i kliničkoj dijagnozi predstavljaju kategorije kodirane prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB 10).

Bolesnice s dijagnozom karcinoma dojke statistički smo obradili po razdobljima: prijeratno (1980–1990), ratno (1991–1995) i poslijeratno (1996–2000), a s obzirom na černobilsku katastrofu (svibanj 1986) na razdoblja prije (1980–1986) i poslije (1987–2000) radijacijske izloženosti. U prijeratnom razdoblju u Zavodu su obrađivane i bolesnice iz drugih područja bivše Jugoslavije, a do 1986. godine rađena je i patohistološka dijagnostika za tadašnji Institut za tumore u Zagrebu. Populacija bolesnica u razdoblju za vrijeme i poslije rata (1991–2000) može se smatrati u užem smislu hrvatskom uz korekciju nekih slučajeva izbjeglica iz BiH. Podatke vezane uz estrogenske (ER) i progesteronske (PgR) receptore dobili smo iz Laboratorija za hormonske receptore i radiobiokemiju, Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« gdje su steroidni receptori određivani uobičajenom metodom saturacijske analize (tzv. dextran coated charcoal; DCC). Vrijednosti visine koncentracije ER i PgR, utvrđene tom metodom, mogu se prema vjerojatnosti tumorskoga hormonskog odgovora razvrstati u tri kategorije: vrijednosti manje od 25 fmol/mg označuju malenu, vrijednosti između 25 i 100 fmol/mg srednju, a vrijednosti iznad 100 fmol/mg veliku vjerojatnost odgovora na hormonsku terapiju.

Određivanje značajnosti promjene promatranih parametara učinjeno je s pomoću χ^2 -testa, za sustave s jednim stupnjem slobode, koji je lako primjenjiv na provedenu metodolo-

giju promatranja parametara prije i poslije značajnog događaja (ratna događanja, černobilski incident). Granica signifikantnosti ($\chi^2=3,84$) određena je uz 5%-tnu statističku vjerojatnost odbacivanja za model postavljene hipoteze.¹³

Informacije o umrlima dobivene su iz Nacionalnog registra za rak.

Rezultati

U razdoblju od 1980. do 2000. godine u Kliničkom zavodu za patologiju »Ljudevit Jurak«, Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u Zagrebu ukupno je bilo 236.396 biopsija od čega je bilo 2296 (0,97%) karcinoma dojke. Većina karcinoma dojke dijagnosticirana je u žena (2274 odnosno 99%), dok na muškarce otpadaju svega 22 slučaja (1%). Promatrajući pojavnost karcinoma po spolu u prijeratnom razdoblju, omjer M:Ž iznosio je 1:131, u ratnome 1:66 i poslijeratnome 1:76. U razdoblju prije černobilske katastrofe omjer iznosi 1:139 i znatno je niži od omjera poslije katastrofe (1:79).

U svim slučajevima karcinoma dojke u muškaraca patohistološki se radilo o duktalnom invazivnom karcinomu. U žena je bilo 2228 (98,0%) duktalnih invazivnih i 46 (2,0%) lobularnih invazivnih karcinoma dojke. Raspodjela histoloških tipova po razdobljima za duktalni invazivni karcinom kreće se od 98,9% (1548 slučajeva) u prijeratnom razdoblju, 97,6% (323 slučaja) u ratnome do 94,5% (357 slučajeva) u poslijeratnome razdoblju. Sukladno padu duktalnih karcinoma uočili smo signifikantan porast ($\chi^2=17,8$) lobularnih invazivnih karcinoma od 1,1% (17 slučajeva) u prijeratnom, preko 2,4% (8 slučajeva) u ratnom do čak 5,5% (21 slučaj) u poslijeratnom razdoblju (slika 1). Signifikantan porast lobularnih invazivnih karcinoma dojke ($\chi^2=$

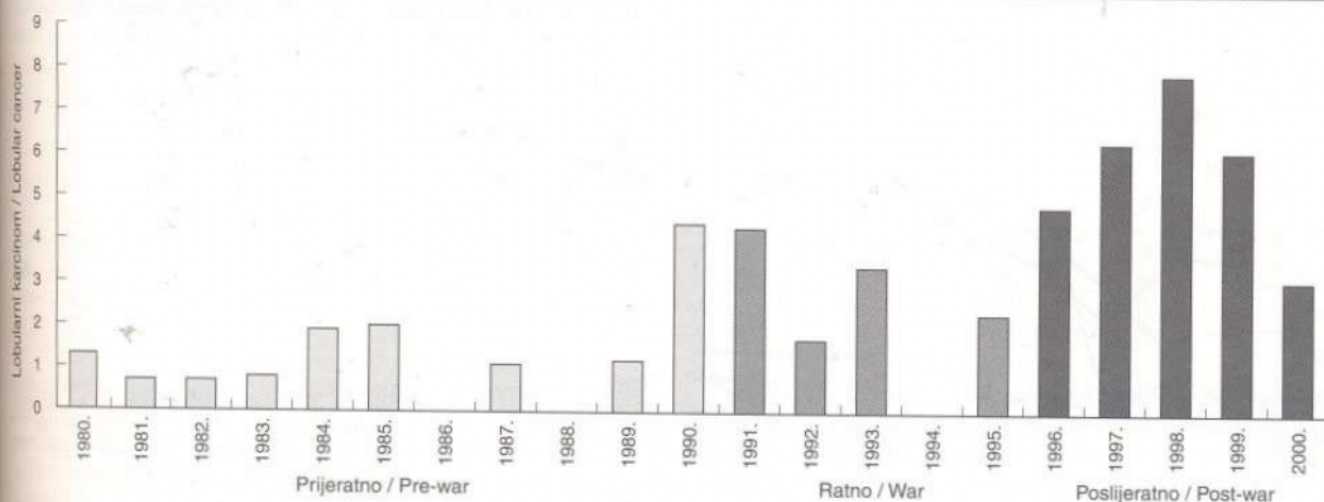
5,35) vidljiv je i u razdoblju nakon černobilskog incidenta kada je učestalost od 1% (12 slučajeva) prije događaja narasla na 3,3%.

