

## Karcinom dojke u Pirotskom okrugu u periodu od 1998-2017 godine

Tomislav Jocić<sup>1</sup>, Nina Jančić<sup>2</sup>, Milena Vuletić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Služba sa patologiju, Opšta bolnica Pirot, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za patologiju, Kragujevac, Srbija

### Apstrakt

Karcinom dojke je najčešća maligna neoplazma u žena, čini oko 25% svih svih malignih bolesti i 15% svih smrtnih slučajeva, u ženskoj populaciji. Cilj našeg rada je ispitivanje učestalosti karcinoma dojke u pirotskom okrugu u periodu od 1998-2017 godine. Za ispitivanje smo koristili histopatološke izveštaje Službe za patologiju Opšte bolnice u Pirotu. Istraživanjem je obuhvaćeno 573 pacijenta operisana od karcinoma dojke u periodu od 1998-2017 god. Analizirani su broj obolelih, vreme nastanka bolesti, starosno doba pacijenta u vreme dijagnoze, pol i histopatološki tip tumora. Za ispitivanje statističke značajnosti između grupa korišćen je Studentov t test. Karcinom dojke je verifikovan u 558 (97.38%) žena i u 15 muškaraca (2.62%). Prosečna starost žena sa karcinomom dojke u vreme dijagnoze je 62 god, a prosečna starost obolelih muškaraca je 64 godine. Najveća učestalost karcinoma dojke zabeležena je u 2017 godini, pri čemu je zapažen statistički značajan porast broja obolelih od 2007 do 2017 godine. U radu se diskutuje o mogućim patogenetskim faktorima koji su uticali na signifikantan porast incidence karcinoma dojke u pirotskom okrugu.

**Ključne reči:** dojka, karcinom, incidenca

### Uvod

Karcinom dojke je heterogena bolest koja obuhvata brojne histomorfološke subjedinice sa specifičnim biološkim karakteristikama<sup>1</sup>. Predstavlja najčešću malignu neoplazmu u žena. Samo tokom 2012 god širom sveta je registrovano oko 1,7 miliona novoobolelih slučajeva i 521.900 žena umrlih od karcinoma dojke. Procenjeno je da rak dojke čini oko 25% svih malignih bolesti i 15% svih smrtnih slučajeva, u ženskoj populaciji<sup>2</sup>.

Obzirom da epidemijski talas ove bolesti pogađa kako zemlje u razvoju, tako i razvijene zemlje to karcinom dojke predstavlja globalni zdravstveni problem. Kumulativna verovatnoća obolevanja od karcinoma dojke iznosi oko 12.4%, odnosno jedna od 8 žena može očekivati da će tokom života oboleti od ove bolesti<sup>3</sup>.

Praćenje incidence karcinoma dojke u zapadnoevropskim zemljama pokazuje trend alarmantnog porasta,

## Breast cancer in the Pirot district in the period from 1988 to 2017

Tomislav Jocić<sup>1</sup>, Nina Jancic<sup>2</sup>, Milena Vuletic<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pathology Department, General Hospital Pirot, Serbia

<sup>2</sup>University of Niš, Faculty of Medicine, Niš, Serbia

<sup>3</sup>University of Kragujevac, Serbia, Faculty of Medical Sciences, Pathology Department

### Abstract

Breast cancer is the most frequent malignant neoplasm in women, accounting for about 25% of all the malignancies and 15% of all fatalities in female population. The purpose of our work is to examine the incidence of breast cancer in the Pirot district in the period from 1998 to 2017. For examination, we used the histopathological reports from the Department of Pathology of the General Hospital in Pirot. The study covered 573 patients who were operated from the breast cancer in the period from 1998 to 2017. The number of patients who were ill, the time of the beginning of disease, the age of the patient at the time of diagnosis, gender and the histopathological type of tumor were analysed. The Student's T test was used to examine the statistical significance among the groups. Breast cancer was verified in 558 women (97.38%) and 15 men (2.62%). The average age of women with breast cancer at the time of diagnosis is 62 years, and the average age of men with the disease is 64 year. The highest incidence of breast cancer was recorded in 2017, with a statistically significant increase in the number of patients from 2007 to 2017. This paper discusses possible pathogenic factors that have influenced a significant increase in incidence of breast cancer in the Pirot district.

