

Ion Mereuță  
Ștefan Gațcan

# Mastopatiile difuze



Chișinău, 2012

**USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova  
Catedra Hematologie și Oncologie**

**Ion MEREUȚĂ  
Ștefan GAȚCAN**

---

**MASTOPATIILE  
DIFUZE**

---

Chișinău – 2012

CZU: 618.19

M 59

*Autori:*

**Mereuță Ion**, medic și jurist, d.h.m., profesor universitar, Director al Clinicii Oncologie Generală, Catedra Oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP IOM, Academician al AN din Rusia și AȘI România

**Gățcan Ștefan**, d.i.m., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Director CM „EXTRAMED”

*Recenzenți:*

**Pihut Petru**, d.h.m., prof. cercetător IMSP IOM, Laboratorul Mamologie

**Ciobanu Victor**, d.i.m., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie

**Putîrschi Leonid**, prof. univ., Director al Clinicii Mamologie ICSO, Minsk, Belarusi

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

Mereuta, Ion

Mastopatiile difuze / Ion Mereuta, Ștefan Gățcan. – Ch. : Print-Caro, 2012. – 151 p.

Bibliogr.: p. 138-145 (92 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-56-038-2.

618.19

ISBN 978-9975-56-038-2.

© Ion MEREUȚĂ, Ștefan GAȚCAN

# CUPRINS

---

PREFAȚĂ.....	5
<b>Capitolul 1. Aspecte anatomice și fiziologice ale glandei mamare .....</b>	<b>7</b>
1.1. Dezvoltarea și aspectele anatomice ale glandei mamare .....	7
1.2. Hormonodependența dezvoltării glandei mamare .....	28
1.3. Procese dishormonale ale sînului .....	61
<b>Capitolul 2. Diagnosticul mastopatiilor, metode de examinare și material .....</b>	<b>80</b>
2.1. Examenul clinic și autoexaminarea sînilor .....	80
2.2. Examenele paraclinice .....	92
2.3. Metode de tratament .....	127
<b>Capitolul 3. Tratamentul mastopatiilor și rezultatele proprii .....</b>	<b>131</b>
Bibliografie .....	138

## **LISTA ABREVIERILOR**

GM – glanda mamară  
HDGM – stadiile dishormonale ale glandelor mamare  
FA – fibroadenom  
CGM – cancerul glandei mamare  
MFC – maladia fibrochistică  
RE – receptori de estrogeni  
RP – receptori de progesteron  
FSH – hormonul folicului stimulator  
GL – ganglionii limfatici  
GH – hormoni hipofizari  
GABA – acid gama aminobutiric  
DKP – dicetopiperazin histidic prolina  
GAP – gonodotropin-releasing-hormone peptid  
PRF – prolactin releasing factor  
TRH – thyrotropin releasing hormone  
VIP – vasoactiv intestinal peptid  
T1, T3, T4 – hormonii glandei tiroide  
PRL – receptorii hormonilor lactogeni  
TGF, TGF-alfa, EGF, bFGF – factori de creștere  
MDGI – inhibitori de creștere mamară  
IGFI/II – factori de creștere de tip insulimic  
EGF – factor de creștere epidermic  
IgC, IgE, IgM – imunoglobuline  
PMB – patologia mamară benignă  
TR – FiA - enterolactone

# PREFAȚĂ

Glanda mamară este o parte componentă a sistemului reproductiv. Țesutul mamar este o țintă pentru hormonii din organismul feminin. În așa fel, sînul este cel mai neliniștit organ din corpul femeii din punct de vedere oncologic, al proliferărilor țesutului glandular și a altor țesuturi.

În procesul ciclului menstrual are loc o evoluție proliferativă. Experții OMS au stabilit prin termenul *mastopatie* – displazia glandelor mamare, maladia fibrochistică, un spectru larg de patologii care decurg cu proliferări și regresii ale țesuturilor mamare cu o corelare normală a componentelor epitelial și conjunctiv. Termenul mastopatie este un termen integral, care nu în întregime descrie etiopatogeneza proceselor ce se petrec în țesutul glandei mamare. Cercetătorii școlii rusești folosesc paralel cu termenul mastopatie, termenul fibroadenomatoză. Acest termen include în sine procesele etiopatogenetice ce au loc în țesutul glandular al sînului – fibroza, adenoza, scleroză pe fondalul de dereglări hormonale.

Pentru prima dată maladia fibrochistică a glandelor mamare a fost descrisă de Cooper, în 1829, pe baza a 12 cazuri, clasificîndu-le în: chisturi displastice, echinococite, papilare, „mastita intracavitară”. În 1840, R. Brodi a denumit această maladie „tumoare chistică-seroasă a glandelor mamare”. În anul 1883, R. Reclus a descris clinica și schimbările patomorfologice ale mastopatiei. O perioadă îndelungată mastopatia în literatură se întîlnește sub denumirea de maladia Reclus. În anul 1882, Schimmelbusch a propus termenul „adenom chistes”, iar Bloodgood a clasificat maladia în 3 forme – adenomatoasă, ectatică și adenochistică, subliniind că ultima este precancer.

Actualmente, este cunoscut că procesele în glandele mamare pot fi – neproliferative – chisturi, modificări papilare și apocrine, calcificate epiteliale, hiperplazii minime și chiar fibroadenomul. În aceste cazuri riscul dezvoltării carcinomului este minimal, procese proliferative fără atipie – papiloame intraductale, adenoză, scleroză și hiperplazii atipice – lobulare și ductale.

Până în prezent o terminologie comună a mastopatiilor și chiar a utilizării termenilor ce determină aceste procese nu există.

În literatura de specialitate se folosesc diferiți termeni – mastopatia, maladia fibro-chistică, fibroadenomatoza, hiperplazia dishormonală a glandelor mamare etc.

În practica medicală se folosesc mai multe clasificări, inclusiv morfologice sau radiologice. Este cunoscută clasificarea Rojcov, 1983:

1. Forma fibro-chistică difuză

- mastopatie difuză cu preponderență chistică
- mastopatie difuză cu preponderență fibroasă
- mastopatie difuză cu preponderență glandulară
- mastopatii mixte
- adenoză sclerozantă

2. Forma nodulară a mastopatiilor fibro-chistice

Clinicienii atrag o atenție deosebită mastopatiilor, pentru că este o maladie cu o incidență crescută la femeile în perioada fertilă și pentru profilaxia cancerului mamar. Dimorschi L. (1980), Pihut P. (1993) au demonstrat că formele nodule ale mastopatiilor fără proliferare induc un risc de dezvoltare a carcinomului egal cu 5, iar cele cu procese proliferative cu 30. Vigilența medicilor este argumentată și de pozițiile lui Cahaldin, care sublinia că carcinomul mamar se poate dezvolta din orice tumoare benignă, și că procesele benigne pot fi o fază a procesului tumoral malign, lucru confirmat și de Sabad.

Într-adevăr, procesele care au loc în glanda mamară sunt consecințe, cauza fiind – dereglările hormonale. În fiecare caz trebuie evidențiată veriga principală a etiopatogenezei. În această lucrare am încercat să aducem și o clasificare a etiopatogenetică a mastopatiilor.

*Autorii*

# Capitolul 1.

## Aspecte anatomice și fiziologice ale glandelor mamare

### 1.1. Dezvoltarea și aspecte anatomice ale glandei mamare

Glanda mamară este un organ foarte adecvat studiului acestui subiect. Cu toate că creșterea celulară se asociază stadiilor precoce ale dezvoltării embrionului, fătului, nou-născutului, țesuturile glandei mamare diferă de majoritatea țesuturilor și organelor, creșterea lor survine la maturitate când glanda își exercită funcția fiziologică – lactația).

Dezvoltarea glandelor mamare începe în cursul vieții embrionare. Mugurii mamari derivă din ectoderm și constituie o rețea de canale puțin dezvoltate. Pînă la pubertate se dezvoltă în același ritm cu alte organe, fără un control hormonal particular.

La pubertate, sub influența steroizilor ovarieni, corticoizilor, PRL și GH, rețeaua de canale se ramifică și la extremitățile lor apar muguri formați din celule epiteliale.

Celulele epiteliale secretorii sunt localizate la extremitatea canalelor și sunt organizate în alveole. Ele apar numai în cursul sarcinii. Această arhitectură permite celulelor secretorii, dispuse pe un singur strat, să fie foarte eficiente în a prelua din circulație elementele precursorare laptelui, a le transforma și a deversa secreția lactată în lumenul alveolei.

Laptele este stocat în alveole și canalele galactofore și ejectat sub influența presiunii create de celulele mio-epiteliale ce înconjoară alveola. La sfîrșitul sarcinii alveolele sunt formate aproape în totalitate.

După încetarea lactației, țesutul epitelial secretor dispare. Persistă o rețea de canale asemănătoare celor ce precedau prima sarcină. Sînul își



reia forma și dimensiunile anterioare, în repaus, glanda este formată din țesut adipos și conjunctiv.

Dezvoltarea glandei mamare se desfășoară în diferite perioade.

În *perioada embrio-fetală* primul semn al dezvoltării glandei mamare este îngroșarea liniara a ectodermului pe linia mamară. Acest mugur apare în intervalul săptămînilor 4-6. Linia mamară se întinde de la rădăcina membrului superior la cea a membrului inferior. Ea regresează rapid, proces ce exceptează zona toracică.

La nivelul toracelui bandeleta se dezvoltă în direcția formării crestei mamare. Regresia incompletă a celorlalte segmente sau dispersia bandeletei galactice primitive vor conduce la constituirea țesuturilor mamare accesorii.

În săptămînilor 7-8 se produce o îngroșare a schiței mamare urmată de o invaginare în mezenchimul peretelui toracic și de o creștere tridimensională. Invazia mezenchimului continuă în intervalul 10-14 săptămîni.

Între săptămînilor 12 și 16, celulele mezenchimale se diferențiază în celule musculare mamelonare și areolare. La 16 săptămîni, se dezvoltă muguri epiteliali ce se ramifică pentru a forma 15-25 cordoane epiteliale (stadiul ramificațiilor) care reprezintă viitoarele alveole secretoare.

Schița mamară secundară presupune dezvoltarea altor elemente: glande sebacee, foliculi piloși și, în special, glande sudoripare. Filogenetic, se consideră că parenchimul sînului se dezvoltă pornind de la țesutul glandular sudoripar. Concomitent se dezvoltă glande apocrine speciale care vor forma tuberculii Montgomery. Dezvoltarea elementelor descrise este independentă de influențe hormonale.

În intervalul săptămînilor 20-32, hormonii steroizi placentari, pătrunși în circulația fetală, induc un proces de canalizare a ramificațiilor de țesut epitelial (stadiul de canalizare), în apropierea termenului sunt formate 15-25 canale mamare.

Între săptămînilor 32-40 se realizează diferențierea parenchimului cu dezvoltarea structurilor lobulo-alveolare (stadiul de vezicule terminale). Țesutul mamar înregistrează o creștere în volum, complexul areolo-mamelonar este dezvoltat și pigmentat, glanda mamară are capacități secretorii.

La naștere, structurile mamare sunt rudimentare. După o ușoară activitate secretorie, secreție de colostru în zilele 4-7, glanda mamară

intră într-o perioadă „de liniște” în care creșterea este izometrică. Canalele cresc proporțional cu restul corpului. Nu există diferențe histologice și funcționale între cele două sexe.

Această perioadă de stagnare este controlată printr-un mecanism de feed-back negativ predominant la nivelul axei hipotalamo-hipofizo-ovariene.

Debutul dezvoltării pubertare se face sub influența hormonilor hipotalamici gonadotropin-releasing deversați în sistemul venos portal hipotalamo-hipofizar. Mecanismul inițial, responsabil de inițierea pubertății, este insuficient cunoscut. La debutul acestei perioade, sensibilitatea hipotalamusului la acțiunea steroizilor gonadali ( $E_2$ ) diminuează, antrenând o creștere a secreției gonadotrofinelor hipofizare.

Sub influența FSH foliculii ovarieni, în dezvoltare, secretă estrogeni, hormoni care induc creșterea și maturarea glandelor mamare și a tractului reproductiv.

În primele etape ale perioadei pubertare, secreția estrogenică este dominantă față de cea progesteronică. Efectul estrogenic fiziologic este de stimulare a creșterii ductale longitudinale a epiteliului. Ramificațiile canaliculare terminale se dezvoltă în formațiuni din care vor deriva lobulii. Sub aceeași influență estrogenică, țesutul conjunctiv periductal crește în volum și elasticitate. Vascularizația și depunerea de țesut adipos se accentuează.

Dezvoltarea sînilor la pubertate, *telarcha*, este, în mod particular legată de secreția crescîndă a  $E_1$ . La aceasta se adaugă efectele PRL și IGF-I. Rolul secreției progesteronice nu este clarificat, împreună E și P, produc dezvoltarea completă, canaliculară, lobulară, alveolară, a țesuturilor mamare. Această dezvoltare prezintă variabile individuale, în funcție de vîrstă, dezvoltarea sînilor, din copilărie pînă la maturitate, a fost încadrată, clinic, de către Tanner în 5 faze desfășurate pe o perioadă medie de 5 ani:

- I. - simplul relief mamelonar (prepubertate);
- II. - apariția mugurelui mamar, sînul și areola proiemină (9-10 ani);
- III. - accentuarea fazei precedente fără a exista contururi distincte (11-12 ani);
- IV. - areola și mamelonul devin elemente distincte (13 ani);
- V. - sînul are aspect hemisferic, adult; areola se confundă cu suprafața sînului, mamelonul este reliefat (15-16 ani).

Stadiul I precede, în general, cu 6 luni apariția pilozității pubiene și cu 2 ani menarha.

La debutul pubertății, glanda mamară rudimentară începe să prezinte activitate celulară ce interesează ambele componente, glandulară și mezenchimală. În lungul canalelor se formează muguri epiteliali solizi ce se vor canaliza. Stadiile II-III-IV se caracterizează prin modificări histologice canaliculare. Micile canale sunt grupate, înconjurate de țesut conjunctiv lax, celular, viitorii lobuli.

Fenomenul histologic majoritar este, însă, deținut de expansiunea mezenchimului, această componentă fiind complet dezvoltată la sfârșitul pubertății. Proliferarea și diferențierea componentei glandulare vor atinge dezvoltarea completă în timpul celui de al doilea trimestru al primei sarcini. Sînul peripubertar este lipsit de lobuli atît timp cît ciclurile menstruale sunt anovulatorii.

În timpul ciclurilor ovulatorii, sînul este supus modificărilor induse de secrețiile hormonale. Rolul hormonilor steroizi este probat. El este dublat de acțiunile factorilor de creștere.

Alveolele secretorii apar numai în timpul sarcinii, perioadă în care ramificarea canalelor este marcată, terminațiile lor dezvoltîndu-se pe măsură ce activitatea secretorie crește. Aceste procese sunt legate de secrețiile placentare de E și P și sunt evidente în special în ultima parte a evoluției sarcinii.

Țesutul adipos și vascularizația se dezvoltă în aceeași manieră. Secreția din ultima perioadă a gestației și primele zile după naștere este diferită de cea lactată și poartă denumirea de colostru. Această secreție conține globule adipoase și corpusculi de colostru a căror natură este interpretată diferit (celule ale alveolelor primitive degenerate grăsoase sau macrofage care au înglobat particule lipidice).

Secreția lactată se instalează la cîteva zile de la naștere datorită reducerii titrurilor circulante de E și P. Alveolele sunt destinate de secreția lactată. Inițial, există un singur strat de celule columnare, granulare și mio-epiteliocite stelate în raport cu membrana bazală. Se acumulează particule de lipide. Secreția este apocrină.

Celulele alveolare sunt variabile ca formă și conținut în funcție de rolul lor în ciclul secretor mamar. În repaus, sunt cuboidale iar în timpul lactației, columnare. Pe măsură ce sunt destinate de conținutul lactat

redevin cuboidale dar mai voluminoase datorită vacuolelor secretorii apicale (fig. 1).

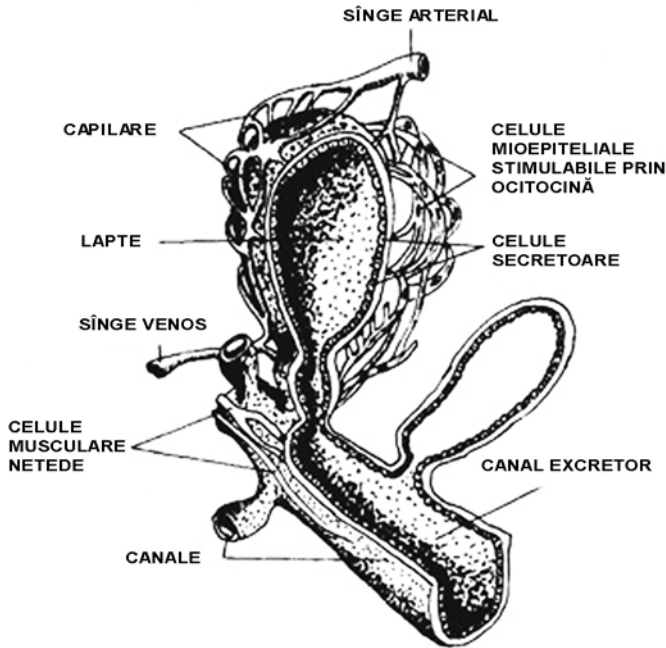


Fig. 1. Structura unei alveole mamare (după L.M. Houdebine)

În timpul elaborării secreției lactate citoplasma este bazofilă și conține numeroase organite: reticul endoplasmic granular, mitocondrii, lizozomi și ribozomi liberi, complex Golgi și vacuole secretorii voluminoase (conținut proteic sau lipidic).

