

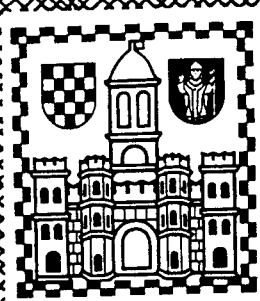
UDK 61 (05)=862=20

CODEN MEDAEB

ISSN 0352 - 602X

Med an 1991; 17(1-2) : 1—136, Split

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
JEDINICA ZA ZNANSTVENI RAD



# MEDICINSKI ANALI

Medicinski anali Godište 17 Broj 1-2 Str. 1-136 Split, 1991.

## SEZONSKE VARIJACIJE KARCINOMA DOJKE U ŽENA

ROBERT STOJAN,<sup>1</sup> GORDANA PEZELJ,<sup>2</sup> DRAGAN PRIMORAC,<sup>3</sup>

JEROLIM BAKOTIN<sup>4</sup>

Izvorni znanstveni članak

*Ključne riječi:* Karcinom dojke;  
Sezonska varijacija

Primljeno 14. veljače 1991.  
Prihvaćeno 20. kolovoza 1991.

### Sažetak

Etiologija karcinoma dojke u žena je još uvijek nepoznata. Stoga, učinilo nam se zanimljivim proučiti pojavu različitih patohistoloških tipova karcinoma, veličinu tumora, sklonost metastaziranju u regionalne limfne čvorove te promjene steroidnog receptorskog statusa u odnosu na određena godišnja razdoblja. Kao materijal korištene su biopsije tkiva dojke s Odjela za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Redijagnosticirana su 372 slučaja primarnog karcinoma dojke žena u razdoblju od 1982. do 1988. godine. Naši rezultati pokazuju da se značajno češće tijekom proljeća dijagnosticiraju tumori veći od 2 cm u promjeru. Na takvu raspodjelu vjerojatno utječu promjene u okolini koje donosi proljeće, a koje bi mijenjajući aktivnost endokrinog sustava mogle utjecati osobito na rad nadbubrežnih i spolnih žlijezda (razina estrogena i progesterona). Tumori manji od 2 cm u promjeru češće se dijagnosticiraju tijekom zime pa smatramo da u tu skupinu spadaju žene koje redovno obavljaju samopregled dojki.

### Uvod

Maligne neoplazme, koje su nedavno još bez dvoumljenja svrstavane u skupinu »masovnih neinfektivnih bolesti«, danas se mnogo obazrivije svrstavaju u skupinu tzv. »masovnih oboljenja s nejasnom etiologijom«. Tvrdnja da se svakim danom sve više zna o pravom karakteru i o etiologiji malignih neoplazmi sada dobiva pun sadržaj.<sup>1</sup>

Nepoznata etiologija tih oboljenja krije još mnoga iznenađenja, a karcinom dojke ni u kom slučaju nije izuzetak. Ovdje ne možemo govoriti o etiologiji, već o faktorima rizika. Između ostalih u literaturi se spominju kao egzogeni faktori rizika i različiti demografski faktori (hemisfera, klima, socijalni i gospodarski status, gojaznost i drugi).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Robert Stojan, patolog, Odjel za patologiju i citologiju, KBC Split

<sup>2</sup> Gordana Pezelj, liječnik na stažu

<sup>3</sup> Dragan Primorac, apsolvent Medicinskog fakulteta, Split

<sup>4</sup> Jerolim Bakotin, patolog, profesor Medicinskog fakulteta, šef Odjela za patologiju i citologiju, KBC Split

Hartveitove studije ukazuju na sezonske varijacije karcinoma dojke u žena.<sup>2</sup> S obzirom da je o tome malo objavljenih radova u dostupnoj literaturi, učinilo nam se interesantnim podrobnije istražiti to područje.

Kalendarsku godinu podijelili smo u četiri sezonska razdoblja: prosinac-veljača, ožujak-svibanj, lipanj-kolovoz, ruj-an-studen. Njih smo stavili u korelaciju sa četiri sljedeća parametra: patohistološki tip karcinoma, veličina karcinoma, sklonost metastaziranju u regionalne limfne čvorove i receptorski status.