**Key words:** breast, cancer, incidence

posebno kod žena starijih od 50 godina. Razlog ovome mogu biti organizovani skrining pregledi koji imaju za posledicu češće i rano otkriće bolesti i demografska tranzicija koja povećava broj žena izloženih faktorima rizika<sup>4</sup>.

Najveća incidenca bolesti se zapaža u zapadnoj Evropi, severnoj Americi, Australiji i na Novom Zelandu<sup>2,3</sup>. U centralnoj Srbiji je tokom 2012god. registrovano 3186 novoobolelih slučajeva i 1175 umrlih od karcinoma dojke<sup>5</sup>.

Sa druge strane savremene metode rane dijagnostike, organizovan „skrining“ i ciljana onkološka terapija su omogućili da mortalitet u severnoj Americi i zapadnoj Evropi iz godine u godinu opada, pri čemu je za poslednjih 35 godina smrtnost smanjena za više od 35%<sup>6</sup>. U periodu između 1999-2002 godine mortalitet je smanjen za više od 20% u Australiji i Novom Zelandu, Austriji, Velikoj Britaniji, Španiji i Švajcarskoj, a za manje od 10% u Finskoj, Grčkoj, Mađarskoj i Poljskoj. Međutim u nekim zemljama poput Estonije, Litvanije i Rumunije se zapaža porast mortaliteta u navedenom periodu<sup>3,7</sup>.

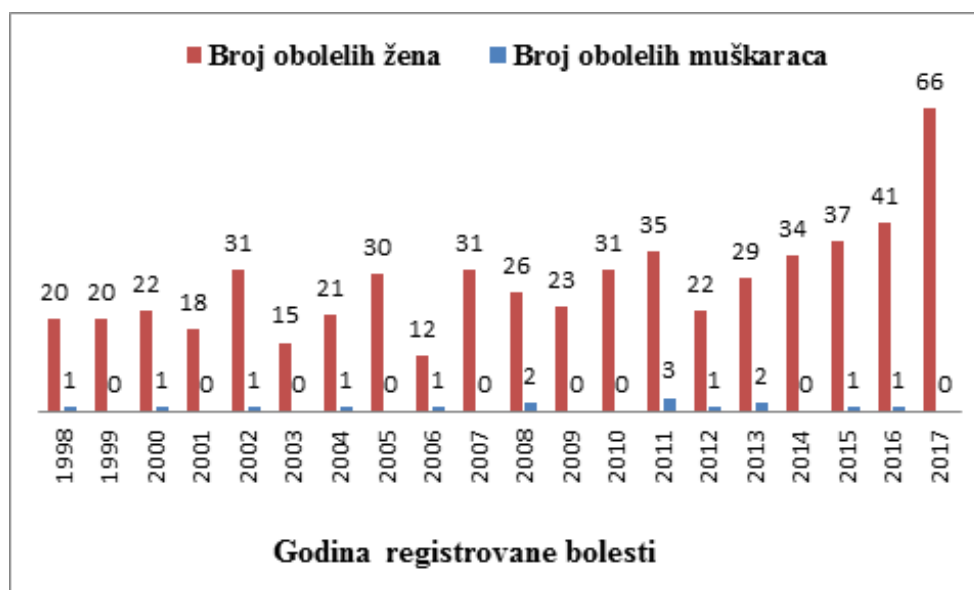
Budući da u Srbiji, iz godine u godinu, poslednjih decenija raste i incidenca i broj umrlih od karcinoma dojke<sup>5</sup>, cilj našeg rada je ispitivanje učestalosti karcinoma dojke u pirotskom okrugu u periodu od 1998-2017 godine.

## Pacijenti i metode

Podaci za našu retrospektivnu studiju su dobijeni iz histopatoloških izveštaja Službe za patologiju Opšte bolnice u Pirotu. Istraživanjem je obuhvaćeno 573 operisana pacijenta od karcinoma dojke u periodu od 1998-2017god. Analizirani su broj obolelih, vreme nastanka bolesti, starosno doba pacijenta u vreme dijagnoze, pol i histopatološki tip tumora. Prikupljeni podaci su dati apsolutnim i relativnim brojevima i prikazani tabelarno i grafički. Za ispitivanje statističke značajnosti između grupa korišćen je Studentov t test. Granična vrednost za prihvatanje radne hipoteze je postavljena na  $p < 0.05$