Vacuolele lipidice se grupează în zona apicală și formează „vacuole de lapte”. Ele sunt expulzate împreună cu mici porțiuni de membrană sau/și citoplasmă într-o modalitate ce poate fi considerată apocrină.

Între celulele alveolare există joncțiuni strânse, comunicante și desmozomi.

*Dezvoltarea din leuție* se caracterizează printr-o creștere rapidă a volumului celular și numărului organitelor celulare. După primele două zile (de la naștere) celulele devin cilindrice, înalte, posedând reticul endoplasmic granular abundent, aparat Golgi dezvoltat și numeroși

microvili la nivelul suprafețelor apicale. Alveolele sunt destinate de conținutul lactat. Fluxul sanguin mamar se amplifică, modificare aflată în relație directă cu intensitatea secreției lactate.

Involuția mamară se produce destul de brusc la femeile care nu alăptează, în situațiile în care alăptarea se desfășoară normal, involuția este gradată. Explicația este parțial legată de secreția PRL. La aceasta se adaugă factori locali și mecanici.

Celulele alveolare își încetează activitatea secretorie, proces urmat de modificări ale organitelor și de activitate autofagică lizozomală. Se produce o angorjare, o jenă a fluxului sanguin și stimulare a proceselor necrotice și autofage.

Reducerea elementelor glandulare este urmată de proliferări ale țesutului conjunctiv și depuneri de material adipos, procese ce se desfășoară într-o perioadă de cca 3 luni.

După lactație, sânul revine la volumul anterior cu toate că țesutul glandular nu regresează complet și se instalează o oarecare scădere la stimulii hormonal. Aceasta ar putea fi o explicație a scăderii riscului cancerului de sân la multipare și la femeile care nasc primul copil la o vârstă tânără. În perioada perimenopauzală, glanda mamară intră într-o involuție gradată legată de alterarea funcției ovariene. Lobulii dispar progresiv și sunt înlocuiți prin țesut conjunctiv și adipos. Țesutul conjunctiv devine mai puțin celular și mai mult hialin. Pot persista structuri canaliculare și lobulare care prezintă conținut seros.

Aceste procese pot fi, într-o măsură, inversul modificărilor observate la sfârșitul pubertății odată cu instalarea ciclurilor menstruale ovulatorii. Modificările perimenopauzale pot fi evitate printr-o terapie hormonală substitutivă.

#### *Anomalii de dezvoltare ale glandei mamare și variante clinice*

*Amastia* este absența congenitală, uni sau bilaterală, a sînului. Se înregistrează foarte rar. Poate exista o tendință familială. Asocierea cu alte anomalii, ca expresie a unor defecte generalizate ce interesează țesutul ectodermic, hipoplazia mușchilor pectorali, deformarea cutiei toracice și hipoplazia glandei mamare este cunoscută sub denumirea de sindrom Poland.

*Amazia* se întâlnește mai frecvent decât amastia și constă în absența țesutului mamar, mamelonul fiind prezent. Mai comună este hipoplazia țesutului glandular.

*Atelia* constă în absența mamelonului, țesutul mamar avînd dezvoltare aparent normală. Această anomalie este mai frecventă la nivelul glandelor mamare accesorii.

*Politelia* – existența a mai multe mameloane de-a lungul liniei lactatice.

*Polimastia (glande mamare accesorii)* se dezvoltă la nivelul bandetei galactice primitive, mai frecvent în regiunile axilară și toracică. Localizările inferioare toracelui (abdomen, regiune inguinală, coapsă) sunt excepționale. Cca 60% dintre glandele supranumerare sunt unilaterale. Pot suferi modificările caracteristice sarcinii și lactației.

Prezența mameloanelor accesorii este mai frecventă și poate fi observată inferior și intern sînilor normali. Este considerată cea mai frecventă dintre anomaliile mamare.

### ANATOMIA MACROSCOPICĂ ȘI MICROSCOPICĂ

Studiul sînului se caracterizează prin amploare și complexitate. Medicul trebuie să considere glanda mamară în totalitatea sa și să se situeze, în abordarea cunoașterii acestei structuri, pe o poziție umanistă pentru a putea înțelege implicațiile sale fiziologice și simbolice. Sînul este o lume în sine, o reflectare a vieții biologice și afective a femeii. Studiul său necesită utilizarea microscopiei, radiografiei, endocrinologiei, imunologiei, epidemiologiei. Înțelegerea sa face apel la istorie, psihologie, etnologie și la universul artistic [13].

Glanda mamară este o structură caracteristică mamiferelor (termenul „mamifer” derivă din cuvîntul latin „mamura”, sîn). Se impune precizarea că noțiunile „glandă mamară” și „sîn” nu sunt complet sinonime deși sunt frecvent folosite ca avînd același sens. Termenul „sîn” semnifică glanda mamară, țesuturile adiționale conjunctiv și adipos, mijloacele de fixare.

Glandele mamare sunt organe glandulare destinate secreției lactate. Asigurînd alimentația nou-născutului, glanda mamară este o veritabilă anexă a sistemului reproducerii. Sîni au și o semnificație plastică foarte importantă, de asemenea, prin erogenitatea regiunii, un rol în funcția sexuală (thelotism, modificări de volum, reacții vasculare superficiale).

Sînul are o importanță primordială pentru femeie fiind o structură ce se manifestă în contextul capacității de reproducere și care îi concretizează atributul sexual cel mai vizibil. Contribuie la precizarea identității sexuale a tinerei fete și la integrarea imaginii sale corporale de femeie. Joacă un

rol capital ca semn sexual și element relațional în raport cu partenerul, zonă și sursă de plăcere, subiect marcat de numeroase particularități.

Sînul este pentru femeie zonă de confluență a două realități puternic legate de existența sa afectivă și relațională: viața de amantă și viața de mamă. Simbol al mamei ce alăptează și al femeii animată de dorința sexuală, sînul exercită o atracție indiscutabilă asupra bărbatului. O primă explicație a acestei atracții a fost încercată prin psihanaliză [16].

Principalul interes al sugarului este legat de alimentație. Când el adoarme sătul, cu gura la sînul mamei, ne înfățișează o expresie de fericită satisfacție, pe care, mai târziu, o vom regăsi în urma satisfacției sexuale. Sugarul este totdeauna dispus să reînceapă ingestia, aceasta producându-i plăcerea. Actul ce constă în suptul la sînul matern devine punctul de plecare al întregii activități sexuale, idealul niciodată atins al oricărei satisfacții sexuale ulterioare, ideal la care aspiră imaginația în momentele de mare trebuință și de privațiune. Sînul matern reprezintă primul obiect al instinctului sexual, erotic din rațiuni infantile [40].

Epidermul regiunii mamare este o zonă erogenă. Atingerea sa este suficientă pentru a putea provoca o senzație de plăcere, în același timp o zonă deosebit de eficientă spre a trezi excitația sexuală.

#### *Localizare*

Glandele mamare la femeile adulte sunt situate în zona antero-superioară a toracelui, de fiecare parte a sternului, anterior mușchilor pectorali, un spațiu cuprins între coastele a II-a și a VI-a sau a III-a și a VII-a. Limita laterală se află în apropierea liniei medio-axilare. Superior și lateral, țesutul mamar prezintă o proiecție axilară, dispusă lateral sîn inferior marginii marelui pectoral (prelungirea axilară a lui Spence). Această prelungire poate forma o masă palpabilă, uneori decelabilă și prin inspecție, vârful ei ajungând pînă spre grupul pectoral al ganglionilor axilari.

Cea mai mare parte a țesutului sînului este concentrată în cadranul supero-extern care este și cel mai frecvent sediu al localizărilor canceroase și al majorității proceselor benigne.

*Forma* glandelor mamare la fete este semiovoidală, la adulte este aproximativ semisferică (europene, asiatice), în ortostatism, între zona inferioară a organului și peretele toracic se constituie mai mult sau mai

puțin profund, pliul (șanțul) submamar. Sarcina, alăptarea, înaintarea în vîrstă modifică aspectul sînilor prin tendința la ptoză și scădere a unghiului parieto-mamelonar (fig. 2).



Fig. 2. Unghiul parieto-mamar (după P. Kamina)

Suprafața lor exterioară este rotunjită, convexă și poate fi descrisă în trei zone: periferică (netedă, suplă, cu tegumente colorate identic restului pielii), medie sau areolară (circulară, proeminentă, cu diametrul de 15-30mm, colorată roz sau brun) și centrală, mamelonul, cu baza de 8-15mm și cu aspect papilar.

La nivelul său, aria eribrosa, se deschid orificiile celor 15-20 canale galactofore.

*Zona periferică.* În această zonă pielea nu prezintă particularități importante. Posedă glande sudoripare, foliculi piloși de dimensiuni reduse la care sunt atașate glande sebacee rudimentare și mușchi erectori.

*Zona areolară.* Pielea este mai subțire, mai pigmentată, dublată de un strat de fibre musculare (mușchiul subareolar). Acest mușchi are forma și întinderea areolei, o grosime de 1,5-2 mm la nivelul bazei mamelonului și dimensiuni mai reduse în periferia areolei. Fasciculele constituente au dispunere circulară, formînd inele concentrice la baza mamelonului. Aceste fibre sunt intersectate de altele, direcționate radier.



Mușchiul areolei se contractă sub diferite influențe: frig, simplă atingere, stări psihologice adecvate. Rezultatul este dispunerea pielii în pliuri circulare perimamelonare și, prin acțiunea fasciculelor centrale, compresia bazei mamelonului și proiecția sa anterioară (thelotism) (din grecește *mamelon* și *a împinge*). Thelotismul nu este un fenomen erectil. Mușchiul areolar acționează în timpul lactației, asupra canalelor galactofore. Areola prezintă numeroase glande. Ele sunt de 3 categorii:

- sudoripare: situate între piele și mușchiul areolar; sunt glande tubulare compuse, cu ramificații numeroase;
- sebacee: voluminoase, ocupă straturile superficiale ale dermului; în sarcină, prin hipertrofie se transformă în tuberculii Montgomery;
- mamare accesorii: situate între mușchiul areolar și lobulii glandei mamare; aceste glande sunt elemente de tranziție între glandele sudoripare ale areolei și lobii glandei principale.

*Zona mamilară* ocupă suprafața centrală a învelișului cutanat al sînului, porțiune în care se află mamelonul. Pielea de la acest nivel conține numeroase glande sebacee.

Sub tegument se află mușchiul mamilar, constituit din fibre orizontale și verticale. Fibrele orizontale sunt dispuse perpendicular pe direcția canalelor galactofore, formează un strat continuu pe toată înălțimea mamelonului și este în contiguitate cu mușchiul areolar. De la suprafața interioară a acestui strat pornesc numeroase fascicule ce se întretaie delimitând spații prin care circulă canalele galactofore. Fibrele verticale (longitudinale) se află dispuse de la baza la vârful mamelonului în spațiul ocupat de canale.

Inervația areolo-mamelonară este abundentă (glanda propriu-zisă are o inervație redusă). La acest nivel există numeroși corpusculi tactili. Aceste formațiuni au un rol important (în timpul lactației) mediind activarea reflexelor neuromorale responsabile de mobilizarea secreției lactate și de eliberarea PRL.

În afara sarcinii, dimensiunile medii sunt: 10-11 cm înălțime, 12-13 cm lățime. Indiferent de formă, sînii sunt destul de frecvent asimetrici, glanda mamară stîngă fiind adesea, mai voluminoasă. La fetițe, greutatea medie este 150-200g. În timpul lactației, atinge 400-500g sau mai mult.

La nuligeste sînii sunt fermi și elastici. Sub influența gestațiilor și vârstei consistența devine flască.

Sînul este conținut într-un compartiment al fasciei superficiale. Stratul subcutanat este constituit dintr-un panicul adipos, țesutul celulo-grăsos premamar, uneori foarte dezvoltat.

De la nivelul dermului, spre structurile profunde ale sînului, se dirijează benzi de țesut conjunctiv (ligamentele suspensoare Cooper) care acolează pielea, areola și mamelonul la elementele subiacente, inclusiv parenchimul mamar.

Așa-numitele ligamente suspensoare sunt mai dezvoltate în partea superioară a sînului (regiunea claviculară, aponevroza marelui pectoral), eficacitatea lor fiind cu totul inconstantă. De fapt, singurele mijloace de suspensie mamară sunt pielea dublată de mușchii pieloiși și trama conjunctivă care formează o armătură fibroasă între lobuli.

Corpul mamar este limitat posterior de un strat celulo-adipos care aderă la planul profund al fasciei superficiale. Posterior fasciei se află mușchii pectorali, între fascia superficială și aponevroza marelui pectoral există o pătură de țesut celular lax (bursa retromamară Chassaingnac) care permite sînului mișcări libere pe stratul muscular. Spațiul retromamar ușurează disecția profundă în cursul mastectomiei simple.

Fascia marelui pectoral se continuă caudal cu fascia profundă a peretelui anterior al abdomenului. Micul pectoral este învelit de fascia care se fixează superior la nivelul claviculei (fascia clavi-pectorală). Inferior claviculei această fascie acoperă mușchiul subclavicular și, după ce încrucișează fosa infra-claviculară, acoperă micul pectoral, între mușchii subclavicular și mic pectoral, fascia clavi-pectorală este străbătută de vena cefalică, artera toraco-acromială și nervii ce deservește porțiunea claviculară a marelui pectoral.

Sub marginea micului pectoral, această fascie întâlnește marele pectoral și formează așa-numitul ligament suspensor al axilei, avînd, în continuare, fascia iaușchiului mare dorsal, în unele cazuri, legătura fasciilor mușchilor pectorali cu mușchiul mare dorsal poate conține benzi musculare distincte (mușchiul suspensor al axilei).

Fascia de la baza spațiului axilar piramidal este o extensie a fasciei marelui pectoral ce se continuă cu fascia marelui dorsal.

Glanda mamară se prezintă ca o masă alb-albăstruie (femeia tînă), gris-gălbuie (obeze), aplatizată antero-posterior, cu un contur circular

neregulat. Axul mare este transversal. Fața posterioară este plană sau ușor excavată și este în raport cu stratul celulo-adipos retromamar. Fața anterioară este convexă și prezintă excavații mai mult sau mai puțin profunde separate prin creste fibro-glandulare (Duret). Aceste creste sunt în raport cu lamele conjunctive ce au originea pe fața profundă a dermului (ligamentele Cooper). Ligamentele Cooper pot fi retractate prin procese carcinomatoase, cu apariția unor deformări ale pielii adiacente.

Depresiunile existente între crestele fibro-glandulare sunt ocupate de țesut adipos provenit din stratul premamar (fosele adipoase Duret). Grosimea glandei este neuniformă, porțiunea centrală este cel mai bine reprezentată, marginea inferioară este mai dezvoltată decât cea superioară.

Circumferința este foarte neregulată și prezintă o serie de prelungiri:

- superioară (claviculară);
- infero-externă (hipocondrică);
- infero-internă (epigastrică);
- internă (sternală);
- supero-externă (axilară).

Prelungirea axilară orientată în afară, înconjoară marginea inferioară a marelui pectoral, este cea mai importantă și mai frecventă, existența sa fiind considerată normală. Din punct de vedere clinic cunoașterea prelungirilor țesutului glandular, la nivelul peretelui toracic și în axilă, este importantă pentru examinarea corectă a sînului. Din punct de vedere chirurgical trebuie reținut posibilul contact al țesutului glandular cu pielea în anumite zone.

La femeia adultă, glanda mamară, în stare de repaus, este constituită din tubi mai mult sau mai puțin ramificați cu terminații în formă de alveole (acini). Este o glandă tubulo-alveolară (acinoasă) ce conține 12-20 lobi în contact prin suprafețele lor exterioare și în contiguitate în zonele periferice (deci fără a avea independență funcțională).

Fiecare lob este format dintr-un număr de lobuli legați prin țesut conjunctiv ce conține vase și canale. Alveolele formează unitățile de bază ale sistemului secretor. Fiecare alveolă este încojurată de celule mio-epiteliale și capilare. Alveolele (0,2 mm diametru) sunt dispuse în lobuli (10 pînă la 100 pentru un lobul).

Fiecare acin este tapetat de un dublu strat epitelial. Canalele intralobulare au caracterele cunoscute pentru orice canal glandular.