U razdoblju od 1980. do 1990. godine prosječna dob pacijentica s duktalnim invazivnim karcinomom bila je 56,7 godina, zatim u godinama od 1991. do 1995. dolazi do porasta na 59,7 godina, a do 2000. godine prosječna je dob dosegla 61,1 godinu. Sličan porast dobi bolesnica uočili smo i uspoređujući razdoblja prije (55,7 godina) i poslije (59,9 godina) černobilske katastrofe. Prosječna dob bolesnica s lobularnim invazivnim karcinomom dojke najviša je u razdoblju rata (62,6 godina), a znatno niža u prijeratnom (54,4 godine) i poslijeratnom (56,2 godine) razdoblju. Porast prosječne dobi bolesnica uočljiv je i u razdoblju nakon Černobila kada se s vrijednosti od 54,1, od prije, povisila na 57,2 godine. U poslijeratnom razdoblju bolest se javljala u muškaraca niže dobi (58,8 godina) nego u godinama prije (63,6 godina) i za vrijeme (63,5 godina) rata. Rezultati dobiveni analizom prosječne dobi bolesnika u razdobljima 1980–1986. i 1987–2000. godine pokazuju znatan pad prosječne dobi nakon radijacijske izloženosti sa 66,6 godina na 59,4 godine.

Distribucija karcinoma dojke po lokalizaciji za duktalni karcinom pokazuje nešto češću pojavnost u lijevoj dojci u prijeratnom i ratnom periodu (42,1% odnosno 47,9% lijevo, spram 40,6% i 41,1% desno), ali i češći desnostrani karcinom nakon rata (44,3% desnostranih i 41,2% lijevostranih karcinoma). Bilateralni karcinom pojavljivao se u postotku od 0,7% prije, 1,5% za vrijeme i 2,1% nakon rata. Promatrajući razdoblje prije i poslije černobilskog incidenta, nalazimo klasičnu, učestaliju lokalizaciju karcinoma na lijevoj dojci. Lobularni karcinom pokazuje drugačiju raspodjelu, odnosno već poznatu

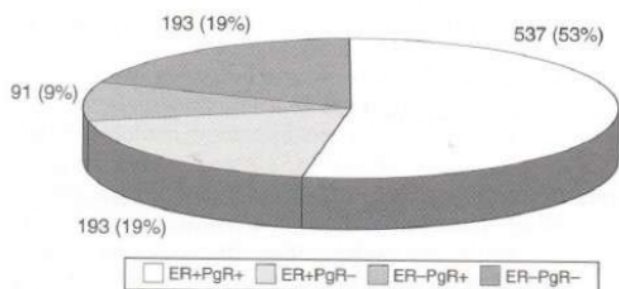
Godina / Year	Predratno razdoblje / Pre-war											17 1,1%
	1980.	1981.	1982.	1983.	1984.	1985.	1986.	1987.	1988.	1989.	1990.	
Lobularni karcinom Lobular cancer	2 1,3%	2 0,7%	2 0,7%	2 0,8%	2 1,9%	2 2,0%	0 0%	1 1,1%	0 0%	1 1,2%	3 4,4%	17 1,1%
Ukupni broj karcinoma Total number of carcinomas	153	276	282	260	102	98	76	93	74	83	67	1564

Godina / Year	Ratno razdoblje / War					Poslijeratno razdoblje / Post-war					21 5,5%	
	1991.	1992.	1993.	1994.	1995.	1996.	1997.	1998.	1999.	2000.		
Lobularni karcinom Lobular cancer	3 4,3%	1 1,7%	2 3,4%	0 0%	2 2,3%	8 2,4%	3 4,8%	5 6,3%	5 7,9%	5 6,1%	3 3,1%	21 5,5%
Ukupni broj karcinoma Total number of carcinomas	69	60	58	60	85	332	62	79	62	81	94	378