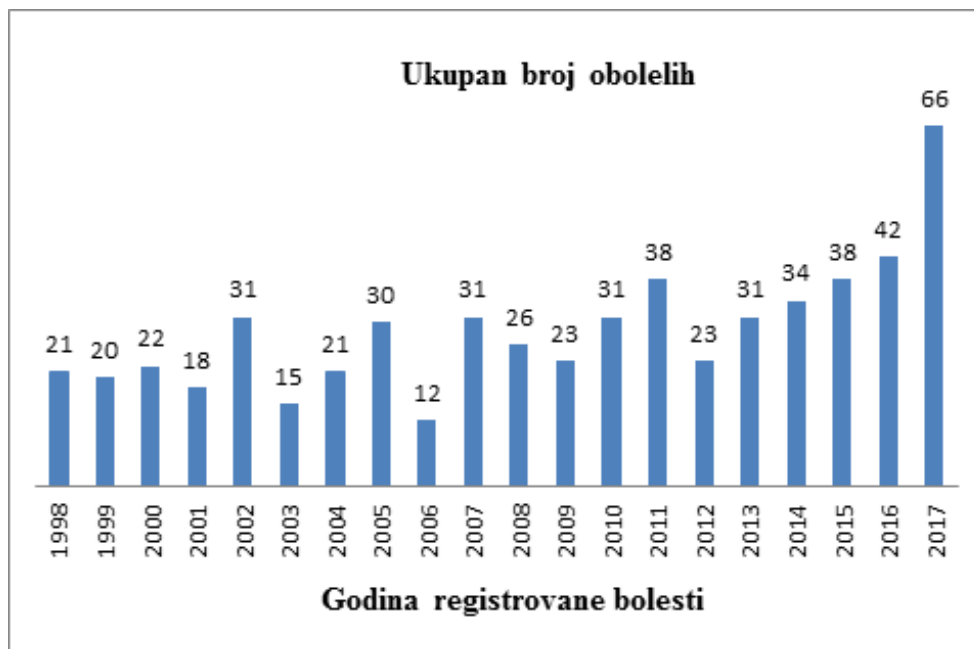
## Rezultati

U periodu od 1998 do 2017 godine u pirotskom okrugu smo registrovali 573 operisana pacijenta od karcinoma dojke, pri čemu je karcinom dojke verifikovan u 558 (97.38%) žena i u 15 muškaraca (2.62%) (Grafikon 1.).



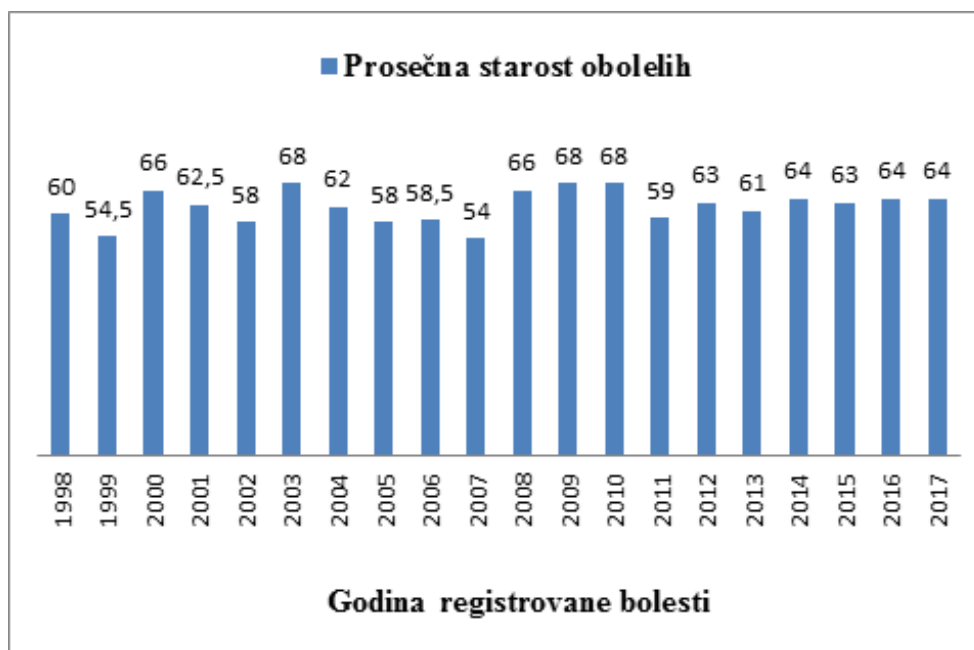
Grafikon 1. Broj obolelih u odnosu na pol u godini registrovane bolesti.