Canalele colectoare (galactofore), în număr egal cu cel al lobilor pe care îi deservesc (12-20), sunt neregulate, cuate, dirijate spre baza mamelonului. Puțin înainte de a ajunge la acest nivel fiecare prezintă sinusuri cu dimensiuni de 12-15/6-8 mm. De la nivelul sinusurilor canalele galactofore parcurg mamelonul, după un traiect rectiliniu, și se deschid prin orificii care au diametre mai mici decât cele ale canalelor propriuzise. Ansamblul orificiilor constituie area cribrosa mamelonară. Canalele galactofore sunt lipsite de valvule și nu se anastomozează între ele.

Țesutul conjunctiv interstițial este dens și are rol de suport pentru vase și nervi, în ultimii ani, țesutul stromal atrage atenția prin faptul că, în anumite circumstanțe, constituie originea unor anomalii sau boli. Stroma periductală se deosebește de țesutul conjunctiv interlobular și de cel din spațiile intersegmentare fiind vascular, mai lax și mai celularizat. Țesutul elastic înconjoară sistemul ductal extralobular și se dezvoltă cu vârsta și paritatea. Originea lobulară a fibroadenoamelor se explică, parțial, prin absența țesutului elastic la nivelul acestor leziuni. Stroma și epitelul par a fi independente funcțional, o serie de detalii rămânând a fi elucidate.

Fiecare cavitate tubulo-acinoasă prezintă o membrană proprie pe care sunt dispuse intern, celulele cilindrice glandulare (secretorii) și, extern, celulele mio-epiteliale (contractile), pe care F. Boli le denumea „cellules en panier”.

Celulele mio-epiteliale apar la embrionul de 45 mm, la baza mugurilor ectodermici ai liniei mamare. Natura lor epitelială a fost probată, în MO, aceste celule au aspect stelat sau fuziform și constituie o rețea dispusă în apropierea celulelor secretorii. Ochiurile acestei rețele sunt formate prin expansiunile citoplasmatiche ale celulelor mio-epiteliale. Nucleul este mic, ovoidal sau alungit, bogat în cromatină (fig. 3).

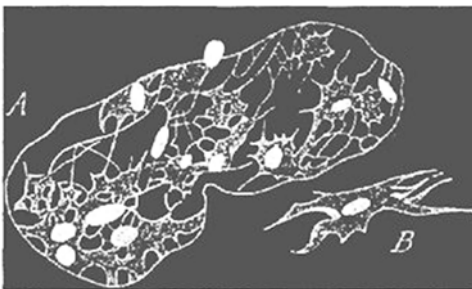


Fig. 3. Celule mio-epiteliale (microscopie optică) (după J. Renault)

În ME, în citoplasmă, pot fi evidențiate filamente mio-fibrilare, contractile, identice celor prezente în celulele musculare netede. Aceste aspecte imprimă celulelor mio-epiteliale un caracter ambiguu, intermediar între celulele epiteliale și elementele conjunctive musculare netede. La examenul electronic se mai evidențiază: mitocondrii reduse numeric, reticul endoplasmic granular puțin dezvoltat, ribosomi, desmozomi și hemidesmozomi, numeroase vacuole de micropinocitoză (fig. 4).

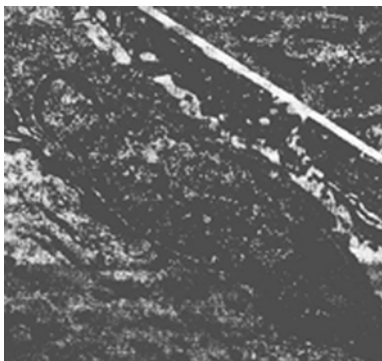


Fig. 4. Celulă mio-epitelială  
(microscopie electronică)  
(după H. Baup)

Principala funcție a celei mio-epiteliale este contractilitatea care, în timpul lactației, permite expulzia produsului elaborat de celulele glandulare. Contractilitatea este controlată de mecanisme hormonale și neurogene.

Poziția cheie pe care aceste celule o ocupă între celulele secretante și stroma conjunctivă subiacentă le conferă și alte roluri. Ele participă la schimburile dintre celelalte două tipuri celulare prin aportul nutritiv de la nivelul lichidului interstițial stromal și prin evacuarea produșilor reziduali.

Mușchii și nervii regiunii mamare cu care chirurgul trebuie să fie familiarizat sunt:

- marele pectoral: inserții la nivele diferite (jumătatea internă a claviculei, porțiunea externă a sternului, cartilagiile costale II-VI, aponevroza mușchiului oblic extern, marele tubercul humeral); inervat de nervul toracic antero-lateral; porțiunea claviculară a marelui pectoral constituie limita superioară a mastectomiei radicale; marginea laterală formează limita mastectomiei radicale modificate; nervii trebuie protejați în procedeele radicale modificate;

- micul pectoral: inserții la nivelul coastelor II până la V și la nivelul apofizei coracoide; inervat de nervul toracic antero-median;

- deltoidul: inserții în jumătatea externă a claviculei, marginea externă a acromionului, spina omoplatului, tuberozitatea deltoidiană a humerusului; inervat de nervul axilar;

- marele dințat cu cele 3 porțiuni: a) inserții la nivelul primelor două coaste și suprafața costală a omoplatului la nivelul unghiului superior; b) coastele II-IV, marginea vertebrală a omoplatului; c) coastele IV-VIII, suprafața costală a omoplatului la nivelul unghiului inferior; inervația este asigurată de nervul toracic lung (nervul respirator Ch. Bell); injurierea sa determină „omoplatul în aripă”;

- marele dorsal: inserții posterioare până la creasta iliacă și la tuberculul și culisa intertuberculară humerală; inervat de toracodorsal; marginea sa anterioară formează limita externă a mastectomiei radicale; afectarea sa duce la o jenă în executarea abducției și rotației brațului;

- subclavicularul: inserții la nivelul joncțiunii primei coaste și cartilagiului său și în șanțul de pe fața inferioară a claviculei; inervația asigurată de nervul subclavicular;

- subscapularul: inserat la nivelul feței costale a omoplatului și tuberculului humeral; nervul subscapular trebuie protejat în intervențiile radicale;

- dreptul abdominal: inserții pe fața anterioară a coastelor V-VII, cartilagiile costale, apendicele xifoid, creasta și ramul superior al pubisului; constituie limita inferioară a mastectomiei radicale.

Vascularizația arterială a sînului este extrem de abundentă și derivă din artera toracică internă (mamara internă), artera toracică laterală și, în mai mică măsură, din intercostalele anterioare, în mod obișnuit, vascularizația se realizează prin combinarea a cel puțin două din sursele principale. Se consideră că arterele toracice contribuie la irigarea a 50% din structurile sînului, participarea intercostalelor, în combinație cu toracica internă – 30%, toracica internă, laterală și intercostalele cca 18%. Artera toracică laterală participă, deci, la vascularizația sînului în cel puțin 68% din cazuri.

Ramurile perforante ale arterei toracice interne abordează regiunea în zona spațiilor II-V intercostale. Aceste vase irigă pielea 1/3 interne precum și structurile profunde. Ramul al II-lea intercostal este în mod

particular important prin calibru și prin faptul că abordează glanda direct.

O ramură pectorală a arterei toraco-acromiale este plasată între marele mușchi pectoral și pectoral mic. Ea irigă acești mușchi și poate, de asemenea, pătrunde pe fața profundă a glandei. O ramură inconstantă din artera axilară poate trece anterior venei axilare însoțind nervul pectoral median spre mușchiul mic pectoral.

În majoritate, irigația porțiunii supero-externe este asigurată de artera toracică laterală, ramură a arterei axilare cu un traiect posterior venei axilare, pe marginea externă a micului pectoral spre sîn. Ramurile arterelor intercostale abordează fața profundă a sînelui în porțiunea mediană fără a se anastomoza (excepție zona areolară).

Majoritatea vaselor ce irigă sînul coboară pe direcțiile supero-median și supero-lateral. Din acest motiv, inciziile radiale la nivelul jumătății superioare a sînelui (de altfel, nerecomandate) interesează mai puțin vascularizația decât cele transversale. Inciziile de la nivelul jumătății inferioare sunt la distanță de sursele arteriale primare.

Distribuția arterială este formată dintr-o rețea profundă (glandulară) ce pătrunde în grosimea glandei pe traiectele septurilor interlobare și interlobulare terminîndu-se într-o rețea capilară periacinoasă și o rețea superficială (cutanată) ce schimbă numeroase anastomoze cu circulația toracică din vecinătate.

Irigarea areolei și mamelonului este variabilă. Ramuri ale arterei toracice interne se orientează lateral, înconjoară areola și se anastomozează cu ramuri ale arterei toracice laterale (74%); din ramurile anastomozate unele se dirijează deasupra și sub mamelon (20%) sau radial, fără să se anastomozeze.

Cunoașterea vascularizației arteriale este indispensabilă chirurgului ce execută operații plastice pentru că acest tip de intervenții presupune confecționarea de lambouri cutanate bine vascularizate. Sistemul arterial mamar involuează după menopauză. Este un motiv de reducere a indicațiilor intervențiilor plastice la această vîrstă.

Rețeaua venoasă formează o zonă capilară subcutanată vizibilă în timpul sarcinii și alăptării poate forma anastomoze circulare periareolare (cercul venos al lui Haller). Plexul venos superficial drenează în mai multe direcții: jugulara externă, cefalică, venele subcutanate

abdominale, toracic, axilar, vertebral. Există și o rețea profundă mai puțin importantă.

Semnificația clinică a căilor drenajului venos este legată de progresia procesului tumoral care, la un anumit stadiu evolutiv invadează venele. Celulele tumorale trec în circulație urmînd calea venelor axilare sau intercostale, circuitul pulmonar sau calea venelor vertebrale spre coloană. Celulele tumorale se pot implanta și crește în zone favorabile acestui proces (corpi vertebrale, pelvis, pulmoni, ficat, creier) (fig. 5).

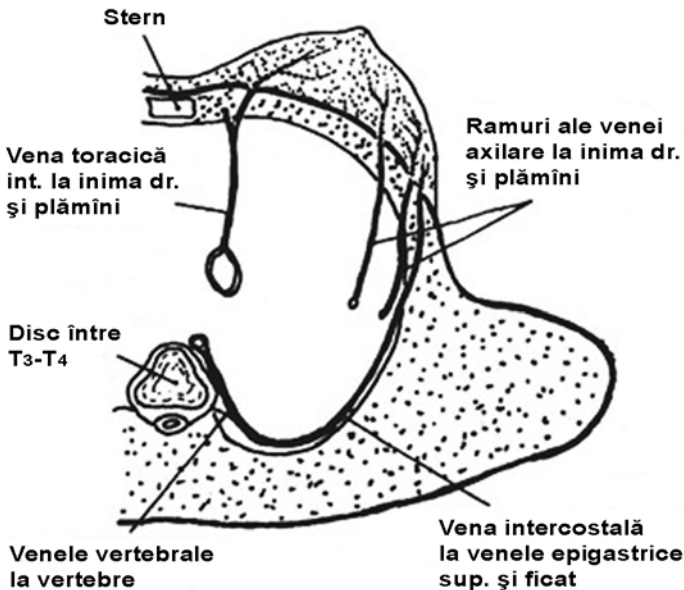


Fig. 5. Secțiune la nivelul sînului drept. Caile drenajului venos.

Principalele surse vasculare, arteriale și venoase, trec inferior și lateral spațiilor intercostale superioare, ajung în parenchim și abordează țesuturile într-o zonă superioară unei linii orizontale ce trece prin mamelon.

Sursele sîngerărilor în cursul mastectomiei sunt: arterele și venele perforante, vena axilară și tributarele ei, artera axilară și ramurile sale. Se estimează că pierderea de sînge medie în cursul unei mastectomii radicale este de 732 ml (F. A. Colier). Vasele perforante vor fi ligaturate.



Dacă se impune, vena axilară poate fi ligaturată. Injurierea arterei axilare se corectează prin sutură (dacă au fost păstrate colateralele, se poate ligatura).

Drenajul limfatic al glandelor mamare, tratat din punct de vedere chirurgical, se caracterizează prin numărul variabil, inconstanța grupărilor ganglionilor limfatici și încadrarea diferită utilizată de diverși autori. Poate fi recomandată terminologia propusă de C.D. Haagensen (1972). Conform descrierii făcute de Haagensen, grupele majore de ganglioni mamari și axilari sunt:

- grupul 1: ganglionii mamari externi dispuși sub marginea externă a marelui pectoral, în lungul zonei axilare interne, plasați pe traiectul arterei toracice laterale, pe peretele toracic în spațiul cuprins între coastele a II-a și a VI-a;

- grupul 2: ganglionii scapulari situați la nivelul vaselor subscapulare și ramurilor lor toraco-dorsale;

- grupul 3: ganglionii centrali constituie grupul cel mai mare, dispus în țesutul grăsos din centrul axilei, cel mai accesibil palpării;

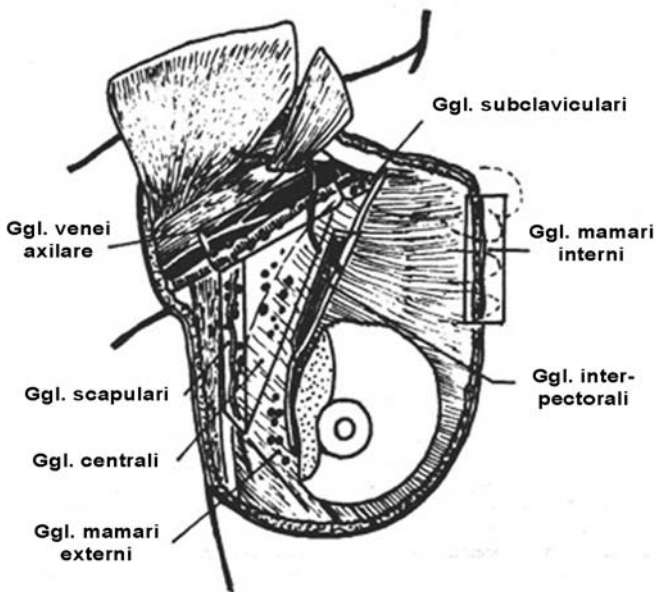


Fig. 6 Ganglionii limfatici ai sînului și axilei (după H. Ellis)

- grupul 4: ganglionii interpectorali (Rotter) se află între cei doi mușchi pectorali și constituie cel mai mic (numeric) grup al ganglionilor axilari; sunt în relație strânsă cu ramurile vasculare și pot fi abordați și în cursul intervențiilor conservatoare;

- grupul 5: ganglionii venei axilare sunt dispuși în porțiunile caudală și ventrală ale traiectului extern al venei axilare; este al doilea grup ca mărime în grupele de ganglioni axilari;

- grupul 6: ganglionii subclaviculari sunt situați inferior și anterior porțiunii interne a venei axilare în principiu, inaccesibili fără ridicarea micului pectoral (fig. 6).

Din punct de vedere strict chirurgical, ganglionii axilari sunt încadrați în trei nivele stabilite în funcție de relația cu mușchiul mic pectoral:

- nivelul I: ganglionii localizați extern marginii laterale a micului pectoral; acest nivel cuprinde grupele 1 (mamar extern), 5 (ganglionii venei axilare) și 2 (scapulari);

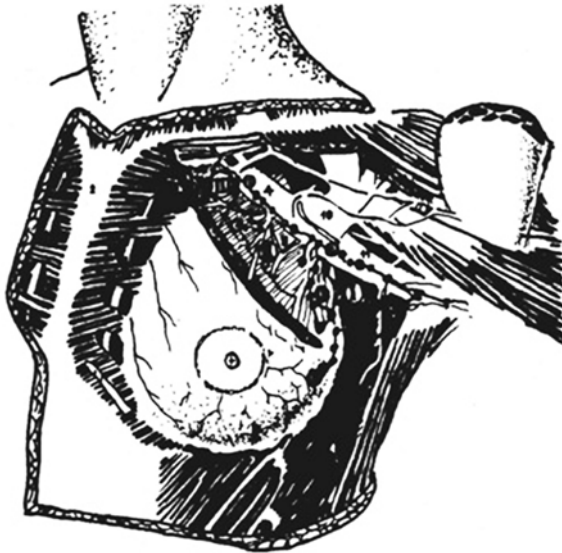


Fig. 7 Drenajul limfatic al sînelui. Grupele și nivelele ganglionare.  
 A. Ganglionii mamari interni. B. Ganglionii apicali. C. Ganglionii interpectorali. D. Ganglionii venei axilare. E. Ganglionii centrali.  
 F. Ganglionii scapulari. G. Ganglionii mamari externi. Nivelele I, II, III.

- nivelul II: ganglionii localizați posterior micului pectoral; acest nivel este format din grupele central (3) și parțial, subclavicular (6);

- nivelul III: ganglionii situați intern micului pectoral incluzând ganglioni din grupul subclavicular (fig. 7).

Ganglionii mamari interni se afla în regiunea parasternală, la nivelul spațiilor intercostale și au rapoarte apropiate cu vasele mamare interne. De la nivelul celui de-al doilea spațiu intercostal acești ganglioni sunt separați de pleură printr-o fascie subțire dispusă în același plan cu mușchiul toracic transvers.

*Calea limfatică mamară internă* drenează cca 25% din limfaticele sînului. Cele mai importante limfatice eferente (de la nivelul sînului) circulă dinspre vasele perforante către spațiile intercostale.