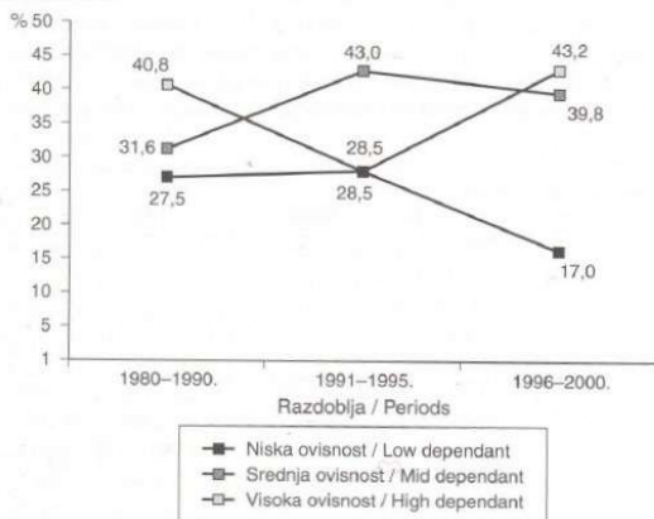
Slika 1. Učestalost lobularnih karcinoma dojke po razdobljima vezanim uz rat
Figure 1. The frequency of lobular breast cancer during the periods connected to the war

češću bilateralnu lokalizaciju (20,8% u ratnom, 14,7% u poslijeratnom periodu te 15,8% u periodu nakon Černobila, uz napomenu da je niži postotak bilateralnih lobularnih karcinoma u ranijim razdobljima (u prijeratnom 3,8% i 0% prije Černobila) vjerojatno posljedica retrogradne analize i manjkavosti dostupnih podataka. Distribucija lokalizacije bolesti kod muškaraca pokazuje da se u godinama prije i za vrijeme rata karcinom češće javljao lijevo (lijevo: 58,3% i 60,0%, desno: 33,3% i

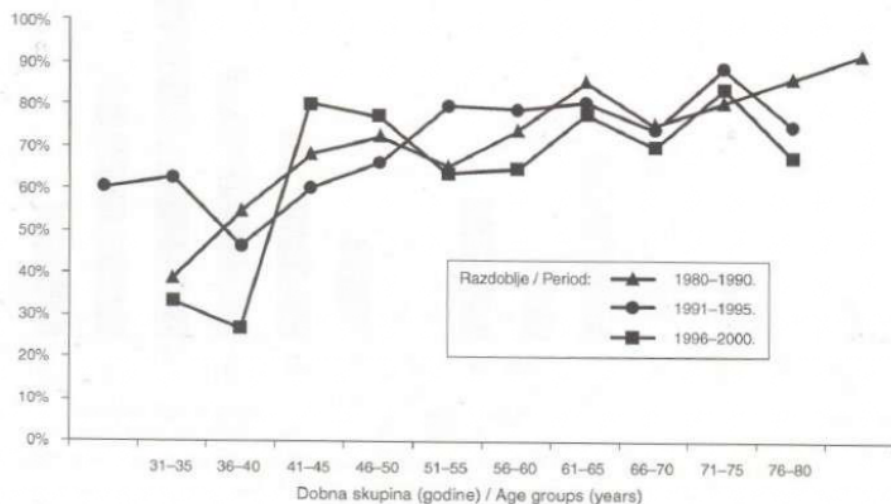


Slika 2. Ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora u karcinomima dojke u razdoblju od 1980. do 2000. (u uzorku od 1014 promatranih slučajeva)

Figure 2. Expression of estrogen and progesterone receptors in breast carcinomas in the period 1980–2000 (according to the sample of 1014 cases)



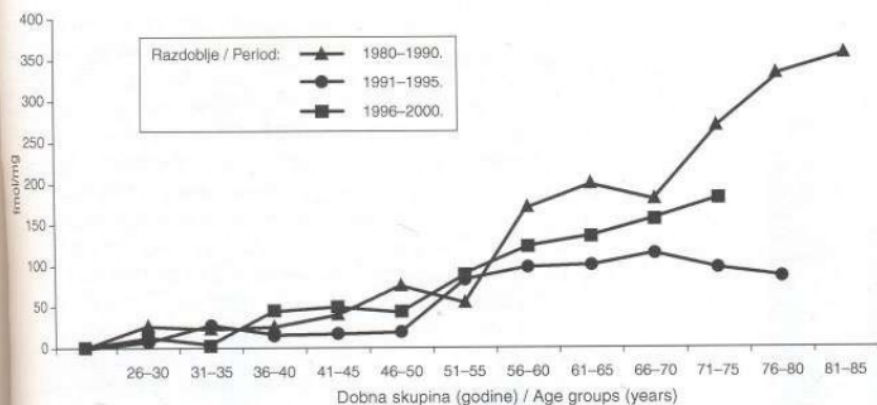
Slika 3. Hormonska ovisnost tumora po razdobljima vezanim uz rat
Figure 3. Hormone dependant tumors during the periods connected to the war