Najveća učestalost karcinoma dojke zabeležena je u 2017 godini (Grafikon 2.), pri čemu je zapažen statistički signifikantan porast broja obolelih od 2007 do 2017 godine (Studentov t – test,  $p < 0,001$ ). u odnosu na broj obolelih 1998 godine.

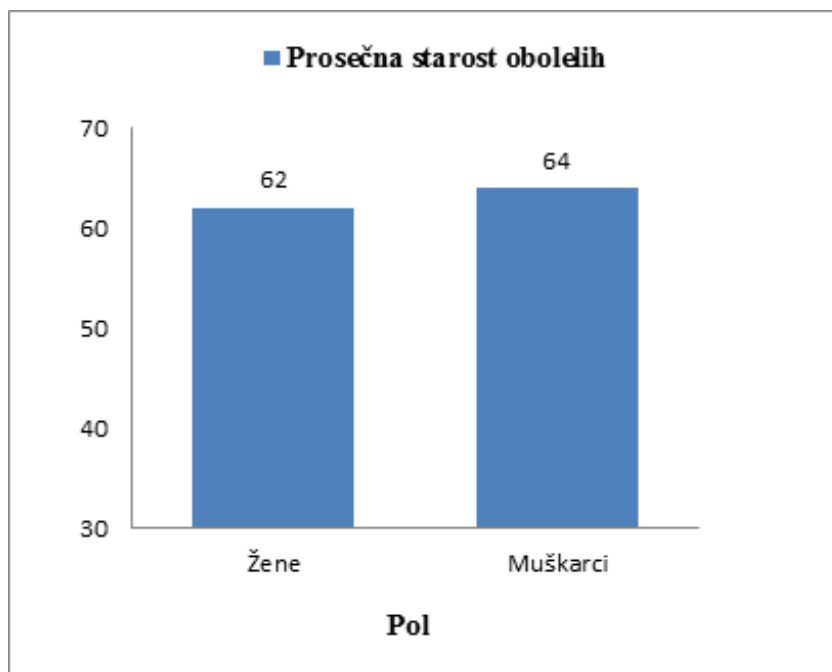


**Grafikon 2.** Oboleli od karcinoma dojke i vreme registrovanja bolesti

Prosečna starost obolelih od karcinoma dojke je 62 godine (Grafikon 3.). Prosečna starost bolesnica sa karcinomom dojke u vreme dijagnoze je takođe 62 god, a prosečna starost obolelih muškaraca je 64 godine (Grafikon 4.).



**Grafion 3.** Prosečna starost obolelih u godini registrovane bolesti



**Grafikon 4.** Prosečna starost obolelih u odnosu na pol

Naša najmlađa bolesnica je u vreme dijagnoze imala 32 godine, a najstarija 88 godina. Najmlađi bolesnik u muškoj populaciji je imao 48 godina, a najstariji je u vreme dijagnoze imao 81 godinu.

Najčešći mikromorfološki tip tumora je invazivni duktalni karcinom koji je patohistološki dijagnostikovao u 86.2% slučajeva, a zatim sledi invazivni lobularni karcinom dojke koji je nađen u 5.8% obolelih. Najređa histološka varijanta tumora je komedo karcinom koji je, u navedenom period, dijagnostikovao samo u jednom slučaju (0.2%) (Tabela 1).

Tip tumora		
	Učestalost (N)	Procenat (%)
Duktalni	494	86.2
Lobularni	33	5.8
Medularni	17	3.0
Mucinozni	14	2.4
Tubularni	4	0.7
Apokrini	6	1.0
Papilarni	2	0.3
Komedo	1	0.2
Paget	2	0.3
Ukupno	573	100

**Tabela 1.** Raspodela tumora po histološkom tipu.

## Diskusija

Faktori rizika za nastanak karcinoma dojke se dele na faktore rizika na koje se ne može uticati, faktore rizika povezane sa stilom života, faktore rizika iz spoljašne sredine<sup>8</sup>.