Ganglionii mamari interni, în număr de 4-5 de fiecare parte a sternului, concentrați în special la nivelul primelor trei spații intercostale și în spațiul VI, au dimensiuni cuprinse între 2 și 5 mm. Pot comunica între ei pe calea ganglionilor situați posterior manubriului. Prin intermediul canalelor toracice drenează în venele mari. Sunt descrise și căi de drenaj limfatic spre glanda mamară și regiunea axilară opuse, prin limfaticele dermului, spre cavitatea toracică și zonele vertebrale.

*Rețeaua limfatică de origine* se divide în componenta superficială (dermică) și componenta profundă (glandulară).

La nivelul țesutului conjunctiv interlobular se află o rețea de vase limfatice în legătură cu plexul subareolar (al lui Sappey). Vasele eferente circulă de la nivelul țesutului mamar spre grupul pectoral al ganglionilor axilari aflați la nivelul traiectului mamar extern. Unele vase limfatice trec direct spre grupul subscapular și subclavicular. Limfaticele de la nivelul porțiunii interne mamare drenează, în lungul vaselor perforante, spre lanțul ganglionilor mamari interni.

Aproximativ 3/4 din drenajul limfatic al sînului se orientează spre ganglionii axilari. În rest, în cea mai mare parte, drenajul aparține grupului toracic intern. Interesarea ganglionilor supraclaviculari reprezintă, în mod obișnuit, o diseminare retrogradă în lungul canalelor limfatice blocate, atunci cînd ganglionii apicali sunt invadați masiv. Uneori, canalele eferente pot trece direct de la acești ganglioni spre lanțul cervical profund. În mod normal, limfaticele nu drenează spre flancul opus al corpului, în tumorile foarte avansate, blocajul excesiv al

canalelor limfatice favorizează permeația limfatică subcutanată spre partea opusă.

Drenaajul limfatic este orientat superior și lateral prelungirii axilare spre ganglionii limfatici centrali. Cele mai frecvente metastaze se produc la acest nivel. O altă cale limfatică este situată între cei doi mușchi pectorali și este orientată spre ganglionii venei axilare sau ganglionii subclaviculari.

Punctul principal de întâlnire al circulațiilor limfatice mamare, indiferent de traiectul parcurs, este constituit de grupul ganglionar supraclavicular. Invadarea acestui grup reprezintă un element de prognostic foarte sever. De acest aspect este legată clasică aserțiune: „clavicula reprezintă limita operațiilor rezonabile”.

Starea ganglionilor axilari poate fi apreciată, destul de exact, prin ridicarea ganglionilor nivelului I. Aspectul ganglionar rămâne cel mai important factor prognostic. Disecția axilei și limfadenectomia au o mare importanță pentru supraviețuire.

Axila este un spațiu piramidal ce posedă un vîrf, o bază și 4 pereți. Vîrful axilei se află în zona de întâlnire a claviculei, marginii superioare a omoplatului și primei coaste.

Baza este formată de fascia axilară la nivelul tegumentelor corespondente fosei cu același nume.

Peretele anterior este format din 3 mușchi: marele și micul pectoral și subclavicular împreună cu fasciile corespunzătoare. Peretele posterior este compus de omoplat și mușchii subscapulari, latissimus dorsi și teres major. Peretele intern este reprezentat de peretele toracic (coastele a II-a și a VI-a) și mușchiul serratus anterior.

Peretele extern, cel mai îngust, este format de culisa bicipitală a humerusului (fig. 8).

Axila conține ganglioni limfatici, teaca axilară cu elementele plexului brahial, mușchiul coracobrahial, tendoanele bicepsului (fig. 9).

Uneori, artera axilară poate fi dublă, în mod obișnuit, artera axilară nu este evidențiată în cursul limfadenectomiei.

Artera subscapulară este cea mai importantă colaterală a arterei axilare și trebuie păstrată în timpul evidării limfatice. Ramurile sale colaterale pot crea dificultăți în realizarea extirpării grupelor ganglionare central și subscapular („unghiul sîngerînd” Haagensen).

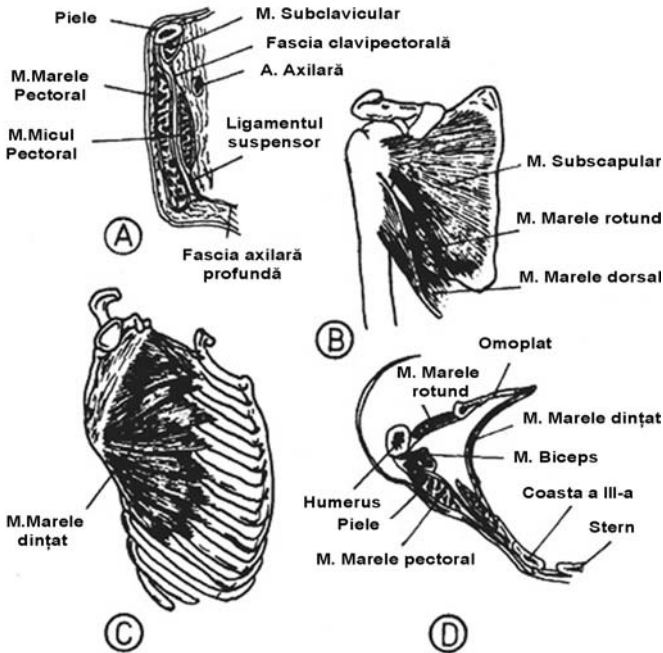


Fig. 8 Pereții axilei A. anterior, B. posterior, C. intern, D. exterior  
(după H. Ellis)

## 1.2. Hormonodependența dezvoltării glandei mamare

Proliferarea celulară normală este controlată de acțiunile balansate ale stimulatorilor și inhibitorilor creșterii. Modificările acestui sistem determină rata creșterilor tisulare în timpul embriogenezei și, ulterior, adaptările funcționale și reactivitatea față de agresioni.

Experimentele realizate in vivo și in vitro, au demonstrat influențele a numeroși factori asupra comportamentului celulelor epiteliale mamare normale și maligne. Sunt incriminați hormoni steroizi și peptidici, factori de creștere autocrini și paracrini, comunicări intercelulare și interacțiuni cu matricea extra-celulară. Țesutul mamar uman normal răspunde acțiunilor mediului hormonal la pubertate, în timpul ciclului menstrual și în sarcină.

Hormonii steroizi ovarieni, E și P, au un rol central în dezvoltarea sînului și în pregătirea pentru lactație. La aceste procese participă și hormonii hipofizari, GH, PRL, glucocorticoizii suprarenalieni. Rolurile

diferiților factori de creștere care acționează ca regulatori endocriini, autocrini și/sau paracrini ai dezvoltării normale a glandei mamare nu sunt complet definite.

Au fost realizate progrese utilizându-se sistemele de cultură. Studiile controlului hormonal al proliferărilor celulare maligne sunt considerabil mai avansate datorită existenței unui larg spectru de linii celulare.

Acumulări semnificative în înțelegerea bazelor moleculare ale controlului ciclului celular sunt legate de relevarea rolului serin/treonin kinazei (cdc2) în controlul mitozelor și de identificarea ciclinelor ca proteine reglatoare critice a căror prezență celulară oscilează pe măsură ce unitatea progresează în ciclul celular.

Ciclinele și kinazele ciclin-dependente (cdks) au fost identificate ca subunități cu capacitate de reglare (ciclone) și subunități catalitice (cdks) ale kinazelor ce reglează ciclul celular. Cel mai bine cunoscute complexe ciclină/cdk sunt. implicate în controlul mitozei. Acumularea și distrugerea ulterioară a ciclonei B, împreună cu reglarea activității kinazei cdc2 asociate, probează un mecanism de control pe parcursul mitozei.

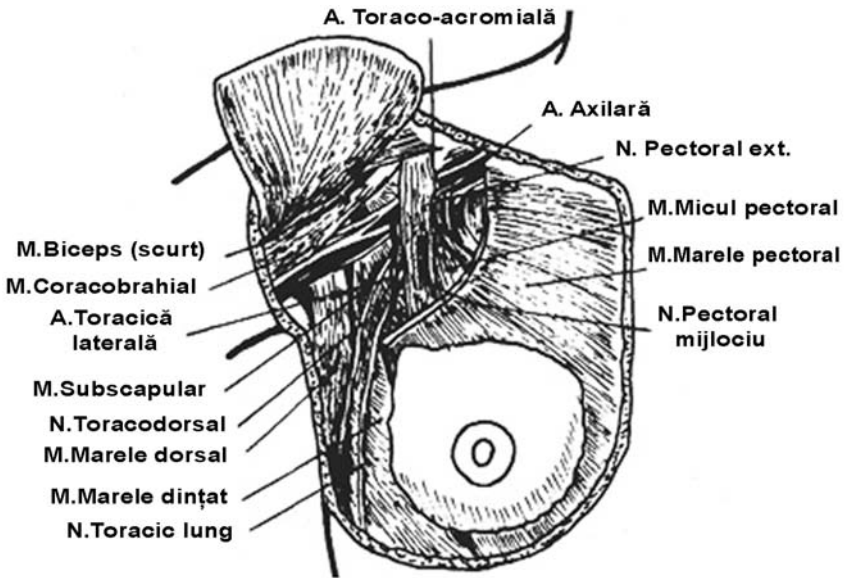


Fig. 9 Vedere anterioară a topografiei axilei. (după H. Ellis)

Acest mecanism este în întregime conservat: omologi funcționali ai ciclului B, cdc2 și ai altor elemente ale rețelei ce reglează activitatea lor au fost identificați în diverse organisme.

Celulele mamiferelor conțin cel puțin 5 clase de cicluline (de la A la E) și 6 cdk's, Ciclinele C, D1, D2, D3 și E sunt mai abundente în faza G1. Se consideră că activarea transcripțională secvențială a genelor ciclulinelor și acumularea tranzitorie și activarea diferitelor complexe ciclulină/cdk reprezintă mecanismele centrale pentru o serie de puncte de control în ciclurile celulare ale mamiferelor.

Ciclulina D1 reprezintă un marker ce poate reflecta mai mult decât proliferarea normală. Ciclinele A sunt active în faza de sinteză a ciclului. Ciclinele B acționează la debutul fazei mitotice a ciclului celular, combinându-se cu cdc2 (p34) pentru formarea serinkinazei active.

Celulele epiteliale mamare umane exprimă o serie de gene ale ciclulinelor implicate în diferențiere și proliferare. Este posibil ca ciclulinele să aibă un rol similar în reglarea proliferărilor în epiteliiile mamare normale și neoplazice. După tratamente cu E, progestative sau factori de creștere mitogeni (insulina, IGF-I, bFGF) este indusă creșterea expresiei ciclulinei D1 care se menține pe toată durata fazei G1. Antiestrogenii și anti-progestativele inhibă progresia ciclului celular în faza G1 deși expresia genică este diferită. Observațiile de mai sus sugerează rolul ciclulinei D1 în medierea unor cunoscute efecte hormonale asupra proliferării celulelor mamare.

Hormonii și factorii de creștere mamogeni acced pe cale vasculară, răspunsul celulelor mamare necesitând prezența receptorilor specifici. Receptorii hormonilor steroizi sunt, în principal, proteine nucleare. Receptorii hormonilor peptidici și ai factorilor de creștere sunt receptori membranari. A fost constatată dominanța ER în cursul fazei foliculare și o predominanță a PR după ovulație (acești receptori scad în faza luteală tardivă).

Controlul creșterii, dezvoltării și funcționalității glandei mamare normale și, probabil, răspunsul endocrin al tumorilor mamare sunt mediate de hipofiza anterioară. Această activitate hipofizară poate fi argumentată:

- glanda mamară nu se dezvoltă la animalele hipofizectomizate;
- hipofizectomia induce regresia glandei mamare active;
- efectul permisiv pituitar asupra acțiunii proliferative estrogenice la femeile cu tumori maligne mamare în stadii avansate; E administrați



cazurilor cu metastaze osoase determină creșteri importante ale calciuriei; după hipofizectomie, estrogenii nu mai au efecte asupra expresiei calciului; această constatare poate fi interpretată ca argument al necesității factorului hipofizar, împreună cu E, în acțiunea de stimulare a creșterii tumorale; natura factorilor hipofizari este necunoscută.

Al doilea regulator important al creșterii celulare mamare este reprezentat de hormonii steroizi E și P.

Modificările hormonale caracteristice ciclului menstrual normal induc modificări ale anatomiei și fiziologiei sînului. Organul matur conține doar aproximativ 20% țesut glandular, în timpul ciclului menstrual, volumul tisular mamar crește cu cca 20%, creșterea maximă plasîndu-se în faza luteală tardivă. Cea mai mare parte a acestei creșteri este explicată de congestia vasculară și activarea proceselor mitotice la nivelul țesutului neglandular. Aceste modificări se însoțesc de o creștere a sensibilității cutanate, elemente ce sugerează evitarea examenului clinic în cursul fazei luteale.

Estrogenii acționează asupra creșterii celulare multiplicînd numărul mitozelor prin accelerarea sintezei ADN. Această acțiune se exercită asupra canalelor galactofore care se alungesc și ramifică și asupra celulelor conjunctive. E cresc vascularizația și permeabilitatea capilară, induc formarea PR și stimulează eliberarea factorilor de creștere (estromedine).

E<sub>2</sub> controlează distribuirea țesutului adipos mamar și dezvoltarea epitelului galactoforic crescînd activitatea mitotică a celulelor cilindrice. Fără a afirma că E sunt factori de creștere pentru celulele mamare normale se poate crede că acești hormoni exercită un efect permisiv în informația mitogenă a factorilor specifici.

În timpul fazei foliculare, sub acțiunea estrogenilor, epitelul și celulele mio-epiteliale au un aspect monomorf care devine stratificat în timpul ovulației și secretor în faza luteală. Efectul secretor este cu atît mai marcat cu cît stimulul estrogenic și durata acțiunii sale anterioare au fost mai intense. Cele mai importante modificări ale glandei mamare survin în faza luteală tardivă și premenstrual. În această perioadă, epitelul mamar dezvoltă activitatea sa secretorie de tip apocrin (activitate ce debutează imediat postovulator) cu producere de glicoproteine.

Sub influența creșterilor titrurilor serice de P, producerea ADN și diviziunea celulară la nivelul epitelului glandular ating cote de vîrf în cursul fazei luteale. Concomitent cresc secrețiile alveolare și ductale. Țesutul



glandular este modificat sugerînd o consistență pseudochistică, fapt ce constituie o dificultate în plus pentru examenul clinic practicat în această perioadă (momentul ideal al examinării este mijlocul perioadei foliculare).

Țesutul adipos al sînului conține aromataza, enzimă capabilă să transforme precursorii androgeni în E. Același tip tisular și epiteliul conțin și 17 beta-hidro-xisteroid oxidoreductaza. Cele două enzime participă la biosinteza in situ a  $E_2$ , în special în postmenopauză.

Există fluctuații ale activității aromatazei în diferite specimene de țesut adipos prelevate de la același sîn cît și diferențe ale acestei activități la nivelul țesutului normal comparativ cu cel tumoral.

Procesul aromatizării locale poate fi influențat de factori sistemici și factori locali (factori serici, tipul de țesut adipos, activitatea fibroblaștilor, prezența unor citokine etc.).

Condițiile endocrine caracterizate prin hiperandrogenie (exemplu: ovarele micropolichistice) pot influența dezvoltarea unor procese patologice mamare prin creșterea producției estrogenice locale.

Date recente constată că o corelație directă între parametrii hormonal serici și afecțiunile sînului are o expresie redusă. Este posibil ca o serie de substanțe să fie concentrate în fluidul ductal. La negravidă, cantitățile de  $E_2$ , E, P și PRL, în fluidul mamar, ar fi de cca 100 de ori mai mari decît în ser. Steroizii locali nu urmează fluctuațiile concentrațiilor serice.

Aceste elemente ar favoriza o expunere prelungită a epitelului glandular la concentrații mari de substanțe trofice cu potențial de stimulare a modificărilor de tip proliferativ. Cînd mecanismele prin care glanda mamară controlează prezența acestor hormoni vor fi elucidate, cu siguranță, înțelegerea fiziopatologiei bolilor sînului și posibilitatea de a le controla se vor schimba.

Acțiunea P asupra țesutului mamar constituie obiectul unor controverse legate de posibilitatea ca un efect estrogenic nebalansat, datorat unui defect în sinteza (P) în faza luteală, să fie un factor ce ar putea fi implicat în geneza cancerului mamar. Această ipoteză este discutabilă datorită insuficienței cunoașteri a activității antiestrogenice a P și progestativelor asupra celulelor mamare umane.

Constatări recente au ajuns la concluzia că aceste celule răspund la acțiunile sinergice și antagoniste ale  $E_2$  și P într-o manieră asemănătoare celei observate la nivelul endometrului.

Experimente efectuate pe animale castrate au demonstrat că administrarea dozelor mari de E induce următoarele modificări:

- proliferarea și dilatarea lobulilor glandulari cu formare de chisti și creștere epitelială exagerată;
- creșterea circumcanaliculară și intralobulară a țesutului conjunctiv;
- proliferarea sistemului tubular, dilatare, transformare chistică și fibroză.