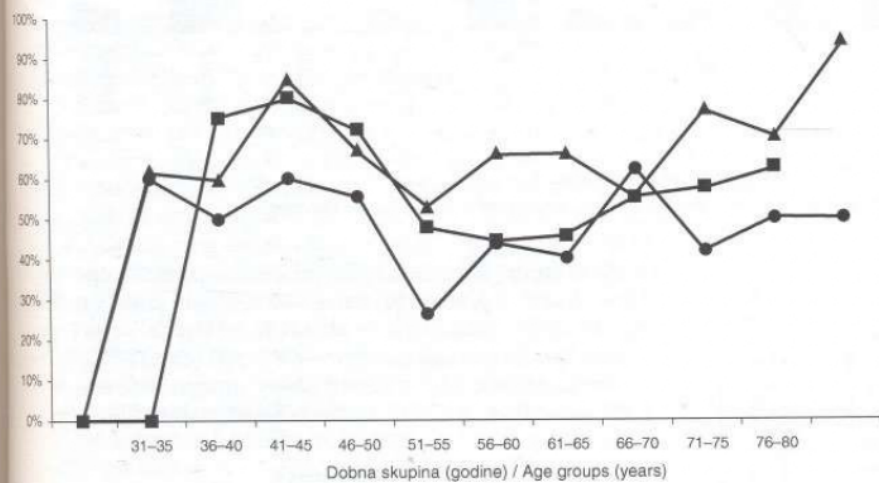
Slika 4. Učestalost pozitivnih ER po dobnim skupinama u razdobljima vezanim uz rat
Figure 4. The frequency of positive ER according to age during the periods connected to the war

20,0%, nepoznate lokalizacije: 8,4% i 20,0%), a poslije dolazi do obrata te je pojava učestalija desno (desno: 60,0%, lijevo: 20,0%, nepoznate lokalizacije: 20,0%). Obrat smo uočili i s obzirom na ostala dva promatrana razdoblja (lijevo: 66,7%, desno: 22,2%, nepoznate lokalizacije: 11,1% u periodu prije černobilskog incidenta, a desno: 46,2%, lijevo: 38,5%, nepoznate lokalizacije: 15,3% u periodu poslije černobilskog incidenta). Ni u jednom slučaju nije nađena bilateralna lokalizacija bolesti. Ipak potrebno je napomenuti da se radi o malom uzorku bolesnika.

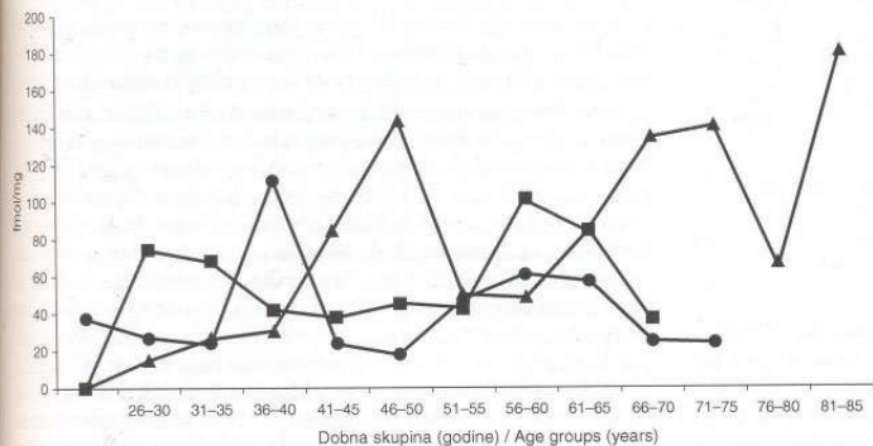
Zbog izuzetne važnosti hormonskih receptora kao terapijskih i prognostičkih faktora, analizirali smo učestalost pozitivnih ER i PgR, kao i njihovu raspodjelu i visinu po razdobljima i dobnim skupinama. U promatranim ranijim razdobljima (1980–1990. te 1980–1986) vrijednosti receptora određivane su u 498 (32,2%) odnosno 291 (23,6%) bolesnica s duktalnim invazivnim karcinomom, a u kasnijim su se razdobljima (1991–1995, 1996–2000, 1986–2000) brojevi povećali na 230 (71,2%), 253 (70,9%) i 682 (68,7%) slučajeva s poznatim vrijednostima receptora. U najvećem broju slučajeva su i ER i PgR bili pozitivni s ukupnim prosjekom pojavljivanja od 53% u svim razdobljima od 1980. do 2000. godine (slika 2). Rezultati pokazuju da je u razdobljima prije i poslije rata najveći broj tumora u žena (40,8%, odnosno 43,2%) pokazivao visoku hormonsku ovisnost. Pojavnost takvih tumora signifikantno se smanjila ($\chi^2=7,8$) u doba rata (28,5%) kada su prevladavali tumori sa srednjom vjerojatnosti (43,0%) odgovora na hormonsku terapiju (slika 3). U periodima prije i poslije Černobila nismo našli signifikantne promjene ($\chi^2=3,53$). Analizu učestalosti pozitivnih ER i njihove koncentracije po dobnim skupinama prikazuju slike 4. i 5. Pojavnost pozitivnih ER, kao i njihova prosječna visina koncentracije raste s porastom dobi pacijentica. Taj je porast vidljiv u svim promatranim razdobljima, iako vrijednosti u ratnom periodu ne dosežu visine onih u ostalim razdobljima. Što se tiče ekspresije PgR i njihovih prosječnih koncentracija nismo našli značajnu povezanost s dobi ni u jednom promatranom razdoblju (slika 6. i 7). Vrijednosti ER i PgR za lobularne karcinome dojke određivane su u prijeratnom razdoblju u 52,9%, a u ratnom i poslijeratnom u oko 86% slučajeva. U prijeratnim i poslijeratnim razdobljima najveća je učestalost ER+PgR+ (oko 57%), dok u ratnom razdoblju najveći broj karcinoma pokazuje ER+PgR- (57,1%, tablica 1). Uspoređujući razdoblja prije i poslije Černobila, nismo našli razliku u ekspresiji receptora. U oba razdoblja najveći broj karcinoma pokazuje pozitivne ER i PgR (oko 58%). Što se tiče prosječnih visina koncentracija receptora nismo našli pravilnost u njihovoj raspodjeli po dobi pacijentica. Kod oboljelih muških pacijenata u prijeratnom razdoblju ER i PgR rađeni su u tek jednog bole-