## Materijal i metode

Materijal su biopsije tkiva dojke s Odjela za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Redijagnosticirana su 372 slučaja primarnog karcinoma dojke u žena u razdoblju od 1982. do 1988. godine. Preparati su bojani standardnom metodom hemalaun-eozin i pregledani na foto-mikroskopu marke »Opton«.

Za određivanje razine steroidnih receptora korištene su rutinske metode i nalazi Zavoda za patološku fiziologiju Kliničkog bolničkog centra »Rebro« u Zagrebu.

Za statističku analizu korišten je  $\chi^2$  test radi utvrđivanja statistički značajne povezanosti između razdoblja dijagnosticiranja karcinoma dojke i navedenih parametara.

## Rezultati

Radi usporedbe s rezultatima u literaturi, ovdje iznosimo pregled rezultata naših istraživanja karcinoma dojke bez osvrta na sezonske varijacije (tablice 1-4).

Tablica 1. Invazivni karcinomi dojke prema patohistološkoj dijagnozi  
Table 1. Invasive breast cancer according to patohistological type

Patohistološki tip Pathohistological type	Broj Number	Postotak Percentage
Duktalni Ductal	327	88,6
Lobularni Lobular	15	4,1
Tubularni Tubular	2	0,5
Medularni Medullar	5	1,4
Koloidni Colloidal	6	1,6
Papilarni Papillar	9	2,4
Paget Paget	5	1,4
Ukupno Total	369	100,0

Tablica 2. Invazivni karcinomi dojke prema veličini tumora

Table 2. Invasive breast cancer according to tumor size

Veličina tumora Tumor size	Broj Number	Postotak Percentage
< 2 cm	176	47,7
> 2 cm	193	52,3
Ukupno Total	369	100,0

Tablica 3. Invazivni karcinomi dojke prema sklonosti metastaziranju u regionalne limfne čvorove

Table 3. Invasive breast cancer according to tendency for metastasing into regional lymphonodes

Metastaziranje Metastasing	Broj Number	Postotak Percentage
Bez metastaza Without metastases	182	49,3
1-3 metastaze 1-3 metastases	110	29,8
> 3 metastaze > 3 metastases	77	20,9
Ukupno Total	369	100,0

Tablica 4. Receptorski status tumorskog tkiva

Table 4. Phenotype of steroid receptors

Receptorski status Receptor's status	Broj Number	Postotak Percentage
E-P-	90	24,4
E+P-	68	18,4
E-P+	35	9,5
E+P+	176	47,7
Ukupno Total	369	100,0

Legenda:

Legend:

E- = Estrogen-negativan  
Estrogen-negativeE+ = Estrogen-pozitivan  
Estrogen-positiveP- = Progesteron-negativan  
Progesteron-negativeP+ = Progesteron-pozitivan  
Progesteron-positive

Od 372 slučaja karcinoma dojke, bilo je 369 invazivnih. Tablica 1. pokazuje frekvenciju dijagnosticiranja invazivnih karcinoma po pojedinim patohistološkim tipovima, a preostala tri slučaja su dijagnosticirana kao »in situ« oblici. Budući da se radi o malom broju, slučajeve »in situ« nismo uzeli u statističku obradu.

Od 369 slučajeva invazivnog karcinoma dojke, 91 (24,7 posto) je dijagnosticiran tijekom razdoblja prosinac-veljača, 114 (30,9 posto) tijekom razdoblja ožujak-svibanj, 81 (21,9 posto) tijekom razdoblja lipanj-kolovoz, a 83 (22,5 posto) tijekom razdoblja rujan-studeni.

Od 114 tumora dijagnosticiranih tijekom sezone ožujak-svibanj, čak 92,1 posto bili su duktalni invazivni karcinomi. Ti isti karcinomi češće su dijagnosticirani i tijekom ostalih sezonskih razdoblja, ali u nešto nižem postotku, što pokazuje tablica 5.