Aceste efecte, induse prin administrarea unor cantități suprafiziologice de E, pot fi comparate cu distrofia mamară fibrochistică umană. Dacă  $E_2$  este administrat în combinație cu P în proporții adecvate se observă modificările caracteristice dezvoltării normale a țesutului mamar; Activitatea antiestrogenică a P se exercită sub următoarele forme:

### *1. Efecte asupra titrurilor sanguine ale E*

În doze farmacologice progestativele pot scădea concentrațiile sanguine ale E prin inhibarea gonadotrofinelor și funcției ovariene (Lynestrenolul, administrat femeilor cu afecțiuni mamare benigne, în zilele 10 pînă la 25 ale ciclului suprimă peak-ul ovulator al LH și diminuează concentrațiile plasmatice ale  $E_2$  sub 50 pg/ml).

Titururile serice ale hormonilor steroizi depind de rata producerii și de metabolism, în premenopauză, E sunt produși în special în ovar în timp ce, în menopauză, sinteza se realizează în țesuturi periferice, avînd ca precursori androgenii. Tratamentul cu progestative reduce cu cca 60% cantitățile serice de androgeni.

### *2. Acțiuni asupra ER*

Nu există dovezi directe ale activității progesteronice antiestrogenice realizată prin intermediul receptorilor la nivelul țesutului uman necanceros. S-a constatat că fibroadenoamele extirpate în diferite momente ale ciclului conțin cantități de ER din ce în ce mai reduse pe parcursul fazei luteale. Dacă aceste cazuri sunt tratate (preoperator) cu progestative (30 de zile, 10 mg Lynestrenol/zi) se poate constata absența  $E_2R$  la nivelul tumorii extirpate.

*3. Influența exercitată asupra multiplicării celulelor umane* P este hormonul diferențierii secretorii a glandei. Acționează pe un teren în prealabil supus acțiunii E favorizînd sinteze proteice și orientînd organizarea celulară a acinilor în sens secretor. S-a constatat că  $E_2$  stimulează creșterea celulelor canceroase mamare T47D în cultură în timp ce Promegestonul inhibă creșterea indusă de  $E_2$ .

Unul dintre cele mai frecvent citate rapoarte privind efectele  $E_2$  și P asupra diviziunii celulare la nivelul sînului normal este cel al lui M. J. McManus și C.W. Welsch, 1984. Acest raport confirmă acțiunea  $E_2$  de stimulare a creșterii celulelor mamare normale și lipsa acestei capacități pentru P. Efectul estrogenic este amplificat de prezența insulinei și EGF în mediul de cultură.

Antiprogesterativul RU 486 inhibă creșterea celulelor mamare normale printr-un mecanism neclarificat. Este posibil, ca și în cazul tamoxifenului, să fie o proprietate bifazică (agonistă și antagonistă).  $E_2$  are o mare afinitate pentru receptorul său fapt ce sugerează că numărul receptorilor este cel mai important factor în determinarea cantităților de hormon disponibile în condiții fiziologice. Alte opinii incriminează enzimele ce metabolizează hormonul ca elemente ce pot interfera legarea hormonului la receptor.

Principala enzimă antrenată în activitatea antiestrogenică este 17 beta hidroxisteroid dehidrogenaza, progesteron-dependentă, care convertește  $E_2$  în  $E_1$ . Receptorii au o mai mică afinitate pentru  $E_1$ , iar complexele disociază mai rapid. Asociat estrogenilor, P permite dezvoltarea optimă a zonelor secretorii mamare. Eutrofia mamară este condiționată de o armonie cantitativă și cronologică între  $E_2$  și P.

*Prolactina* este un hormon peptidic secretat de celulele specializate ale hipofizei anterioare (lactotrope) care reprezintă cca 20% din totalul populațiilor celulare hipofizare, împreună cu GH și HPL (HCS) constituie o familie de hormoni polipeptidici cu analogii structurale importante.

Creșterea în volum a hipofizei în timpul sarcinii se datorează în primul rînd hiperplaziei și hipertrofiei celulelor lactotrope. Gena ce codifică PRL este localizată pe cromosomul 6 (cele ale GH și HPL pe cromosomul 17). Expresia acestei gene este reglată de numeroși hormoni și factori transcripționali.

Secreția PRL se află, în mod normal, sub inhibiție hipotalamică tonică (factorul inhibitor prolactinic, PIF, se găsește în hipotalamus). Dopamina este un important element cu activitate inhibitorie prolactinică (considerată sinonim al PIF). Neuronii tubero-infundibulari hipotalamici secretă dopamină, axonii acestor neuroni se termină în vecinătatea sistemului portal hipofizar. Efectele dopaminei asupra PRL sunt bine documentate. S-a încercat stabilirea unor corelații între modificările activității dopaminei și eliberarea PRL în condiții fiziologice. Numeroase

studii indică faptul că dopamină este factorul inhibitor fiziologic primar. Există și alți factori care inhibă secreția PRL:

- GABA (acid gama aminobutiric) inhibă secreția celulelor pituitare în cultură, independent de dopamină; această acțiune și importanța ei nu sunt clarificate din punct de vedere fiziologic;

- somatostatina, peptidă hipotalamică cunoscută pentru efectul său inhibitor asupra secreției GH, anulează activitatea stimulatorie a TRH și VIP asupra secreției PRL;

- DKP (dicetopiperazin histidil prolina) dipeptidă ciclică derivată din TRH, capabilă să inhibe secreția PRL in vivo și in vitro;

- GAP (gonadotropin-releasing-hormone associated peptide) este o peptidă coprodusă cu GnRH; stimulează secreția LH și inhibă secreția PRL în concentrații mai mici decât dopamina.

Mecanismele stimulatorii ale secreției PRL implică o serie de factori:

- PRF (prolactin releasing factor) mediază creșterea eliberării PRL indusă prin actul suptului;

- TRH (thyrotropin releasing hormone) este un stimulator al secreției PRL in vitro și in vivo; induce un răspuns bifazic acționând asupra biosintezei și eliberării;

- VIP (vasoactive intestinal peptide) are o acțiune independentă de a celorlalți factori stimulatori materializată prin creșterea activității adenilatciclazei și a sintezei PRL.

Sunt și alți factori investiți cu acțiuni stimulatorii în secreția PRL: bradikinina, OXT, bombesina (ale căror efecte nu sunt bine codificate, importanța fiziologică rămânând a fi stabilită).

În reglarea periferică a secreției PRL intervin:

- E stimulează hipertrofia celulelor lactotrope hipofizare și cresc sinteza PRL prin activarea transcripției genice. E, intervine în reglarea sensibilității celulelor hipofizare la acțiunea altor factori ce influențează secreția PRL (reduce acțiunea inhibitorie a dopaminei, crește numărul receptorilor TRH);

- P are efecte antiestrogenice, în special în timpul sarcinii;

- T<sub>3</sub> (triiodotironina) inhibă sinteza PRL, probabil la nivelul transcripției genice.

S-a constatat că există mai multe forme ale PRL circulante, forma predominantă fiind cea „clasică”, monomerică. Proporțiile în care se

găesc aceste diferite forme sunt dependente de condiții fiziologice, patologice sau experimentale. Formele cu greutate moleculară mare sunt mai puțin active biologic.

Receptorii PRL (PRLR) mediază efectele hormonilor lactogeni. La nivelul glandei mamare, PRLR sunt implicați în dezvoltare și diferențiere. PRL influențează în special creșterea ductală și lobulo-alveolară. Hormonii steroizi și lactogeni au activități sinergice în direcția stimulării creșterii țesutului mamar uman normal în cultură, în cursul ciclului menstrual, cu toate variațiile circadiene, PRL participă la realizarea eutrofiei mamare, proces dominat de steroizii ovarieni.

PRLR uman are structura asemănătoare celei a GHR și -a PRLR de la alte specii. O asemănare mai puțin evidentă există și cu receptorii eritropoietinei și ai unor citokine.

Sinergia acțiunilor PRL și hormonilor steroizi, în cursul dezvoltării glandei mamare, efectele directe ale acestor hormoni asupra proliferării celulare *in vitro* sugerează faptul că celulele țintă posedă receptori pentru ambele categorii hormonale.

Există două forme de PRLR care pot coexista și care au, probabil, funcții biologice diferite. Date recente indică faptul că numai forma lungă a receptorului poate stimula transcripția genelor proteinelor laptelui.

PRL este incriminată în numeroase funcții biologice (la diferite specii vertebrate au fost raportate peste 85 asemenea funcții). Efectele exercitate asupra glandei mamare sunt printre cele mai bine caracterizate. PRL este necesară în toate perioadele dezvoltării acestei glande (creștere, inducția lactogenezei, menținerea lactației).

În timpul dezvoltării mamare (pubertate), asocierea PRL, steroizi ovarieni, glucocorticoizi, GH este necesară în primul rând dezvoltării ductale (dezvoltarea lobulo-alveolară este manifestă în special în cursul sarcinii).

Efectele sinergice ale hormonilor steroizieni și lactogeni s-ar putea exercita prin intermediul reglării steroiziene a concentrațiilor PRLR. Rezultatele experimentelor indică faptul că steroizii implicați în dezvoltarea mamară acționează în sensul creșterii nivelurilor PRLR și, probabil, al creșterii sensibilității celulare la acțiunea PRL. La rândul ei, PRL intervine în reglarea receptorilor hormoni steroizi la nivelul glandei mamare.

În mod tradițional, dezvoltarea glandei mamare a fost considerată a fi sub control endocrin. Implicarea reglării paracrine este de dată relativ

recentă, în acest tip de reglare, agenții biologici sunt eliberați în vecinătatea celulelor țintă la care ajung prin difuziune locală.

Controlul autocrin și paracrin al dezvoltării epiteliului mamar depinde de concentrațiile E și P din micromediu. Probabil că hormonii steroizi își exercită unele acțiuni modulând concentrațiile factorilor de creștere și receptorilor lor. E pot crește concentrațiile TGF alfa și IGF-I dar le reduc pe cele ale TGF beta. Antiestrogenii au efecte opuse. Dezvoltarea normală a glandei mamare este influențată de interacțiuni complexe între epiteliu și stromă, modulate prin factorii de creștere autocrini și paracrini.

Receptorii factorilor de creștere de la suprafața celulei constituie o familie de proteine homologe. Legarea receptorului la un ligand specific extracelular induce o stare de activare cu dimerizarea receptorului, autofosforilare și activarea tirozinkinazei citoplasmatică. O secvență de tip „mesager secundar”, incomplet înțeleasă, presupune eliberare de inozitol polifosfați și diacilglicerol, creșterea  $Ca^{++}$  intracelular, alterarea citoscheletului și inducția genelor „răspunsului imediat” de tip c-myc, c-fos și c-jun. Rezultatul stimulării prin reglare este variabil și depinde de receptorul stimulat, tipul celular, mediul în care se desfășoară aceste acțiuni. Răspunsul celular se manifestă de la proliferare la diferențiere și se poate asocia cu o creștere a motilității, producere de proteine specifice sau inhibare a creșterii.

Răspunsurile de tip autocrin și paracrin sunt considerate ca având roluri fiziologice: migrarea celulară embrionară și diferențierea, regenerarea tisulară, refacerea celulelor epiteliale și hematopoietice, inducerea genelor specifice pentru proteine specializate.

În perioada embrionară, interacțiunile inductive între celulele epiteliale și cele mezenchimale joacă un rol important în dezvoltarea glandei mamare. Dezvoltarea morfogenetică a epiteliului mamar este dependentă de mezenchim. Interacțiunile celulare majore mamare după naștere sunt cele dintre epiteliu și adipocite. Se discută despre posibilitatea adipocitelor în a exercita un efect inductor de creștere a epiteliului mamar. Prezența adipocitelor crește sensibilitatea epiteliului mamar la acțiunea hormonilor lactogeni.

S-a constatat că procesul creșterii celulelor mamare umane este stimulat de fibroblaști. Prezența fibroblaștilor este necesară celulelor epiteliale pentru menținerea sensibilității lor la acțiunea E.

A fost demonstrată importanța substratului în creșterea epiteliului mamar în cultură. Colagenul tip IV crește rata multiplicărilor celulelor mamare în mediul de cultură. Scoaterea glucocorticoizilor sau EGF din mediu determină scăderea depunerii acestui colagen în celulele epiteliale mamare. Este posibil ca sinteza acestor colageni, la nivelul țesutului mamar, să se producă în special la nivelul componentei mezenchimale care, în continuare, să contribuie la inducția hormonală a diferențierii epiteliale.

Matricea extracelulară, obținută din reziduurile tisulare insolubile, stimulează creșterea și diferențierea epiteliului mamar în cultură.

În ultima perioadă, au fost identificați și izolați o serie de factori de creștere a celulelor mamare, o parte dintre ei fiind, deocamdată, insuficient caracterizați din punctele de vedere structural și funcțional.

Au fost descriși factori de origine mezenchimală:

- factor de creștere eliberat de fibroblaștii mamari cu acțiune stimulatorie a creșterii celulelor epiteliale mamare normale și neoplazice, în cultură (J. Enami, 1983);

- factor derivat din mezenchimul salivar și mamar embrionar; stimulează creșterea celulelor mamare embrionare și adulte (M. Taga, 1983);

- adipocitele 3T3-L1 conțin un factor ce induce creșterea celulelor epiteliale mamare și diferențierea lor în cultură (J.F. Levine, F.E. Stockdale, 1985).

Factori proveniți din țesutul mamar tumoral:

- factor asemănător TGF, izolat din adenocarcinom mamar indus chimic (J. A. Zwiebel, 1982; M. Bano, 1983), având drept acțiuni stimularea producerii colagenului tip IV și creșterea celulelor epiteliale mamare și a celulelor renale;

- TGF izolat din linii celulare (MCF-7) provenite din țesut carcinomatos mamar uman (D.S. Salomon, 1984).

Laptele conține variați hormoni și factori de creștere cu influențe asupra creșterii celulelor mamare. Glanda mamară, în lactație, conține cantități mari de pre-pro-EGF ARNm. EGF exercită importante efecte asupra creșterii celulelor epiteliale materne în cultură.

*TGF beta* reprezintă un subgrup al unei superfamilii de proteine implicate în reglarea creșterii, diferențierii și funcțiilor în diverse

organisme. Există 3 izoforme TGF beta (1,2 și 3) cu acțiuni biologice, în general, asemănătoare, realizate prin intermediul unor receptori de suprafață. Date recente includ noi membri ai acestei superfamilii.

Toate țesuturile embrionului în dezvoltare și ale adultului exprimă concentrații detectabile ale cel puțin uneia dintre izoforme. Proteinele receptoare ce leagă TGF beta se află la suprafața tuturor tipurilor celulare, cel puțin in vitro. Toate tipurile TGF beta sunt exprimate la nivelul celulelor epiteliale mamare și ale stromei adiacente. Aceasta sugerează implicarea TGF beta în reglări de tip autocrin și paracrin ale inhibării creșterii și diferențierii epitelului ductal mamar.

Prin mijloace experimentale a fost sugerat potențialul multifuncțional al TGF beta, probabil, componenți cheie în semnalizarea căilor celulare ce reglează și integrează creșterea celulară și diferențierea în numeroase țesuturi și sisteme organice.

Ca și în cazul altor factori de creștere, efectele TGF depind de o serie de condiții:

- natura celulei și stadiul său de diferențiere;
- influențele mediului pericelular;
- compoziția matricei extracelulare;
- acțiunile altor factori de creștere exercitate în același timp. Acțiunile manifestate in vitro pot fi, cu o extremă precauție, extrapolate situației in vivo. Aceste acțiuni sunt în legătură cu:

- proliferarea: factorii TGF sunt inhibitori puternici pentru o mare parte dintre celulele epiteliale și ale sistemului hematopoietic și stimulatori ai creșterii unor celule cu origine mezenchimală. Pentru unele tipuri celulare, TGF beta poate stimula sau inhiba creșterea celulară în funcție de alți factori de creștere prezenți, în același timp, la nivelul substratului creșterii. Inhibarea creșterii indusă de TGF beta este, în general, reversibilă, mai puțin în situațiile în care diferențierea este terminată;

- diferențierea: factorii TGF beta induc expresia fenotipului diferențiat în unele celule și o blochează în altele;

- funcția: TGF beta pot regla diferite aspecte ale funcțiilor diferențiate, efecte ce pot fi total independente de modificările proliferării celulare.

Există forme ale factorilor TGF beta active biologic și forme latente ce nu pot fi legate la receptorii celulari fără o activare prealabilă. Mecanismul activării este complex și insuficient cunoscut.



La nivelul matricei extracelulare și fluidului pericelular au fost identificate o serie de proteine care pot lega factorii TGF beta activi: decorina, biglicanul, heparina, fibronectina, laminina, colagenul tip IV (în matricea extracelulară), beta-glicanii solubili, alfa 2 macroglobulina, alfafetoproteina fetală (în lichidul extracelular).

Probabil, formele active ale TGF beta acționează local, în manieră autocrină sau paracrină în timp ce formele latente ar putea media interacțiuni la nivelul organelor țintă la distanță (fig. 10).