Slika 5. Prosječna visina ER po dobnim skupinama u razdobljima vezanim uz rat
Figure 5. The average concentration of positive ER according to age during the periods connected to the war



Slika 6. Učestalost pozitivnih PgR po dobnim skupinama u razdobljima vezanim uz rat
Figure 6. The frequency of positive PgR according to age during the periods connected to the war



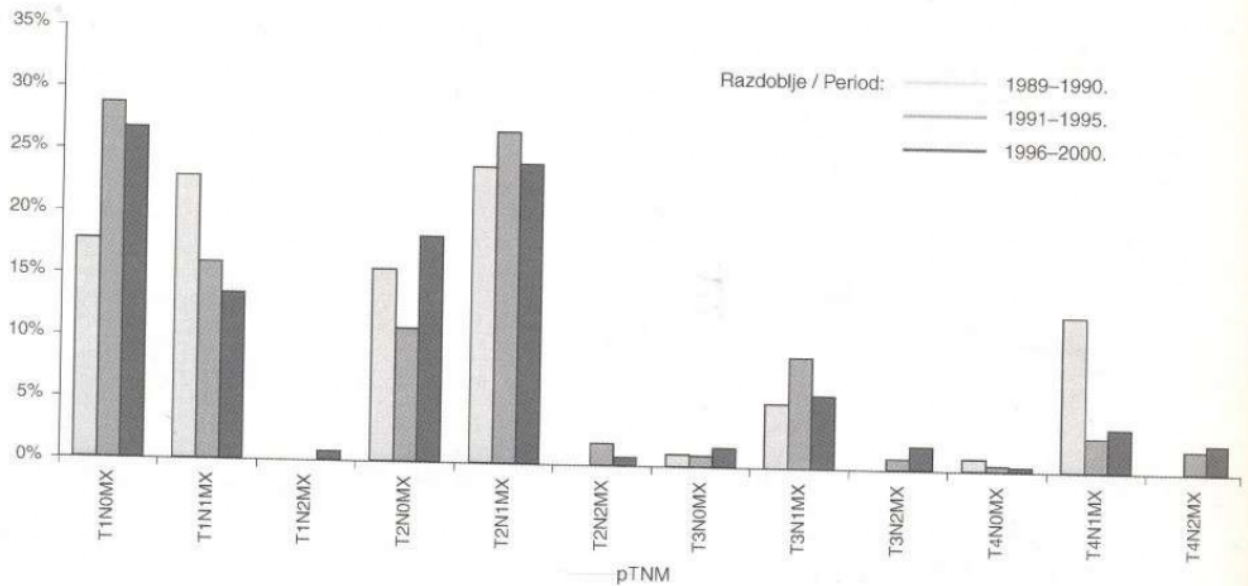
Slika 7. Prosječna visina PgR po dobnim skupinama u razdobljima vezanim uz rat
Figure 7. The average concentration of PgR according to age during the periods connected to the war

Tablica 1. Ekspresija ER i PgR u lobularnom karcinomu po razdobljima vezanim uz rat
Table 1. Expression of ER and PgR in lobular cancer during the periods connected to the war

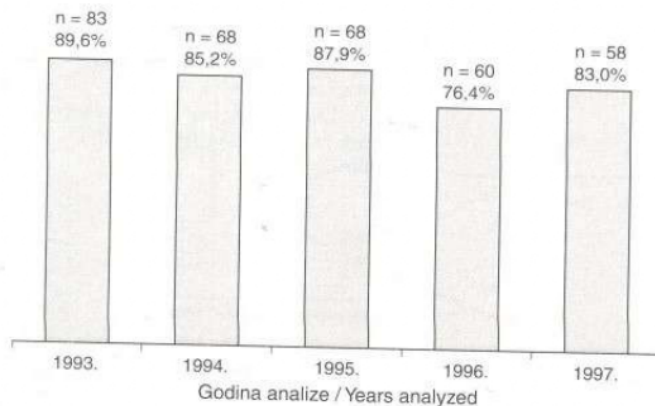
Razdoblje / Periods	ER+PgR+	%	ER+PgR-	%	ER-PgR+	%	ER-PgR-	%
1980-1990.	5	55,6%	4	44,4%	0	0,0%	0	0,0%
1991-1995.	3	42,9%	4	57,1%	0	0,0%	0	0,0%
1996-2000.	11	61,1%	5	27,8%	1	5,6%	1	5,6%