*Tablica 5.* Sezonske varijacije patohistološkog tipa tumora. U zagradama postotak

*Table 5.* Seasonal variations in pathohistological type of tumor. Percentage in brackets

Razdoblje Period	Broj Number	Patohistološki tip Pathohistological type						
		Duktalni invazivni Ductal invasive	Lobularni Lobular	Tubularni Tubular	Medularni Medullar	Koloidni Colloidal	Papilarni Papillar	Paget Paget
Prosinac-veljača December-February	91	81 (89,0)	3 (3,2)	1 (1,1)	3 (3,2)	-	1 (1,1)	2 (2,4)
Ožujak-svibanj March-May	114	105 (92,1)	3 (2,6)	-	-	2 (1,8)	3 (2,6)	1 (0,9)
Lipanj-kolovoz June-August	81	72 (88,9)	2 (2,5)	-	1 (1,2)	3 (3,7)	2 (2,5)	1 (1,2)
Rujan-studeni September-November	83	69 (83,1)	7 (8,4)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,7)	1 (1,2)

$$x^2 = 9,1617$$

$$p > 0,05$$

Iz tablice 5. uočava se da ne postoji statistički značajna povezanost između razdoblja postavljanja dijagnoze i patohistološkog tipa karcinoma ( $x^2 = 9,1617$ ,  $p > 0,05$ ).

Sljedeći faktor koji smo promatrali je veličina tumora u odnosu na sezonu, a podaci su prikazani na tablici 6.

Tablica 6. Sezonske varijacije veličine tumora. U zagradama postotak  
 Table 6. Seasonal variations in tumor size. Percentage in brackets

Razdoblje Period	Broj Number	Veličina tumora Tumor size	
		< 2 cm	> 2 cm
Prosinac-veljača December-February	91	45 (49,5)	46 (50,5)
Ožujak-svibanj March-May	114	42 (36,8)	72 (63,2)
Lipanj-kolovoz June-August	81	39 (48,2)	42 (51,8)
Rujan-studeni September-November	83	50 (60,2)	33 (39,8)
		$x^2 = 10,235$	$p < 0,05$

Tumori veći od 2 cm signifikantno češće se dijagnosticiraju tijekom proljeća nego tijekom zime i ljeta. S druge strane, tumori manji od 2 cm češće se dijagnosticiraju u hladnijem razdoblju godine. Iz tablice 6. uočava se da postoji statistički značajna povezanost između sezone u kojoj je postavljena dijagnoza i veličine tumora.

Na tablici 7. prikazane su sezonske varijacije sklonosti metastaziranju tumora u regionalne limfne čvorove.

Tablica 7. Sezonske varijacije sklonosti metastaziranju tumora u regionalne limfne čvorove. U zagradama postotak  
 Table 7. Seasonal variations in tendency for tumor metastasing into regional lymphonodes. Percentage in brackets

Razdoblje Period	Broj Number	Bez metastaza	1-3 metastaze	> 3 metastaze
		Without metastases	1-3 metastases	> 3 metastases
Prosinac-veljača December-February	91	46 (50,5)	25 (27,5)	20 (22,0)
Ožujak-svibanj March-May	114	47 (41,2)	38 (33,3)	29 (25,5)
Lipanj-kolovoz June-August	81	41 (50,6)	29 (35,8)	11 (13,6)
Rujan-studeni September-November	83	48 (57,8)	18 (21,7)	17 (20,5)
		$x^2 = 11,923$	$p > 0,05$	

Iz tablice 7. vidljivo je da se u proljeće nešto češće dijagnosticiraju karcinomi dojke sa tri i više metastaza u regionalne limfne čvorove. Karcinomi bez metastaza u regionalne limfne čvorove češće se dijagnosticiraju u drugoj polovini godine, ali ta razlika nije statistički značajna ( $x^2 = 11,923$ ;  $p > 0,05$ ).

Posljednji parametar koji smo promatrali jesu promjene steroidnog receptorskog statusa invazivnih karcinoma u pojedinim sezonama. Tijekom cijele godine najmanji postotak dijagnosticiranih tumora otpada na one s negativnim estrogenskim i pozitivnim progesteronskim receptorima. Pa ipak, možemo reći da se oni nešto češće dijagnosticiraju tijekom sezone ožujak-svibanj. U ljetnim mjesecima nešto su učestalije dijagnosticirani tumori s pozitivnim estrogenskim i progesteronskim receptorima (tablica 8).

*Tablica 8.* Sezonske varijacije steroidnog receptorskog statusa tumora. U zagradama postotak. Kratice kao u tablici 4.

*Table 8.* Seasonal variations in phenotype of steroid receptors. Percentage in brackets. Abbreviations as in table 4.