Reglarea disponibilităților biologice ale TGF beta, prin prisma posibilităților de legare la diversele proteine, este extrem de complicată. Consecința experimentală a acestei observații rezidă în faptul că identificarea TGF în țesuturi, prin imunohistochimie sau extracție biochimică, nu exprimă prezența TGF beta disponibil din punct de vedere biologic.

A fost descoperită relația existentă între status-ul receptorilor estrogenici și sensibilitatea celulară la acțiunile TGF beta.

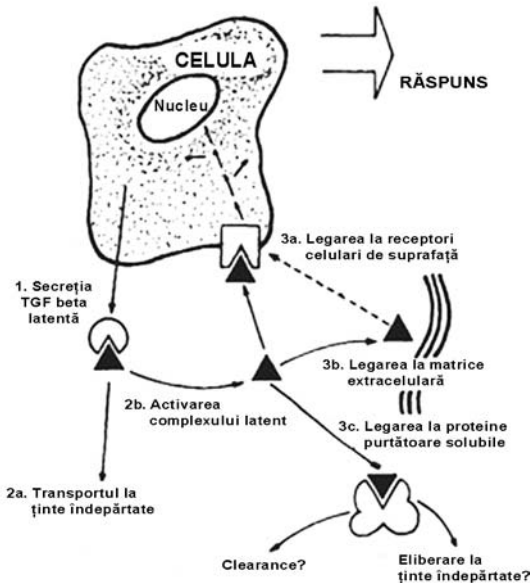


Fig. 10 Reglarea disponibilităților biologice ale TGF beta  
(după L.M. Wakefield)

Au fost identificate 3 proteine de legare majore la nivelul suprafeței celulare. Legarea TGF beta la nivelul celular induce efecte importante asupra expresiei genice și asupra proceselor citoplasmatiche. Este posibil ca TGF beta să inducă efecte importante asupra expresiei proteinelor matricei extracelulare și enzimelor implicate în degradarea lor. Se crede că unele efecte biologice ale TGF beta sunt mediate, parțial, prin alterări ale compoziției matricei extracelulare. Sensibilitatea tisulară mamară la acțiunea inhibitorie a TGF beta pare a fi modulată, în anumite condiții, de prezența EGF.

În condiții experimentale, s-a observat că mai mult de 95% din epiteliul glandular al glandei mamare în dezvoltare, nu se modifică deși este influențat de concentrații mari de mitogene. Această constatare a sugerat existența unui inhibitor endogen al creșterii care previne proliferarea epiteliului (excepție făcând regiunile terminale), în acest fel, hipertrofia ductală este anulată, între canalele mature menținându-se spații necesare dezvoltării ulterioare a alveolelor secretorii. TGF beta este un candidat plauzibil pentru această funcție de inhibitor endogen.

Administrarea experimentală a TGF beta, induce inhibarea dezvoltării ductale, efect reversibil și lipsit de modificări adiacente de tip displazie sau citotoxicitate. Morfologia canalelor inhibitate este asemănătoare celei a canalelor normale aflate în repaus (în privința procesului de creștere) fapt ce sugerează proprietăți endogene naturale pentru TGF beta. Aceste proprietăți au specificitate celulară (inhibarea se observă doar la nivelul duetelor și nu asupra structurilor secretorii lobulo-alveolare).

Studii imunohistochemice au demonstrat prezența celor 3 subtipuri de TGF beta la nivelul glandei mamare umane normale, intracelular, în epiteliul lobulilor și canalelor, extracelular, la nivelul stromei intralobulare și în țesutul conjunctiv pericanalicular.

Celulele epiteliale mamare normale răspund la acțiunea TGF beta prin inhibarea creșterii în cultură. Există unele variații individuale în privința gradului sensibilității răspunsului dar, în general, inhibarea se observă la doze relativ scăzute de TGF beta, mai mult de 80% din populația celulară fiind inhibată la doze maxime. Activitatea inhibitorie se observă numai într-un context particular de micromediu și arhitectură celulară, în acest context s-a ajuns la concluzia că TGF beta exogen, in vivo, este un inhibitor al creșterii activ doar asupra celulelor epiteliale

ductale de la nivelul mugurilor terminali și nu asupra epiteliiilor din alte arii ale glandei mamare.

In vitro, au fost observate efecte directe ale TGF beta, asupra diferențierii celulelor epiteliale mamare izolate. Aceste efecte sunt dirijate în sensul prevenirii diferențierii în stadiul secretor sau al blocării lactației.

Se poate rezuma reținând că izoformele TGF beta sunt prezente în glanda mamară normală. Pe baza experimentelor, in vitro și in vivo, au fost evidențiate rolurile lor în procese de reglare a creșterii și a funcțiilor. Este probabil că aceste efecte locale diferă în funcție de celula țintă, de stadiul dezvoltării sau maturației. TGF beta, este creditat cu roluri în inhibarea locală a proliferării celulelor epiteliale, a supresiei proceselor de ramificare laterală și de hiperplazie ductală.

Faptul că celulele epiteliale și stromale exprimă, in vivo, TGF beta, ARNm, poate argumenta acțiuni de tip autocrin, paracrin sau combinate și o potențială comunicare mezenchim-epitelii reciprocă via TGF beta. Prin efecte autocrine sau paracrine, TGF beta este un important mediator al inhibiției creșterii tumorale induse de tamoxifen la nivelul țesutului mamar.

Retinoizii (acidul retinoic, dihidroxivitamina D<sub>3</sub>) pot regla TGF beta și potența efectele sale de inhibare a creșterii. Interesul recent legat de tamoxifen și retinoizi ca agenți chemopreventivi pentru cancerul sînului a generat o mare atenție.

Factorii de creștere TGF beta, TGF alfa, EGF, bFGF au fost investiți cu acțiuni de stimulare a angiogenezei. Modificări ale colagenului și vascularizației pot crește densitatea glandulară fapt ce constituie un important factor de risc în dezvoltarea leziunii maligne.

Au fost identificate noi peptide cu acțiuni de inhibare a creșterii. Mammatatina reprezintă două sau mai multe peptide izolate, inițial, din mediu condiționat de celule epiteliale mamare. Are capacitatea inhibării creșterii celulelor mamare umane fără efecte asupra țesuturilor cu alte origini.

*MDGI* (mammary-derived growth inhibitor) este o proteină nucleară existentă în două sau mai multe izoforme, inițial purificată din glanda mamară bovină. Este exprimată de celulele alveolare mamare, expresie inhibată de EGF, fapt ce sugerează rolul MDGI în diferențierea și creșterea țesutului mamar în lactație. Ideea utilizării terapeutice a inhibitorilor naturali și a agenților de diferențiere specifici epiteliiului mamar este

atrăgătoare. Cunoașterea funcțiilor acestor factori este, deocamdată, rudimentară. Aceasta face necesară continuarea studiilor în vederea determinării potențialului lor terapeutic.

Factorii de creștere insulin-like (IGF-I, IGF-II) sunt homologi structurali insuliniici cu activități mitogene *in vivo* și *in vitro*. Aceste peptide se caracterizează și prin alte acțiuni care includ capacitatea de a modifica stadiul diferențierii celulelor țintă prin influențarea producerii AKNm, sintezei și secreției proteice.

IGF-I este sintetizat de ficat (sub controlul GH) și are asupra epiteliului mamar o acțiune asemănătoare insulinei. Cantitățile de IGF-I cresc în timpul pubertății și sarcinii (în prezența E), în timpul sarcinii, concentrațiile sunt proporționale cu cele ale HPL.

IGF-I este un potențial stimulator al creșterii țesutului mamar și al producerii secreției lactate. Plasarea sa în cultura celulară de glandă mamară bovină, în lactație, determină o creștere a incorporării <sup>3</sup>H-timidinei în ADN la nivelul celulelor epiteliale secretorii, celulelor mio-epiteliale și fibroblaștilor stromali.

În țesutul mamar sunt prezente două tipuri de receptori: tipul 1 este identic receptorului insulinic și are o mare afinitate pentru IGF-I; tipul 2 are afinitatea mai mare pentru IGF-II. Se pare că efectele mitogene ale IGF-I și IGF-II sunt mediate de IGF-IR, foarte răspândit în țesutul normal. IGF-IIR are o semnificație necunoscută.

ARNm al IGF-I și IGF-II se găsește în cantități relativ scăzute în țesutul mamar. Nu este clar în ce măsură producerea locală de IGF contribuie la creșterea și remodelarea mamară.

IGF-I este un mediator fiziologic al creșterii normale. Funcția IGF-II este mai puțin clarificată. IGF-I poate funcționa într-o manieră paracrină fiind exprimat în celulele stromale. IGF-II ar putea fi implicat în mecanisme de tip autocrin.

EGF (epidermal growth factor) este o polipeptidă ce influențează proliferarea și diferențierea unor varietăți celulare. EGF și TGF alfa pot activa EGFR și sunt, probabil, produși local în unele țesuturi mai mult ca factori de creștere locali decât ca hormoni sistemici.

EGF stimulează multiplicarea celulelor epiteliale mamare și pare indispensabil dezvoltării lobulo-alveolare. Inhibă diferențierea secretorie (rol asemănător celui al P). Concentrațiile serice nu cresc în timpul sarcinii

iar activitatea mitogenică descrește proporțional cu diferențierea structurilor lobulo-alveolare.

Procesele celulare sunt induse de EGF prin intermediul receptorilor de membrană. EGFR (erbB-1) sunt glicoproteine ce se exprimă în 3 domenii: extracelular, transmembranar și intracelular, ultima secvență antrenând activitatea tirozinkinazei. Stimularea sau supraexprimarea EGFR au fost implicate într-o varietate de cancere între care și cel mamar. Prezența acestor receptori reduce răspunsul la tratamentul cu tamoxifen și, în general, semnifică un prognostic rezervat.

Numărul EGFR este crescut de tiroxină și P. Un mecanism al acțiunii acestui factor de creștere ar fi stimularea sintezei de collagen tip IV (în sinergie cu corticoizii, care inhibă collagenaza tip IV) și stimularea aplicării celulelor epiteliale pe lamina bazală.

În timp ce EGF prezintă specificitate redusă în legătură cu tipul celular, FGF stimulează în special celulele stromale. Se pare ca diferitele tipuri tisulare ale glandei mamare răspund preferențial acțiunii unui factor de creștere dat. Prezența indispensabilă a mezenchimului pentru diferențierea și creșterea celulelor epiteliale subliniază interacțiunile foarte strânse între diferitele tipuri celulare ale glandei mamare.

PDGF (platelet derived growth factor) stimulează celulele stromale și ar putea fi responsabil de reacția stromală intensă prezentă la nivelul tumorilor primare. De asemenea, stimulează celulele stromei în producerea de IGF. Acțiunile biologice ale PDGF asupra componentei stromale s-ar exercita prin mecanism paracrin sau autocrin.

TGF alfa este o polipeptidă ce posedă cca 35% homologie cu EGF. Există o competitivitate între cei doi factori față de legarea la EGFR. TGF alfa poate stimula proliferarea celulară și angiogeneza.

pS2 este o proteină ce poate fi evidențiată în linia celulară MCF-7 stimulată estrogenic. Această proteină prezintă unele caracteristici asemănătoare factorilor de creștere dar funcțiile sale nu sunt cunoscute.

pS2 ar putea reflecta o cale de stimulare dependentă de activitatea steroizilor. Ca și EGFR, pS2 pare a avea o capacitate predictivă mai mare decât cea a ER în contextul aprecierii răspunsului la terapia endocrină.

pS2 a fost detectată în țesutul mamar normal (recoltat în timpul mamoplastiilor). Concentrațiile sunt mai mici decât în țesuturile

neinvadate rezultate din mastectomiile efectuate pentru carcinom. A fost detectat ARNm pS2. Cantitățile din țesutul normal au fost similare celor din țesutul neinteresat rezultat din mastectomii (în țesutul carcinomatos concentrațiile sunt de 5 ori mai mari). Diferențele de concentrații ar putea fi puse în legătură cu influențele hormonale legate de dezvoltarea sau prezența tumorală.

Important pentru clinician sunt mecanismele lactației și secreției.

Laptele este sintetizat la nivelul celulelor alveolare pe baza elementelor moleculare sangvine. Transferul precursorilor în celulele alveolare și eliminarea constituenților laptelui în lumenul alveolar se realizează pe diverse căi.

*Exocitoză.* Proteinele și glucidele sunt secretate prin exocitoză, proces în care membranele veziculelor secretorii fuzionează cu membrana apicală pentru a elimina conținutul. Proteinele sunt sintetizate în reticulul endoplasmic apoi deplasate în aparatul Golgi, unde, împreună cu fosfații și  $\text{Ca}^{++}$  formează agregatele ce sunt incorporate în veziculele de secreție.

Lactoza este sintetizată la nivelul aparatului Golgi prin acțiunea lactoz-sintetazei. Este eliberată în lumen tot prin exocitoză.

*Secreția lipidelor* – se realizează printr-un proces apocrin în care picăturile lipidice se grupează în vecinătatea membranei, ulterior fiind expulzate la nivelul zonei apexului.

Acizii grași din laptele uman au, în mare parte, lanțuri lungi și provin din alimentație sau țesutul adipos. Cei cu lanț scurt sunt sintetizați de glandă.

*Difuziunea* – este mecanismul prin care se realizează transportul apei și cationilor monovalenți. Mișcarea apei se face sub influența gradientului osmotic creat de lactoză. Concentrațiile  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{Cl}^-$  sunt mai reduse în lapte comparativ cu citoplasmă. Deplasarea acestor elemente spre membrana apicală este limitată prin mecanisme necunoscute.

*Pinocitoza. Exocitoza* – transportul imunoglobulinelor se face prin mecanism transcelular mediat de receptori. Cea mai abundentă imunoglobulină din laptele uman este IgA, în cea mai mare parte sintetizată local, în colostru și lapte se mai găsesc mici cantități de IgC, IgE și IgM.

*Calea paracelulară* explică prezența numeroaselor celule aflate în lapte, în timpul sarcinii, o parte din legăturile strânse intercelulare se

deschid și permit trecerea componentelor plasmatice și a materialului celular, în prima perioadă post partum, concentrația celulară este  $1-2 \times 10^6$ /ml, ponderea deținând-o leucocitele (neutrofile, macrofage, limfocite). Această concentrație se reduce evident în prima lună de lactație. Este probabil ca permeabilitatea complexelor joncționale să fie reglată de factori prezenți în secrețiile alveolare (fig. 11).

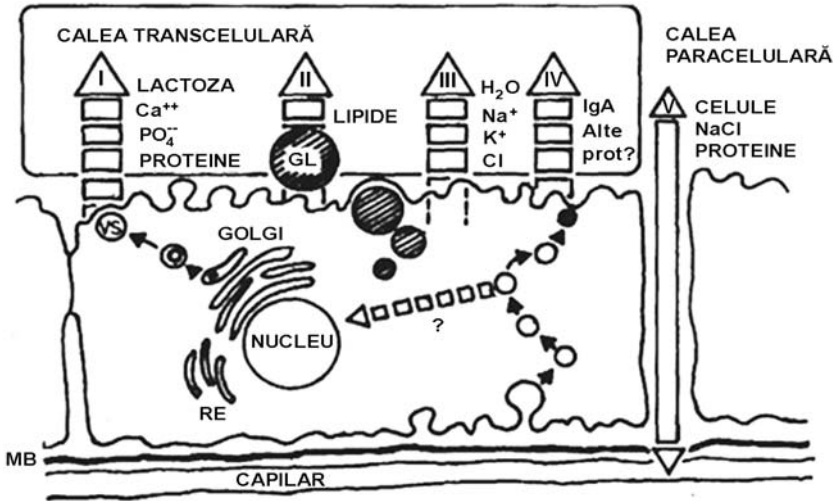


Fig. 11 Caile sintezei și secreției laptelui în celula alveolari  
(după AR. Fuchs)

I. Exocitoza; II. Secreția lipidică; III. Difuziunea apei și ionilor prin membrana apicală; IV. Pinocitoza; V. Calea paracelulară; VS - veziculă de secreție; RE - reticul endoplasmic; GL - globul lipidic; MB - membrana bazală.

*Controlul endocrin al funcției glandei mamare.* Glanda mamară și funcția de lactație sunt apărute târziu în istoria evoluției permițând definirea categoriei mamiferelor. Activitatea glandei mamare este legată intim de ciclul reproducerii, hormonii ce-i controlează funcționalitatea fiind cei implicați în reglarea secreției lactate. Intervin și hormonii care controlează metabolismul. Glanda mamară a fost numită „oglină sistemului endocrin”. Lactația depinde de balanța sensibilă a interacțiunii unei serii de hormoni. Axa hipotalamo-hipofizară intactă este esențială pentru inițierea și menținerea lactației.

Activitatea glandei mamare este tranzitorie. Ciclul gestație-lactație se traduce printr-o invazie a țesuturilor mamare anexe de către celulele epiteliale canaliculare și alveolare în cursul sarcinii. Funcția glandei mamare depinde în totalitate de factorii hormonal: steroizi ovarieni sau placentari, hormoni ai hipofizei anterioare, polipeptide placentare, insulina, tiroxină. Controlul endocrin al acestei funcții este, probabil, unul dintre cele mai complexe din organism.