U faktore rizika na koje se ne može uticati spadaju ženski pol, starosna dob, genetska predispozicija, pozitivna porodična anamneza, hormonski uticaji, benigne promene u dojci idr. Faktori rizika povezani sa životnim stilom obuhvataju preteranu konzumaciju alkohola, pušenje i gojaznost<sup>8,9</sup>.

Faktori rizika iz spoljne sredine koji utiču na genezu karcinoma dojke su jonizujuće zračenje, izloženost različitim hemijskim materijama, virusne infekcije i socijalno-ekonomski status<sup>8,10,11</sup>.

Glavni faktor rizika za nastanak karcinoma dojke je ženski pol. Ova bolest se 100 puta češće javlja kod žena nego kod muškaraca. Karcinom dojke čini oko 0.5% svih malignih tumora u muškoj populaciji, ali je poslednjih decenija zapaženo povećanje incidence karcinoma u muškoj dojci<sup>12</sup>, a u prilog ovoga govore i rezultati iz naše studije u kojoj je karcinom u ženskoj dojci 37.2 puta češći od karcinoma dojke u muškaraca (žene:muškarci = 97.38% :2.62 %)

Postoji pretpostavka da gojaznost, konzumacija alkohola, specifičan obrazac ishrane i lekovi koji sadrže estrogen mogu pogoršati incidencu karcinoma dojke u muškaraca<sup>13,14</sup>.

Zbog često odložene dijagnoze raka dojke u muškaraca ukupno petogodišnje preživljavanje je oko 40 do 65%<sup>15</sup>.

U brojnim studijama je istaknuto da je životno doba bolesnica najznačajniji faktor rizika za nastanak karcinoma dojke<sup>1,16,17</sup>. Zapaženo je da učestalost karcinoma dojke raste sa godinama života, da se dvostruko povećava svakih deset godina do menopauze i pik dostiže između pete i šeste decenije života<sup>16,18,19</sup>.

Karcinom dojke se retko javlja kod mlađih žena. Procenjeno je da se u oko 7% slučajeva karcinom dojke dijagnostikuje pre 40-te godine života<sup>6,16,18,20</sup>, a Dubsy i sar<sup>17</sup>. su istakli da žene mlađe od 35 godina sa karcinomom dojke imaju lošiju prognozu u odnosu na žene starijeg životnog doba sa istom dijagnozom. Takođe je zapaženo da je nastanak bolesti u posmenopauzi udružen sa povoljnijim biološkim ponašanjem tumora i sa većom učestalošću povišenih nivoa ekspresije estrogenih receptora u tumorskom tkivu<sup>21</sup>.

Mi nismo registrovali nijednog pacijenata mlađeg od 30 godina, ali smo imali jednu bolesnicu od 32 godine, koja je ujedno i naš najmlađi pacijent, dok je najstarija bolesnica sa karcinomom dojke imala 88 godina. Prosečna starost naših bolesnica je 62 godine za žene i 64 godina za muškarce, što je u skladu sa podacima iz literature<sup>1,2,3</sup>.

U ovoj studiji smo analizirali učestalost karcinoma dojke od 1998 god. do 2017 godine. Prvo statistički značajno povećanje incidence u odnosu na 1998 god. smo zapazili već 2002 godine. Naime, u 1998 godini je registrovano 3.7% slučajeva dok je u 2002 registrovano 5.4% obolelih od karcinoma dojke. Statistički značajno povećanje incidence postaje upadljivo od 2007 kada incidenca raste iz godine u godinu i dostiže svoj pik u 2017 god. sa 11.5% slučajeva obolelih.

U naučnoj i stručnoj javnosti postoje brojne debate koje se odnose na dramatičan porast svih vodećih oboljenja (karcinomi svih vrsta, kardiovaskularne i hipertenzivne bolesti, mentalna oboljenja idr) nakon 1999 god, kada je tokom 78 dana bombardovanja na SRJ bačeno 15000 tona osiromašenog urana, nepoznata količina plutonijuma i oko 25000 tona baruta<sup>22,23</sup>.