Razdoblje Period	Broj Number	E-P-	E+P-	E-P+	E+P+
Prosinac-veljača December-February	91	20 (22,0)	18 (19,8)	9 ( 9,9)	44 (48,3)
Ožujak-svibanj March-May	114	28 (24,6)	24 (21,0)	12 (10,5)	50 (43,9)
Lipanj-kolovoz June-August	81	20 (24,7)	11 (13,6)	8 ( 9,8)	42 (51,9)
Rujan-studen September-November	83	22 (26,5)	15 (18,1)	6 ( 7,2)	40 (48,2)

$$\chi^2 = 21,2937$$

$$p > 0,05$$

Iz tablice 8. vidi se da ne postoji statistički značajna razlika u pojavi tumora s određenim receptorskim statusom u određenom razdoblju godine.

## Rasprava

Promatrajući učestalost dijagnosticiranja pojedinih patohistoloških tipova karcinoma dojke u žena, vidimo kroz prikaz naših rezultata da je najčešće dijagnosticiran duktalni invazivni karcinom (88,6 posto), a znatno rjeđe ostali patohistološki oblici invazivnih karcinoma dojke. Neinvazivni tipovi karcinoma dojke dijagnosticirani su u svega 0,8 posto slučajeva. Bekavac u svom radu iznosi podatke koji se poklapaju s našim rezultatima.<sup>3</sup> Slične podatke iznijeli su Ignjatović i suradnici na XVII. kongresu kirurga Jugoslavije održanom u Sarajevu 1988. godine.<sup>4</sup>

Promatrajući razdoblje dijagnosticiranja pojedinih patohistoloških tipova karcinoma došli smo do zaključka da se duktalni invazivni karcinomi najčešće dijagnosticiraju u razdoblju ožujak-svibanj (92,1 posto), dok u drugoj polovini godine njihov broj značajno opada. Nasuprot tome, broj ostalih oblika karcinoma dojke raste kako idemo prema kraju godine.

Hartveit i suradnici našli su da su karcinomi dojke dijagnosticirani u drugoj polovini godine po dimenzijama veći nego oni dijagnosticirani u proljeće i ljeto.<sup>5</sup> Naši podaci kao i podaci objavljeni u radu Ownbyja i suradnika ne

podudaraju se s tvrdnjom Hartveita i suradnika.<sup>6</sup> Naime, mi smo primijetili da se tumori veći od 2 cm u promjeru signifikantno češće dijagnosticiraju tijekom proljeća, u razdoblju ožujak-svibanj. Tumori manji od 2 cm u promjeru češće se dijagnosticiraju tijekom zime. Možda na takvu raspodjelu utječu vremenske promjene koje proljeće nosi sa sobom, zatim svjetlija i laganija odjeća koja povećava osjetljivost tijela žene. Tome možemo pridružiti i žene koje ne izvode samopregled dojki, pa u ljetnom razdoblju lakše uoče veće promjene na tijelu.

S navedenim razmišljanjima mogli bismo povezati i podatke koje smo dobili promatranjem sljedećeg parametra, a to je sklonost metastaziranju u regionalne limfne čvorove. Naime, nešto češće su u proljeće dijagnosticirani karcinomi dojke s tri i više metastaza. Karcinomi bez metastaza u regionalne limfne čvorove češće se dijagnosticiraju u drugoj polovini godine (rujan-studeni).

Posebno zanimljive podatke dobili smo uzimajući u obzir četvrti parametar, promjenu steroidnog receptorskog statusa karcinoma dojke. Naime, naši rezultati pokazuju porast estrogen-pozitivnih progesteron-pozitivnih (E+P+) tumora u sredini godine, a osobito u ljeto (razdoblje lipanj-kolovoz). Naši rezultati slažu se s istraživanjem Masona i suradnika<sup>7</sup>. Međutim u svom radu Hartveit i suradnici navode porast frekvencije dijagnosticiranja E+P+ tumora u proljeće u mladih žena.<sup>5</sup> U svakom slučaju svi se slažu da se E+P+ tumori češće dijagnosticiraju tijekom toplijeg dijela godine.