Inițierea și menținerea producerii laptelui depind de o serie de procese, fiecare controlat de complexe hormonale specifice:

1. mamogeneza (dezvoltarea glandei mamare);
2. lactogeneza (inițierea secreției lactate);
3. galactopoieza (menținerea secreției);
4. galactokineza (eliberarea produsului de secreție).

*Hormonii mamogeni.* Creșterea și diferențierea glandei mamare sunt influențate de o varietate de hormoni. Creșterea ductală este controlată de E, GH, glucocorticoizi și unii factori de creștere, în creșterea lobulo-alveolară intervin E, GH, PRL, P, glucocorticoizii.

Cunoștințele privind hormonii mamogeni la om sunt limitate și derivă, în special, din studiul pacientelor cu anomalii genetice ale funcțiilor gonadală și pituitară.

Importanța hormonilor ovarieni este certă pentru că ei inițiază dezvoltarea sîmului la cazurile cu insuficiență gonadală sau la animalele ovariectomizate înaintea pubertății. Aceste efecte nu se realizează decît în prezența hipofizei. E stimulează eliberarea PRL și sensibilizează glanda mamară la acțiunea acestui hormon.

Placenta umană produce HPL, hormon asemănător structural și biologic hormonilor GH și PRL. Deși acțiunile mamotrope ale HPL au fost demonstrate, rolul său în mamogeneza normală n-a fost clarificat. Continuarea mamogenezei, în absența PRL, (condiții experimentale) argumentează rolul fiziologic al HPL în creșterea și diferențierea glandei mamare în cursul sarcinii.

Rolul GH nu este stabilit cu certitudine (au fost raportate cazuri cu dezvoltare mamară normală în absența acestui hormon). GH ar asigura o bună dezvoltare a canalelor galactofore în sinergie cu E și PRL. Administrarea GH crește semnificativ producția lactată la bovine printr-un mecanism indirect ce presupune o creștere a concentrațiilor sistemice ale IGF-I.



Factorii de creștere (EGF, IGF) susțin procesul mamogenezei.

Androgenii au un presupus rol în troficitatea acinilor, rol ce n-a fost probat. În doze farmacologice, nu au activitate de tip progestativ antiestrogenică. În doze mai mari, sau în administrare prelungită induc hipomastia.

Efectele HGG asupra epiteliului mamar au fost testate pe liniile celulare epiteliale mamare umane MCF-1 OF (linie eeteiară necanceroasă) și MCF-7, linie celulară derivată din carcinom mamar metastatic. Tratamentul cu HCG inhibă creșterea celulelor MCF-1 OF, inhibiție dependentă de doză. Acest tratament induce o creștere a ARNm al inhibinelor alfa și beta (amplificarea nu este manifestă pentru ARNm TGF alfa și TGF beta). HCG stimulează, deci, sinteza inhibinei în celulele epiteliale mamare.

Inhibina ar putea acționa ca un mediator local al activității HCG. Deși la nivelul epiteliului mamar nu s-au descris receptori specifici, a fost demonstrat un efect hormonal direct, mediat de receptorii de tip LH. Legarea la acești receptori activează proteina Gs care stimulează adenilciclaza. Creșterea AMPc stimulează proteinkinaza AMP c-dependentă determinând creșterea sintezei și secreției steroizilor.

Producerea inhibinei este, de asemenea, reglată pe calea AMPc. Acest fapt sugerează că sinteza inhibinei, prin stimulare HCG, în celulele epiteliale mamare se realizează prin același mecanism.

Elementele stromale, în mod deosebit țesutul adipos, par a avea un rol activ în dezvoltarea elementelor glandulare cu atât mai mult cu cât interacțiunile dintre celulele alveolare, ductale și stromale sunt necesare creșterii normale. Țesutul adipos facilitează creșterea celulelor mamare în cultură și previne fuzionarea canalelor. Posedând E și ER, acest țesut pare a avea un rol mai important decât se credea.

Efectele hormonilor mamogeni sunt mai puțin eficiente in vitro decât in vivo. Această observație sugerează necesitatea unei activități sinergice a factorilor de creștere mamari și extramamari. La sfârșitul sarcinii, fiecare sîn are o greutate de cca 400g. Factorii ce contribuie la această dezvoltare sunt: hipertrofia vasculară, a celulelor mio-epiteliale și țesutului conjunctiv, depunerea de grăsime, retenția de apă și electroliți.

*Hormonii de lactație.* Procesul lactogenic necesită o glandă mamară complet dezvoltată, prezența PRL, glucocorticoizilor, insulinei, hormonilor tiroidieni și, probabil, a GH, scăderea E și P.

În timpul sarcinii HPL substituie activitățile PRL și GH hipofizari. HPL își motivează denumirea prin activitatea lactogenică demonstrată experimental. Nu există evidențe ale acestei activități la om, in vivo. HPL are acțiuni mamotrope, stimulează creșterea epiteliului ductal în fragmentele de glanda mamară umană în timpul lactației. Se pare că rolul acestui hormon la nivelul glandei mamare umane este cel de stimulare a proliferărilor mai mult decât al secreției lactate.

Deși nu posedă efecte lactogene, insulina și tiroxina au efecte permissive în acest proces. Hormonii tiroidieni cresc secreția lactalbuminei. Hormonii steroizi au efecte sinergice cu ale PRL de mamogeneză. Acești hormoni inhibă acțiunea lactogenă a PRL. După naștere, se produce o scădere rapidă a HPL și hormonilor steroizi, hormoni care, în timpul sarcinii, antagonizează efectele PRL asupra epiteliului mamar. Se consideră că scăderea P este esențială pentru instalarea secreției lactate. Această idee este argumentată de acțiunile P în direcțiile inhibării secreției și blocării efectelor PRL ca efector mamar.

Secreția hipotalamică a PIF în sistemul port hipotalamo-adenohipofizar scade, fapt ce facilitează secreția hipofizară a PRL.

Lactogeneza se caracterizează prin activitatea sintetică a glandei. Componentele laptelui se află în lumen (lactogeneza I). La naștere, sinteza este intens amplificată și se însoțește de o marcată hipertrofie a celulelor epiteliale mamare (lactogeneza H).

PRL este hormonul lactogen pentru multe specii studiate. Injectarea PRL induce lactogeneza I la animale la care hipofiza, SR și ovarele sunt suprimate. Același efect se observă prin adăugarea PRL în cultura de țesut mamar. Efectul lactogenic al PRL se exercită direct asupra celulelor epiteliale și poate fi amplificat de prezența altor hormoni (GH, corticoizi).

Lactogeneza II se instalează odată cu modificările hormonale induse la naștere. Această perioadă se caracterizează prin creșterea evidentă a PRLR la nivelul celulelor mamare și prin creșterea nivelelor plasmatiche ale PRL.

PRL determină transcripția genelor proteinelor laptelui la nivel genomic și favorizează translația ARNm. Genele ce codifică alfa lactalbumina și cazeinele au elemente reglatorii care sunt recunoscute prin mesajul prolactinic transmis de la nivelul legării hormonului cu receptorul său membranar. Corticosteroidii au un efect sinergic. P are un efect inhibitor asupra PRL la nivelul transcripției genice. Acțiunea P este

legată de prezența receptorilor în celulele mamare, numeroși în timpul lactogenezei I, aproape dispăruți în timpul lactației.

Hormonii lactogeni își exercită rolurile asupra mecanismelor celulare responsabile de sinteza componentelor laptelui. Insulina crește volumul reticulului endoplasmatic, acțiune stabilizată de corticoizi. PRL participă la polarizarea elementelor celulare.

Toți hormonii metabolismului matern sunt implicați, cel puțin indirect, în întreținerea secreției lactate. Relația dintre PRL și menținerea lactației instalate este neclarificată. Administrarea bromocriptinei, în primele zile după naștere, determină scăderi ale PRL care, de obicei, se însoțesc de anularea secreției lactate. Dacă eliberarea PRL este stimulată (metoclopramide-antagonist dopa-minergic, TRH) apar fenomene de angorjare prin creșterea volumului secreției. Cu toate acestea, o relație cantitativă precisă între concentrațiile sistemice naturale ale PRL și rata secreției lactate nu este bine documentată la om.

*Hormonii galactopoietici.* La femeia care alăptează, PRL pare a fi singurul hormon galactopoietic important. Inhibarea selectivă a secreției PRL cu ajutorul bromocriptinei inhibă lactația. Hormonii metabolici și glucocorticoizi sunt necesari secreției lactate continue fără a fi necesare concentrații mai mari decât cele din afara puerperalității.

Cel mai important hormon lactogen și galactopoietic, PRL, este secretat în cantități crescute în timpul sarcinii. Creșterea devine marcată în timpul nașterii. În sarcină cantitățile mari de E stimulează sinteza și eliberarea PRL. După naștere E scade. Aceeași scădere se observă și pentru concentrațiile plasmatice ale PRL. Pentru menținerea acestor concentrații intervine actul suptului care inițiază atât reflexul golirii glandei cât și pe cel al eliberării PRL.

Eliberarea PRL este controlată de neuronii dopaminergici hipotalamici care mențin eliberarea tonică a dopaminei de la nivelul eminentei mediane în sistemul port și în plexul capilar al lobului anterior. Dopamina inhibă eliberarea PRL în timp ce actul suptului anulează această influență. Efectul suptului este mediat de neuronii dopaminergici în hipotalamus. Fiecare supt se asociază unei creșteri rapide a PRL plasmatice. PRL atinge un peak în 20-40 min. și revine la concentrațiile bîzice în 3-4 ore.

Secreția lactată continuă depinde de concentrațiile crescute de PRL și acestea de frecvența alăptărilor. După naștere, o întârziere de 1-2 zile a

începerii alăptării diminuează receptivitatea hipofizară la stimulul eliberării PRL. Pentru stabilirea lactației este foarte importantă punerea nou născutului la sân cât mai devreme posibil. Practica utilizată în unele spitale în a începe alăptarea după 24-48 ore trebuie abandonată. Acest fapt este important mai ales pentru lehuzele care au născut prin operație cezariană, la care accentuarea secrețiilor de OXT și PRL, legată de nașterea pe căi naturale, lipsește.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale PRL, indusă de actul suptului, prezintă variații individuale și diurne și este maximă în timpul nopții (valorile cele mai scăzute se înregistrează în cursul dimineții).

Eliberarea PRL în laptele intraalveolar este maximă în timpul lactogenezei apoi scade dar rămâne detectabilă până la întreruperea alăptării. Prezența PRL în lapte ar putea influența funcțiile mamară (inițierea și menținerea lactației) și intestinală (a nou născutului) prin influențarea schimburilor în cadrul absorbției.

Pe măsură ce durata lactației crește inducerea concentrațiilor plasmatice ale PRL prin actul suptului diminuează. Pentru a fi menținute concentrații plasmatice ridicate trebuie să se practice minimum 6 alăptări zilnic.

*Hormonii galactokineticii.* Laptele acumulat în lumenul alveolar nu poate trece (pasiv) în canale. Este necesară contracția celulelor mio-epiteliale perialveolare. Aceste celule comprimă alveolele dirijând laptele în sistemul ductal. Cel mai important hormon galactokinetic este OXT. Este stabilit faptul că OXT este stimulul fiziologic ce activează celulele mio-epiteliale și permite evacuarea laptelui de la nivelul glandei. Vasopresina posedă numai 1/50-1/100 din potențialul OXT.

Ca și celulele miometrului, mioepiteliocitele posedă OXTR specifici. După naștere, se observă o creștere marcată a numărului acestor receptori. Eliberarea OXT, la nivelul neurohipofizei, se află sub control nervos și, în timpul lactației, stimulul este reprezentat de actul suptului. Inervația senzitivă este cea areolo-mamelonară și reprezintă zona de start a căii aferente a acestui reflex neuroendocrin. Etapele ulterioare ale acestui circuit sunt: măduva, coloanele antero-laterale, hipotalamus (nucleul paraventricular), tractul hipotalamo-hipofizar, hipofiza posterioară.

Evacuarea alveolară adecvată este esențială pentru lactația normală din două motive: furnizează laptele nou născutului și asigură continuarea

secreției lactate (în alveolele golite). Celulele alveolare, aplatizate în alveolele destinse, își încetează activitatea secretorie și sunt supuse rapid unor modificări degenerative.

Tratamentul cu OXT, în primele zile de lehuzie, este util în cazurile cu angorjare mamară. Eliberarea OXT, în timpul suptului, favorizează și contractilitatea uterului necesară drenajului tohiilor și involuției.

Involuția glandei mamare este rapidă în cazul femeilor care nu alăptează, în perioada ce urmează alăptării, involuția este gradată și se realizează în timp. Acest proces este explicat de anularea secreției prolactinice. La aceasta se adaugă factori mecanici și factori locali.

Consecințele endocrine ale lactației – *amenoreea* – are o durată mai mare la femeile care alăptează. Posibilitatea apariției unei noi sarcini este exclusă o perioadă. Protecția contraceptivă oferită de amenoreea de lactație este comparabilă cu cea asigurată prin metodele contraceptive orale și de barieră.

În cazul femeilor care nu alăptează, ovulația reapare în intervalul 7-10 săptămâni post partum. La cele care alăptează, intervalul anovulator este variabil și depinde de frecvența zilnică a episoadelor alăptării și de starea de nutriție.

Ovulația precede prima menstruație la mai mult de jumătate din femeile care alăptează (aspect decelat prin mijloace de investigație: biopsii de endometru, citologie vaginală, mucus cervical, temperatură bazală). Cu cât durata lactației crește, sîngerările anovulatorii, manifeste înaintea reluării ovulației, devin mai frecvente.

Dozări ale P plasmatic, efectuate femeilor ce alăptează, au permis desprinderea concluziei că prima ovulație este urmată de o fază luteală neadecvată, considerată, în 40% din cazuri, incompatibilă cu fecunditatea. La femeile ce nu alăptează această situație este mai frecventă (75%).

S-a pus problema utilizării *contracepției* înainte de reparația menstruației. Răspunsul este pozitiv pentru că prima ovulație se caracterizează prin fecunditate în 10-13% din cazuri. Contraceptivele orale ce conțin estrogeni pot fi utilizate pentru că foarte mici cantități de steroizi apar în lapte. Se consideră că aceste preparate nu pot inhiba lactația stabilită.

Progestativele trec în lapte și în sîngele nou născutului dar fără semnificație.

Lactația nu este afectată de DIU. Inserțiile realizate imediat post parfüm se însoțesc de 20-30% eliminare. De aceea manevra inserării trebuie făcută la 6-8 săptămîni de la naștere. Se consideră că riscul perforațiilor este mai mare cînd DIU se insera femeilor care alăptează.

Amenoreea ce însoțește lactația este explicabilă prin intervenția unor factori: disfuncția hipotalamică, absența răspunsului hipofizar, status-ul ovarian refractar stimulului gonadotrop. Aceste modificări sunt legate de sarcină și lactație.

La ambele categorii de femei (în funcție de alăptare) răspunsul hipofizar la acțiunea GnRH este suprimat în lehuzie. El se instalează gradat în perioada ce urmează primelor 6 săptămîni.

Concentrațiile plasmatice mari ale PRL explică absența răspunsului.

Nivelele estrogenice sunt scăzute cu toate că FSH este normal. Scăderea numărului alăptărilor determină revenirea PRL la titrurile din afara sarcinii. Concentrațiile estrogenice cresc, ele fiind urmate de vîrfuri de secreție ale LH, de tip ovulator. Variabilitatea instalării ovulației este legată, desigur, și de procesul foliculogenezei.

*Homeostazia calciului.* Metabolismul calcic în perioada lactației umane este incomplet cunoscut. Au fost constatate creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale calcitoninei dar și valori normale (la animal există creșteri evidente). Status-ul paratiroidian pare normal (apreciat prin concentrațiile plasmatice ale PTH).

Mamele adolescente prezintă riscul demineralizației osoase datorită necesarului propriu de calciu și aportului insuficient. Femeile cu osteoporoză preexistentă prezintă același risc.

În cazul femeilor cu aport exogen de vitamină D normal, creșterea absorbției intestinale poate acoperi necesarul de calciu din lapte, modificările osoase în cursul sarcinii și alăptării fiind reduse. Creșterea producerii 1,25-dihidroxi-vitaminei D<sub>3</sub>, constituie o parte din mecanismul adaptării la necesarul de calciu. În prima jumătate a sarcinii, a fost observată o creștere a formării 1,25 - dihidroxi colecalciferolului, în special în placentă, fapt ce determină o balanță calcică pozitivă în sectorul matern, în a doua jumătate a gestației, crește transferul spre făt iar suplimentarea prin aport matern se ridică la cca 40%. A fost constatată o corelație semnificativă între compușii vitaminei D în plasma maternă și lapte.