Osiromašeni uran je karcinogen i sva tri izotopa urana su radioaktivna, hemotoksična i genotoksična, kao i njihovi međuprodukti sa različitim vremenom poluraspada (24). Poznato je da jonizujuće zračenje dovodi do cepanja nukleotidnog lanca DNK i RNK, inhibiše sintezu DNK, dovodi do hromozomskih aberacija, remeti proces ćelijskih deoba, izaziva piknozu, kariolizu i ćelijsku smrt<sup>25,26</sup>. Za razliku od drugih karcinogena iz životne sredine visoka učestalost dvostruke DNK je karakteristična za oštećenja jonizujućim zračenjem<sup>27,28</sup>. Čovek se osiromašenim uranom može kontaminirati: inhalacijom (preko organa za disanje), ingestijom (preko hrane i vode, tj. preko organa za varenje) i preko kože kako zdrave tako i oštećene<sup>22,23,24</sup>.

Povećanje rizika povezano sa radijacijom je zabeleženo kod malignih tumora različitih lokalizacija: karcinom želuca, dojke, debelog creva, karcinoma pluća i dr<sup>27,30</sup>. Zapaženo je da su latentni periodi za razvoj leukemije i karcinoma štitaste žlezde, nakon izlaganja radijaciji, kraći nego kod drugih solidnih tumora. Za sistemske maligne bolesti poput leukemije i limfoma latentni period je pet do deset godina, dok za pojavu solidnih malignih tumora latentni period iznosi 10 do 15 pa i do 20 godina<sup>27</sup>. Nakon atomske bombe u Hirošimi i Nagasakiju. leukemije su bile prve maligne bolesti čiji je rast registrovan već nakon 3 godine a najveća učestalost ove bolesti je zabeležena u periodu od 4-8 godina posle bombardovanja. Japanski autori su izvestili o povišenoj incidenci HER2 i C-MYC onkogenih amplifikacija u karcinomima dojke žena koje su preživele atomsku bombu<sup>28</sup>.

Porast incidence malignih tumora nakon havarije u Černobilju je zabeležen i u Švedskoj<sup>29</sup>, dok je kod adolescenata, koji su živeli u kontaminiranim oblastima u Ukrajini nakon 10-15 godina od havarije registrovan porast incidence karcinoma štitaste žlezde. Porast mortaliteta od karcinoma štitaste žlezde je registrovan i posle dugogodišnjih nuklearnih proba na Maršalskim ostrvima<sup>30</sup>.

Postoji mišljenje da su žene, širom sveta, povećano izložene jonizujućem zračenju zbog široko rasprostranjene upotrebe različitih radioloških dijagnostičkih metoda. Procenjuje se da zračenje mamografijom može indukovati 1-5 slučajeva karcinoma dojke na 100.000 pregleda<sup>31</sup>. Visoke doze jonizujućeg zračenja se koriste i u terapijske svrhe, ali primena radioterapije može dovesti do nastanka malignih tumora<sup>10</sup>. Tako je povećana učestalost hematoloških neoplazmi zabeležena kod osoba koje su radioterapijom lečene od ankilozirajućeg spondilitisa<sup>30</sup>.

Iako su karcinogena, radiotoksična svojstva ositomašenog urana dobro poznata<sup>22,23,25,26,28,33</sup>, a izloženost jonizujućem zračenju potvrđen faktor rizika za rak dojke (9,10,11,32) ipak je etiopatogeneza značajnog porasta obolelih od karcinoma dojke posle 7-10 godina od NATO bombardovanja Srbije kompleksna i zahteva dalja istraživanja, monitoring i praćenje stanovništva u kontaminiranom regionu,

## Zaključak

U pirotskom okrugu je u periodu od 1998-2017 god. operisano 558 (97.38%) žena i 15 muškaraca (2.62%) obolelih od karcinoma dojke. Prosečna starost bolesnica sa karcinomom dojke u vreme dijagnoze je 62 god, dok je prosečna starost obolelih muškaraca 64 godina. Najčešći mikromorfološki tip tumora kako u ženskoj, tako i u muškoj populaciji je invazivni duktalni karcinom koji je patohistološki dijagnostikovao u 86.2% slučajeva.

Najveća incidence karcinoma dojke zabeležena je u 2017 godini pri čemu je zapažen statistički signifikantan porast broja obolelih od 2007 do 2017 godine u odnosu na broj obolelih 1998 god., odnosno u odnosu na godinu pre NATO agresije na Srbiju.