snika i bili su ER+PgR+. I u ratnom i u poslijeratnom razdoblju određivani su receptori u po 3 pacijenata. Od toga je u ratnom periodu kod 1 bolesnika utvrđeno ER+PgR+, kod 1 ER+PgR- te kod 1 ER-PgR-, a poslije rata kod 2 bolesnika ER+PgR+ te kod 1 ER+PgR-. Prosjeci visina koncentracija određenih receptora nisu pokazali pravilnost u pojavljivanju po dobnim skupinama, ali uzorak je premalen za konačne zaključke.

Podatke o pTNM klasifikaciji obradili smo za dostupna razdoblja: ratno i poslijeratno, a kao kontrolni period uzeli smo razdoblje neposredno prije rata (1989-1990) jer u godinama prije pTNM nije redovito određivan. Najčešće dijagnosticiran stadij u vrijeme postavljanja dijagnoze duktalnog invazivnog karcinoma dojke u kontrolnom periodu bio je T2N1MX (uz napomenu relativno česte dijagnoze T4N1MX stadija), a u rat-



Slika 8. Učestalost pTNM po razdobljima vezanim uz rat
Figure 8. The frequency of pTNM distribution during the periods connected to the war



Slika 9. Petogodišnje preživljenje bolesnica s karcinomom dijagnosticiranim u razdoblju 1989-1993. (n - broj bolesnica)
Figure 9. The five-year survival rate of female patients with diagnosed cancer from the years 1989 to 1993 (n - number of female patients)

no i poslijeratno doba značajno manje uznapredovali T1N0MX stadij (slika 8). Ako samostalno promatramo »T«-stupanj, nalazimo blaži porast učestalosti T1 te signifikantni porast T3 i pad T4 ($\chi^2=8$) u periodu od 1991. do 1995. Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova pokazuje kontinuiranu tendenciju porasta N0 i pada N1 stupnja te blaži porast N2 stupnja tijekom ukupnog razdoblja od 1989. do 2000.

Usporednom analizom pTNM-a i koncentracije ER u bolesnica s duktalnim invazivnim karcinomom nađe se, u najčešćem stadiju, u kontrolnoj i poslijeratnoj skupini, najveći broj slučajeva s velikom vjerojatnošću hormonskog odgovora ($ER > 100$ fmol/mg). Analogno tomu u razdoblju rata uz najučestalije pTNM-ove najčešće nalazimo koncentracije ER koje pokazuju srednju vjerojatnost odgovora na hormonsku terapiju (ER je 25-100 fmol/mg). Zbog relativno malog uzorka i nepotpunosti podataka ne možemo pokazati raspodjelu najučestalijih pTNM-ova u bolesnica s lobularnim karcinomom i njihovu povezanost s visinom ER po razdobljima. Navodimo samo najučestaliji stadij, T1N0MX te spoznaju da se u većini slučajeva lobularnih karcinoma vrijednost ER kretala između 25 i 100 fmol/mg, što odgovara srednjoj vjerojatnosti hormonskog odgovora, u ukupnom uzorku tijekom dvanaestogodišnjeg perioda (1989-2000).

Za praćenje bolesnica upotrijebljeni su podaci za period od 1989. do 1997. godine. Pri tome smo se služili podacima Registra za rak Hrvatske koji su obrađeni zaključno s 1997. godinom. Na temelju toga našli smo da je prosječno petogodišnje preživljenje bolesnica s rakom dojke, dijagnosticiranih u razdoblju od 1989. do 1993. iznosilo 84,4% (slika 9).

Rasprava

U ovom radu uspoređivana je pojava karcinoma dojke u dvadesetjednogodišnjem razdoblju u odnosu na dva zbivanja: agresiju na Hrvatsku (1991-1995) i černobilski incident (1986).