Danas je poznato da je karcinom dojke prototip hormonski ovisnog tumora koji u samo 30 posto bolesnica pokazuje posebnu ovisnost o estrogenima. Međutim, da bi se primijenilo adekvatno liječenje, potrebno je u tumorima dojke dokazati postojanje i estrogenih i progesteronskih receptora. Progesteronske receptore određujemo zato jer oni pokazuju funkciju cjelokupnog receptorskog sustava, a estradiol inducira sintezu progesteronskog receptora.<sup>8</sup> Isti autori govore i o utjecaju promjena koje nastaju u toplijem dijelu godine na neuroendokrinu funkciju.<sup>8</sup> Postavlja se pitanje da li bismo tom tvrdnjom mogli djelomično objasniti činjenicu da se E+P+ tumori češće dijagnosticiraju u proljeće i ljeto.

S obzirom na to da se zna kako sezonske i dnevne promjene svjetla utječu na aktivnost endokrinih žlijezda, osobito na nadbubrežne i spolne žlijezde, ostavljamo otvoreno pitanje da li na taj način sezonski utjecaji mogu mijenjati receptorski status tumorskog tkiva.<sup>8</sup>

## Zaključci

1. Duktalni invazivni karcinomi najčešće se dijagnosticiraju tijekom razdoblja ožujak-svibanj.
2. Tumori veći od 2 cm u promjeru signifikantno češće bivaju dijagnosticirani tijekom proljeća (ožujak-svibanj).
3. U isto doba godine (ožujak-svibanj) češće se dijagnosticiraju tumori sa tri i više metastaza u regionalne limfne čvorove.
4. E+P+ tumori se najčešće dijagnosticiraju tijekom ljeta, pa se postavlja pitanje utjecaja sezonskih promjena na receptorski status tumorskog tkiva.



## Literatura

1. Zrilić V. Opšta i specijalna epidemiologija malignih neoplazmi s posebnim osvrtom na najučestalije lokacije. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1978:253.
2. Hartveit F. Do infiltrative and anaplastic growth patterns alternate with season in human breast cancer? *Invasion Metastasis* 1984; 4:156-9.
3. Bekavac D. Vrijednosti rane detekcije karcinoma dojke kod žena. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1986. 41 str. Diplomski rad.
4. Ignjatović D, Petrović M, Kronja G, Drinković N. Hirurško lečenje malignih tumora dojke. *Acta chirurgica Jugoslavica* 1989; 26:277-81.
5. Hartveit F, Thorensen S, Tangen M, Halvorsen J. Variation in histology and estrogen receptor content in breast carcinoma related to tumor size and time of presentation. *Clin oncol* 1983; 9:233-8.
6. Ownby EH, Frederick J, Mortensen FR, Ownby RD, Russo J. and the Breast Cancer Prognostic Study Associates: Seasonal variation in tumor size at diagnosis and immunologic responses in human breast cancer. *Invasion Metastasis* 1986; 6:246-56.
7. Mason B, Holdaway I, Mullins P, Kay R, Skinner S. Seasonal variation in breast cancer detection: correlation with tumor progesterone receptor status. *Br ca res treat* 1985; 5:171-6.
8. Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, ur. *Patofiziologija*. Zagreb: Jumena, 1988; 337-8.

## SEASONAL VARIATIONS IN WOMEN'S BREAST CARCINOMA

ROBERT STOJAN, GORDANA PEZELJ, DRAGAN PRIMORAC,  
JEROLIM BAKOTIN

Original scientific paper

*Key words:* Breast carcinoma;  
Seasonal variation

### Summary

The etiology of women's breast carcinoma is still unknown so it seemed to us very interesting to research the phenomenon of different pathohistological types of cancer, the size of tumor, regional lymphnode metastases, variations in estrogen and progesterone receptor content in correlation with the season of presentation. Our material were the biopsies of breast tissue from the Department of Pathology and Cytology of the Clinical Hospital Centre in Split. 372 cases of primary women's breast carcinoma have been diagnosed within a period of 6 years (1982-1988). Our results show that tumors of more than 2 cm in diameter are very often diagnosed during spring time. According to our opinion this distribution is probably influenced by the mutations of environment during spring time, which change the activity of the endocrine system, especially adrenal and sex glands (levels of estrogen and progesterone). Tumors smaller than 2 cm in diameter are very often diagnosed during winter; and this group of patients probably consists of women who regularly perform breast self-examination.