## Literatura:

1. Ellis IO, Schnitt SJ, Bussolati G, Tavassoli FA, Mukai K, Tabar L et al: Tumours of the breast. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds): Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours IARC, Lyon 2010, pp 10-59
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
3. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61: 69-90
4. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461-1484
5. Registar za rak centralne Srbije: Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut,” (ed) Beograd, 2014
6. Filipović S, Filipović A, Stojiljković V, Mišić I, Vrbic S, Pejčić I, et al. Karcinom dojke-kliničke implikacije. *JMB.* 2007; 26:134-143
7. American Cancer Society; Breast Cancer, Key Statistic for Breast Cancer. American Cancer Society, Atlanta, Georgia 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html> Accessed February 27, 2018.
8. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
9. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2012;156:635-648.
10. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky-Friedman D, et al.: Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin. Oncol.* 2014;32: 2217-2223.
11. Hosoi Y. Radiation carcinogenesis. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013 Nov;40(11):1446-50
12. Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016 Jan;18(1):1



13. Kreiter E, Richardson A, Potter J, Yasui Y. Breast cancer: trends in international incidence in men and women. *Br J Cancer*. 2014 Apr 02;110(7):1891-7.
14. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ*. 2008 Mar 29;336(7646):709-13.
15. Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(3):183-189.
16. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009;36(3):237-249
17. Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, Agstner I, Seifert M, Sevelda P, Jakesz R. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002;3(1):65-72.
18. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):e7695.
19. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013;5(S1):S2-S8.
20. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2010;12:212.
21. Truin W, Roumen RMH, Siesling S, van de Vijver KK, Tjan-Heijnen VCG, Voogd AC. Estrogen and progesterone receptor expression levels do not differ between lobular and ductal carcinoma in patients with hormone receptor-positive tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(1):133-138
22. Pantelić M. Uticaj osiromašenog urana (OU) sadržanog u NATO projektilima na zdravlje stanovništva i čovekovu okolinu, Tehnički fakultet Čačak, 2007.
23. Sarap NB, Janković MM, Todorović DJ, Nikolić JD, Kovačević MS. Environmental radioactivity in southern Serbia at locations where depleted uranium was used. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014 Jun;65(2):189-97
24. Bjørklund G, Albert Christophersen O, Chirumbolo S, Selinus O, Aaseth J. Recent aspects of uranium toxicology in medical geology. *Environ Res*. 2017 Jul;156:526-533.
25. Asic A, Kurtovic-Kozaric A, Besic L, Mehinovic L, Hasic A, Kozaric M, Hukic M, Marjanovic D. Chemical toxicity and radioactivity of depleted uranium: The evidence from in vivo and in vitro studies. *Environ Res*. 2017 Jul;156:665-673
26. Miller AC, Rivas R, Tesoro L, Kovalenko G, Kovaric N, Pavlovic P, Brenner D. Radiation exposure from depleted uranium: The radiation bystander effect. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Sep 15;331:135-141.
27. Hosoi Y. Radiation carcinogenesis. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013 Nov;40(11):1446-50.
28. Oikawa M, Yoshiura K, Kondo H, Miura S, Nagayasu T, Nakashima M. Significance of genomic instability in breast cancer in atomic bomb survivors: analysis of microarray-comparative genomic hybridization. *Radiat Oncol*. 2011 Dec 7;6:168.203
29. Tondel M, Lindgren P, Hjalmarsson P, Hardell L, Persson B. Increased incidence of malignancies in Sweden after the Chernobyl accident--a promoting effect? *Am J Ind Med*. 2006 Mar;49(3):159-68.
30. Ilić M. : Etiologija malignih tumora. U Ilić M: Maligni tumori- odabrana poglavlja. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu (ed), Interprint , Kragujevac 2012. str 98-201
31. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):21-32
32. Grant EJ, Neriishi K, Cologne J, Eguchi H, Hayashi T, Geyer S, Izumi S, Nishi N, Land C, Stevens RG, Sharp GB, Nakachi K. Associations of ionizing radiation and breast cancer-related serum hormone and growth factor levels in cancer-free female A-bomb survivors. *Radiat Res*. 2011 Nov;176(5):678-87.
33. Faa A, Gerosa C, Fanni D, Floris G, Eyken PV, Lachowicz JI, Nurchi VM. Depleted Uranium and Human Health. *Curr Med Chem*. 2018;25(1):49-64.

Autor za korespondenciju:

Tomislav Jocić, +381 63525 969, e-mail: pibolnica.pat@gmail.com