Obradom patohistoloških nalaza karcinoma dojke u navedenom razdoblju, odmah na početku, nalazimo gotovo dvostruki porast omjera M:Ž u ratnom razdoblju i nakon njega (s 1:131 prije rata na 1:66 i 1:76). Kada to usporedimo s navodima iz literature (M:Ž omjer je 1:100),^{1,2} vidimo da je broj oboljelih muškaraca u porastu. Osim toga je i prosječna dob u vrijeme postavljanja dijagnoze kod bolesnika s bolesti otkrivenom u periodu nakon rata, niža za gotovo 5 godina (58,8 godina) od dobi izračunane za ostala dva razdoblja (63,6 ili 63,5 godina). U literaturi se opisuje najčešća pojava bolesti u dobi između 63 i 67 godina^{14,15} pa možemo zaključiti da je dob u muškaraca na donjoj granici te skale, a i ispod nje. To bi se moglo protumačiti utjecajem ratnog stresa kao potencijalnog induktora i promotora karcinogeneze u nešto mlađih muškaraca. Prosječna dob bolesnica s dijagnosticiranim duktalnim invazivnim karcinomom pokazuje tendenciju porasta s 56,7 godina prije rata na 61,1 poslije rata i tako doseže vrijednost od 61 godine opisanu od drugih autora.¹⁶ Iako u Hrvatskoj postoji globalni demografski trend starenja populacije, to bismo mogli objasniti i kasnijim javljanjem liječniku zbog ratnih previranja. Očekivali smo da će takav naglašeni porast dobi biti praćen nalazom kasnijeg stadija prema pTNM klasifikaciji. Kao što je navedeno u rezultatima to u našem istraživanju nije bio slučaj, što govori u prilog ratnom stresu kao mogućem etiološkom čimbeniku pri nastanku karcinoma dojke kod žena u postmenopauzi. Domaći autori proučavali su promjene imunskih parametara u ratnih zarobljenika.¹⁷ Rezultati govore da bi promjene glavnih parametara imunskog sustava, npr. citotoksičnosti NK-stanica i aktivnosti polimorfonuklearnih fagocita, mogle biti posljedica psihološkog stresa, lošeg fizičkog stanja i pothranjenosti tih ljudi u vrijeme zarobljeničtva. Padom stanične i humo-

ralne imunosti smanjuje se antitumorski mehanizam obrane i povećava mogućnost nastanka malignih bolesti.

Osim toga naši podaci pokazuju znatni porast lobularnog invazivnog karcinoma u žena u ratnom i poslijeratnom razdoblju u odnosu na predratno (1:5). Literatura pokazuje da je zastupljenost lobularnog karcinoma 5 do 15% od svih karcinoma dojke,¹⁸ pa je, iako u porastu, pojava kod nas na donjoj granici te skale. Nije jasno je li taj porast vezan uz bolju detekciju tumora ili je posljedica ratnog stresa. Literatura govori o prosjeku starosti oboljelih od lobularnog karcinoma koja iznosi 63 godine.¹⁶ Naše bolesnice prije i poslije rata obolijevaju u prosječnoj dobi od oko 55 godina, a u ratu s oko 63 godine. To bi moglo govoriti u prilog stresa kao snažnog induktora i promotora razvoja ove vrste raka u starije ženske populacije.

Kako je prisutnost hormonskih receptora proporcionalna stupnju diferencijacije tumora¹ i odgovor na hormonsku terapiju raka dojke ovisi o njihovoj razini,^{1,2,19} ER i PgR su važni prognostički faktori. Pacijenti s tumorima pozitivnih vrijednosti ER pokazuju duže preživljenje nego oni s negativnim ER.¹⁹ Posebno je važna koncentracija ER koja predomina nad PgR jer 60% ER+, odnosno 80% ER+PgR+ tumora odgovora na terapiju hormonima.^{1,20} Zato znanstvenici svakodnevno pokušavaju otkriti nove metode kvantifikacije njihovih vrijednosti.²¹ Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je većina naših bolesnica imala pozitivne ER (72% u razdoblju od dvadeset jedne godine). Njihova prosječna učestalost i koncentracija raste s dobi bolesnice, što dobro korelira s navodima drugih autora.²² Pratimo li izraženost ER u razdobljima vezanim uz ratna zbivanja, nalazimo signifikantni pad hormonski visoko ovisnih tumora u periodu od 1991. do 1995, što upućuje na to da je rat indirektno mogao potaknuti javljanje agresivnijeg fenotipa tumora.

Praćenje 5-godišnjeg preživljenja od trenutka postavljanja dijagnoze istraživali smo samo za razdoblje od 1989. godine vođeni idejom kako se u tom razdoblju osamostaljenja Hrvatske mogu naći podaci za navedenu populaciju u nacionalnom Registru za rak. Nije nađeno znatnijih odstupanja u preživljavanju u usporedbi s razvijenim zemljama.^{16,23,24}

O utjecaju iradijacije kao etiološkog faktora u nastanku karcinoma dojke ima malo dostupne literature. Zračenje može u interakciji s drugim karcinogenima kao što su pušenje i kemoterapijski agensi te nekim individualnim predispozicijama (dob u vrijeme ekspozicije, spol i reproduktivni status) značajno povećati rizik pobola od karcinoma, ali je zbog nemogućnosti kvantifikacije primljene doze nezahvalna kategorija za interpretaciju.⁸ Naši rezultati pokazuju da je u periodu nakon černobilskog incidenta rak dojke u muškaraca učestaliji (M:Ž je 1:79) nego prije (M:Ž je 1:139). Također smo ustanovili signifikantni porast lobularnog karcinoma dojke kod žena s 1,0% na 3,3%. Uspoređujući rezultate s onima iz razdoblja koja su vezana uz rat, mislimo da bi te razlike prije bile posljedica utjecaja rata. Slično, manje izražene promjene zamijetili smo proučavajući hormonsku ovisnost tumora u razdobljima prije i nakon Černobila. Signifikantan pad karcinoma s visokom hormonskom ovisnosti (kao tumora s najboljom prognozom), nađen u razdoblju rata, nije utvrđen u periodu nakon izloženosti zračenju.

Kako bismo upotpunili objašnjenje svojih rezultata, usporedili smo ih sa saznanjima dobivenim proučavanjem utjecaja postčernobilske iradijacije na promjene u pojavnosti karcinoma štitnjače u našoj populaciji.²⁵ Iako je prema službenim podacima Ujedinjenih naroda²⁶ Hrvatska bila među zemljama s najvećom izloženosti nuklearnoj kontaminaciji, domaći autori navode da je černobilska katastrofa imala malen ili nikakav utjecaj na prevalenciju karcinoma štitnjače. To potvrđuje činjenica da se nakon iradijacije karcinom štitnjače nije učestalije pojavljivao u mlađih pacijenata te da u tom periodu nije došlo do promjene prosječne dobi bolesnika.²⁵

Na kraju valja istaknuti da su promjene promatranih kliničkih parametara u postčernobilskom periodu najvjerojatnije posljedica ratnih događanja iako se doprinos nuklearnog zračenja ne može potpuno isključiti, što svakako zahtijeva daljnja istraživanja.

Ovo istraživanje pokazuje korisnost baze podataka »Thanatos«, a pogotovo dijela koji se odnosi na zloćudne bolesti i nalazi se u našem Zavodu. Daljnja nam je namjera taj dio baze podataka pripojiti središnjem bolničkom registru za rak.¹²

LITERATURA

1. Kumar V, Kotran RS, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5. izd. Philadelphia: WB Saunders; 1994, str. 1099–109.
2. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8. izd. St. Louis: Mosby; 1996, str. 1590–698.
3. Pollner F. A Holistic Approach to Breast Cancer Research. Environ Health Perspect 1993;101:116–20.
4. Nab HW, Mulder PG, Crommelin MA, v d Heijden LH, Coebergh JW. Is the peak in breast cancer incidence in sight? A study conducted in the southeastern Netherlands. Eur J Cancer 1994;30A:50–2.
5. Joslyn SA, West MM. Racial differences in breast carcinoma survival. Cancer 2000;88:114–23.
6. Spaventi Š, Padovan I, Keros P, Kusić Z. Priručnik kliničke onkologije. Zagreb: Kratis; 1992, str. 214–25.
7. Land CE. New understanding from epidemiology – the next 25 years. Health Phys 1988;55:269–78.
8. Ron F. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. Radiat Res 1998;150:30–41.
9. Lee Davis D, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel D, Anton-Cluver H. Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 1993;101:372–7.
10. Eicher W, Herms V, Henningsen B, Meinel A, Reverey C. The epidemiology of breast neoplasms. Fortschr Med 1979;97:1683–7.
11. The World Health Organization Histologic Typing of Breast Tumors 2nd ed. Am J Clin Pathol 1982;78:806.
12. Vučić M, Žurić M, Brezovečki D i sur. »Thanatos« Pathological data pool as a part of the hospital cancer register. U: Kruslin B, Robić M, ur. Book of abstracts. The eight »Ljudevit Jurak« International symposium on comparative pathology. Zagreb 1997, str. 34.
13. Petz B. Osnove statističke metode za nematematičare. Zagreb: SNL; 1981, str. 235–60.
14. Goss PE, Reid C, Printile M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. Cancer 1999;85:629–39.
15. de Perrot M, Deleaval J, Robert J, Spiliopoulos A. Thirty-year experience of surgery for breast carcinoma in men. Eur J Surg 2000;166:929–31.
16. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menek 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;186:416–22.
17. Dekaris D, Sabioncello A, Mažuran R i sur. Multiple changes of immunological parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjača, Bosnia. JAMA 1993;270:595–9.
18. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B 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;77:113–20.
19. Pasic R, Dulbegovic B, Softic D, Wittliff JL. Steroid receptors and breast carcinoma. Med Pregl 1991;44:48–51.
20. Strnad P, Zavadil M, Danes J, Sorfova J, Jandova A, Dohmalova A. The importance of hormone receptors in benign breast diseases. Ceska Gynekol 1998;63:29–38.
21. Leers MP, Schutte B, Theunissen PH, Ramaekers FC, Nap M. A novel flow cytometric steroid hormone receptors assay for paraffin-embedded breast carcinomas: an objective quantification of steroid hormone receptors and direct correlation to ploidy status and proliferative capacity in a single-tube assay. Hum Pathol 2000;31:584–92.
22. Brdar B, Graf D, Padovan R i sur. Estrogen and progesterone receptors as prognostic factors in breast cancer. Tumori 1988;74:45–52.
23. Sariego J, Zrada S, Byrd M, Matsumoto T. Breast cancer in young patients. Am J Surg 1995;170:243–5.
24. Toikkanen S, Joensuu H. Prognostic factors and long term survival in breast cancer in a defined urban population. APMIS 1990;98:1005–14.
25. Šimunović D, Cvjetko I, Gladić V i sur. Possible effects of the 1990–1995 war in Croatia on thyroid cancer epidemiology. Acta clin Croat 2000;39:155–60.
26. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Annex D. Exposures from the Chernobyl accident. In: Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly. New York: United Nations, 1988:309–74.