*Compoziția laptelui.* În timpul sarcinii, în lumenul alveolar se găsește o secreție, precolostru, formată din material celular și exsudat plasmatic ce conține imunoglobuline, lactoferină, serumalbumine,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și mici cantități de lactoză. După naștere, acest material, devenit colostru, este secretat 3-4 zile, cca 40 ml/zi, în acest interval se instalează o secreție intensă a epiteliului alveolar, o creștere a volumului secreției, a cantităților de proteine și lactoză. În primele 10-14 zile, compoziția laptelui se schimbă gradat pînă la maturare.

Compoziția laptelui uman variază în diferite stadii ale lactației, diferite momente ale zilei, chiar între cele două glande. Cele mai evidente diferențe sunt cele privind concentrațiile lipidelor. Aceste concentrații cresc pe măsură ce durata lactației se mărește, creștere legată de amplificarea necesităților calorice ale copilului.

Stadiul lactației influențează și componentele proteică, glucidică și minerală. Inițial, concentrațiile în proteine și clorură de sodiu sunt mari apoi scad. Dieta proteică pare a influența mai mult volumul secreției lactate decît compoziția sa proteică. Concentrația în lactoză crește rapid în prima săptămînă apoi lent.

Gravidele care nasc prematur au o secreție lactată ce prezintă o serie de particularități:

- concentrații ale compușilor proteici mai mari și ale lactozei mai mici (această diferență persistă 3-5 săptămîni necesarul proteic al prematurului fiind mai mare decît cel al nou născutului la termen);

- concentrațiile acizilor grași sunt mai mari (necesari și suficienți pentru dezvoltarea țesutului cerebral);

- laptele lehuzei care a născut prematur conține aminoacizii esențiali considerați foarte importanți pentru dezvoltarea acestei categorii de nou născuți;

- concentrațiile de  $\text{Ca}^{++}$  și fosfor sunt inferioare, de aceea suplimentarea acestor elemente este recomandată.

Colostrul și laptele conțin o varietate de proteine, peptide și steroizi care sunt active biologic. O parte din hormonii și factorii de creștere prezenți în lapte au concentrații mai mari decît cele plasmatică maternă. Unii sunt transportați rapid, din circulația maternă, fără modificări ale structurii sau activității. Alții par a suferi modificări (glicozilare, fosforilare, proteoliză) la nivelul glandei mamare și/sau laptelui.

Se presupune că alte categorii (hormoni tiroidieni, RLX, factor de eliberare PTH, E, GnRH, PRL, IGF, EGF, substanțe bioactive nehormonale) sunt sintetizate la nivelul glandei mamare.

Funcțiile unor substanțe bioactive din lapte nu sunt bine cunoscute. Ele pot influența dezvoltarea și funcția mamară. Menținerea și încetarea lactației, involuția mamară par a fi influențate de variații factori de creștere sau inhibitori ai creșterii. Agenții bioactivi din lapte intervin în transferul substanțelor nutritive și în reglarea creșterii și diferențierii țesuturilor neonatale.

În colostrul sau/și laptele uman au fost identificate următoarele categorii hormonale: glucocorticoizi (concentrații mai mici decât cele plasmatice), E (scad în primele 5 zile apoi se mențin în concentrații stabile cea 6 săptămîni), P (scade evident după 24 ore de la naștere, fapt pus în legătură cu rolul său în debutul secreției lactate), GnRH, GRH, TRH, TSH, T<sub>4</sub> și T<sub>3</sub>.

PRL se află în laptele uman sub mai multe forme moleculare cu variate aspecte ale imunoreactivității și activității biologice. Aceste varietăți prolactinice ar contribui la conturarea imunității active a nou născutului prin modularea funcției imunitare și a expresiei antigenelor de suprafață a seturilor celulare specifice.

Laptele uman conține factori de creștere. IGF-I este sintetizat de fibroblaștii țesutului mamar. Secreția mamară conține cantități mari de precursori ai EGF fapt ce sugerează sinteza locală a acestui factor de creștere. Concentrațiile EGF în laptele uman nu se modifică în funcție de perioada lactației. EGF și TGF alfa stimulează proliferările celulare.

În secreția lactată umană au fost identificați și alți factori de creștere: MDGF-1 (Mammary-derived growth factor-1), bFGF (Basic fibroblast growth factor) precum și factori inhibitori ai creșterii.

În laptele uman au fost identificate diferite forme de eicosanoizi: PGE, PGF, TxB2, 6 ceto-PGF 1 alfa, TxA2, PGI2. A fost sugerată funcția citoprotectivă pentru intestinul nou-născutului.

*Aspecte imunologice ale alăptării.* Glanda mamară face parte dintr-un sistem specific adaptat pentru a conferi nou născutului protecția față de infecțiile gastrointestinale și respiratorii.

Nou-născutul uman este mai puțin dependent de secreția lactată maternă pentru că placentă umană este permeabilă transferului IgG



(placenta altor mamifere este impermeabilă). La naștere, nou-născutul posedă imunitatea ce reflectă „experiența” maternă. IgA nu este transmisă. Deoarece nou-născutul este agamaglobulinemic la nivelul suprafețelor mucoaselor protecția asigurată prin IgA, prezentă în colostru și lapte, este esențială pentru stabilirea apărării imunologice antimicrobiene. Formele secretorii ale IgA constituie protecția față de pasajul microorganismelor în circulația sistemică. IgA reprezintă 90% din imunoglobulinele conținute în colostrul și laptele uman.

Membranele mucoaselor nou-născutului, în special prematur, sunt permeabile pentru antigene și microorganisme, favorizând accesul antigenelor intestinale în circulație. Legarea IgA la suprafața mucoaselor previne pasajul antigenelor prin epitelii. Colostrul conține factori adiționali necesari maturării barierei intestinale a nou-născutului.

Laptele uman conține un număr de factori imunologic activi – IgA, IgG, IgM, IgE, componente secretorii libere, mediatori imunosecretori (complement  $C_3$ ,  $C_4$ , factori chemotactici), factori nespecifici (lactofermă, lizozom, lactoperoxidază), componente celulare (cca 100.000/ml). Conținutul în imunoglobuline este maxim în prima săptămână apoi scade pe măsură ce crește producția proteinelor specifice din lapte.

Flora predominantă a copiilor hrăniți la sân este constituită din *Lactobacillus bifidus*, element ce suprimă dezvoltarea florei patogene. Anticorpul constituie o componentă foarte importantă în colostru și lapte.

Celulele prezente în glanda mamară și secrețiile sale reprezintă subpopulații leucocitare selectate din celulele migrate din țesutul limfoid intestinal sau bronșic care au capacitatea secretării anticorpilor într-o manieră independentă de contactul cu antigenele locale. Ele reflectă răspunsul imunologic al mamei față de agenții mediului înconjurător și, deci, și răspunsul nou-născutului.

Cele mai numeroase celule în lapte (70-80%) sunt monocite cu capacitate fagocitare. Neutrofilele reprezintă 15-20%, cca 10% fiind celule B și limfocite T. Celulele inflamatorii diferențiate, în general, lipsesc. Laptele uman asigură protecția față de agenții patogeni intestinali și respiratori, în laptele uman infectat au fost decelați agenți patogeni de tipurile: rubeolă, hepatită B, citomegalovirus, HIV. Infecția neonatală cu aceste virusuri n-a fost demonstrată. Interesul privind secreția lactată ține de particularitățile sale nutriționale și imunitare. Progresele

incontestabile realizate în ameliorarea valorii nutriționale a laptelui artificial destinat prematurilor nu reușesc să înlocuiască factorii de apărare antiinfecțioasă existenți în laptele femeii.

Funcționalitatea acestor factori, la nou-născut, este stabilită (exemplu: IgA previne aderarea virusurilor la celulele epiteliale intestinale și contribuie la protejarea față de absorbția intestinală a proteinelor străine).

A fost stabilită prezența EGF în laptele uman. Factorii de creștere de tip insulenic sunt, de asemenea, prezenți, în secreția lactată se află și cantități importante de proteine ce leagă IGF. Probabil, aceste proteine sunt produse și de țesutul mamar.

Prezența și rolul factorilor de creștere au crescut interesul pentru cercetarea privind calitățile laptelui matern, recoltarea și conservarea sa în sensul ameliorării calităților produsului colectat și distribuit prin băncile de lapte.

*Dieta maternă și alăptarea.* Multe dintre femeile care alăptează sunt interesate de dietă și de creșterea în greutate atât timp cât trebuie „să mănânce pentru doi”. Recomandarea aportului energetic de 2750 cal/zi pentru o femeie de 55 kg, în timpul alăptării, pare exagerată pentru o populație sedentară, în timpul sarcinii, organismul matern depozitează 2-4 kg grăsimi care sunt mobilizate în timpul alăptării și de care trebuie să se țină cont atunci când se calculează dieta (cca 50% din acizii grași ai laptelui au originea în depozitele tisulare). O dietă ce asigură  $2350 \pm 250$  cal/zi, pentru o femeie de 60 kg, reprezintă un aport energetic adecvat revenirii la greutatea anterioară sarcinii.

*Suprimarea lactației.* Se utilizează bromocriptina, agonist dopaminergic, inhibitor al eliberării PRL. Este eficientă în suprimarea lactației (post partum) chiar dacă, uneori, secreția lactată poate reveni după încetarea administrării drogului. Posologia: 2,5mg de două ori pe zi, 14 zile. Efectele secundare: grețuri, vărsături, hipotensiune, vertije. Numeroși practicieni consideră că bromocriptina nu trebuie utilizată de rutină. Absența stimulului reprezentat de supt poate determina încetarea lactației în aproximativ o săptămână fără utilizarea medicației. Bromocriptina (Parlodel) se utilizează și pentru prevenirea instalării lactației. Administrarea începe în sala de nașteri și continuă 14 zile, un comprimat dimineața și seara, în timpul meselor, 1,5 comprimate în două prize, 4 zile, 0,5 comprimate în două prize, 3 zile. În faza automatismului mamar, inhibitorii

PRL sunt ineficienți pentru că hormonul are concentrații sanguine mici. Se va proceda la golirea cât mai atentă a sînilor aplicarea de bandaje, restricție hidrică.

*Medicamentele și alăptarea.* Pasajul medicamentelor în lapte urmează regulile generale ale transferului la nivelul membranelor. Intervin o serie de factori:

- concentrațiile plasmatiche materne (dependente de posologie, cale de administrare, eliminări);

- caracteristicile medicamentului: greutate moleculară, liposolubilitate, legare proteică, pH;

- calitatea laptelui (colostru, secreție lactată propriu-zisă, variații diurne, variații cantitative, caracteristicile fluxului sanguin mamar);

- elemente legate de nou-născut: cantitate de lapte ingerată, pH și floră intestinală, legarea proteică, funcțiile renală și hepatică.

Aceste considerații farmacologice sunt teoretice. Unele caracteristici predomină pentru anumite grupe de medicamente (exemplu: legarea proteică este factor esențial pentru pasajul beta-blocantelor).

Informațiile privind transferul medicamentelor și prezența lor în secreția lactată se bazează pe dozarea în lapte și în plasma maternă și a copilului. Valoarea interpretărilor depinde de modul recoltării laptelui la fiecare supt, măsurarea cantității totale de lapte ingerată în 24 ore, orarul prizelor de medicamente. La acestea se adaugă supravegherea imediată și pe termen lung a copilului. Studii recente aduc informații asupra unor grupe de medicamente. Cel mai frecvent, studiile sunt realizate pornind de la un număr limitat de cazuri în perioade de timp limitate, în general, medicamentele se detectează în cantități mici în lapte, riscul imediat fiind redus. Riscurile pe termen lung nu sunt cunoscute (exemple: corticoizii, hormonii de alte categorii, medicamentele ce acționează la nivelul SNC, drogurile antihipertensive etc).

În practică putem fi confrunțați cu situații de tipurile:

- o mamă a primit un tratament de lungă durată, indispensabil ei: această terapie, aplicată în cursul sarcinii, este urmată după naștere; mama respectivă poate alăpta?

- ce tratamente sunt permise în perioada alăptării?

- nou-născutul alăptat poate prezenta un sindrom inexplicabil; un eventual medicament utilizat de mamă, ar putea fi explicația?

Pentru primele două situații, decizia alăptării depinde de nivelul riscului pentru copil comparat cu beneficiul alăptării (afectiv, imunitar, alimentar). Astfel, excluzînd medicamentele cu risc crescut (contraindicate), aprecierea se face de la caz la caz. Argumentele farmacologice ale riscului se materializează în special prin: susceptibilitatea pasajului maxim, existența metaboliților activi, eliminare îndelungată.

În fapt, ar trebui să existe puține contraindicații pentru alăptarea maternă căci motivele imperative de tratament sunt rare în cazul femeilor care alăptează. Adesea, este posibilă alegerea unui medicament compatibil cu alăptarea.

Două aspecte trebuie reținute ca fiind de bun simț medical:

- femeilor care alăptează li se vor face cît mai puține prescripții de medicamente;
- aceste femei vor fi avertizate asupra reținerii față de: substanțele excitante (cafea, tutun) în doze mari, băuturi alcoolizate, automedicație, produșii cu aplicare locală (regiunea mamară).

Exemplificăm tipuri de medicamente considerate contraindicate în timpul alăptării: anticanceroase, anticoagulante și antidiabetice orale, antitiroidiene de sinteză, cloramfenicol, atropină, bromuri, danazol, indometacin, fenilbutazona, sulfamide, tetraciline, litiu etc.

Cea mai mare parte dintre antibiotice, trecînd în laptele matern, pot modifica flora intestinală și statutul imunitar ale nou-născutului. Față de aceste medicamente vor fi luate în considerație gravitatea infecției materne, eventualitatea întreruperii temporare sau definitive a alăptării.

Datele farmacologice și clinice referitoare la neuroleptice și antidepresive sunt insuficiente. Administrarea lor trebuie să fie realmente eficientă pentru mamă și fără risc pentru copil.

*Aspecte psihologice ale alăptării.* Este foarte greu să disociezi diversele aspecte legate de sîn: sursă de hrană a copilului, organ ce poate fi afectat de procese patologice, motivație erotico-sexuală, suport al abordării estetice. Sînul este un „obiect”, un spațiu care nu este numai locul întîlnirii mamei cu copilul ei, mai mult, este locul în care condițiile de matern și feminin se confundă, își aparțin, se separă, se interferează.

Experiența alăptării este și o experiență umanizantă pentru că ea favorizează contactul deplin între două ființe, una abia născută, alta deja

constituită. Această întâlnire oferă copilului ocazia identificării cu o persoană umană prin cuvintele care i se adresează și prin tot ce i se oferă: laptele ce-i constituie hrana, sânul, sursa laptelui, mamelonul ținut în gură și cu care se joacă, fața pe care o soarbe din priviri, mirosurile corpului care-l protejează.

Există situații în care superpoziția, prin elementul glandă mamară, calităților de femeie și mamă nu poate fi realizată. Acest conflict este încă de nedepășit pentru un număr de femei cu toate că informația științifică le vorbește despre aportul de anticorpi, iar analizele biologice demonstrează că laptele cel mai adaptat este cel al mamei (în deceniul 80-89, în maternitățile din Paris, cifrele femeilor ce alăptau variaua între 54 și 62%).

Dacă se procedează la chestionarea mamelor privind motivația alăptării pot fi înregistrate numeroase și variate răspunsuri, uneori neașteptate. Pentru exemplificare: „este bun, este natural”, „doresc să încerc”, „mama ne-a hrănit la piept”, „am mai alăptat”. Aceste răspunsuri, pozitive pentru actul alăptării, au ca substrat diverse raționamente: o anumită reținere față de produsele artificiale, cunoașterea calităților laptelui matern, dorința apropierii de noul născut, continuarea unei tradiții familiale, un anumit sentiment de culpabilitate față de o sarcină și naștere care n-au avut evoluții normale etc.

Reținerea sau refuzul direct față de actul alăptării se justifică în diverse moduri, uneori mascând adevăratele motive (exemplu: preocuparea pentru injuriile fizice – vergeturi, deformarea sânilor – pe care le-ar induce alăptarea) într-o postură în care femeia trebuie să fie înaintea de toate o bună mamă. Educația privind alăptarea (în special femeilor ce se vor afla pentru prima dată în această situație) trebuie făcută în timpul sarcinii (fiziologia laotoției, tehnica alăptării, elemente morfologice ale sânilor etc.). Personalul de îngrijire din maternități trebuie să supravegheze cu atenție alăptarea și să prevină eventualele complicații, mai ales, să creeze convingerea asupra respectării regulilor după externare.

Deși aceste aspecte par a nu fi prea importante ele trebuie bine codificate pentru că practica alăptării poate fi stresantă și descurajantă prin dificultăți de tipurile: mameloanele invaginate sau puțin accesibile, oboseala sau starea particulară ce urmează unei cezariene, angorjări, ragade mamelonare, nou-născut „necooperant” etc.

Cînd alăptează, mama nu se poate detașa de confruntarea cu copilul său, ambii fiind prinși într-un „corp la corp” care face reală această experiență, probă a realității ce poate deteriora un echilibru fragil manifest în timpul sarcinii și nașterii.

O serie de dificultăți se pot degaja din dezacordul dintre opțiunea mamei și opinia anturajului sau din ezitățile mamei. Trebuie reținut că perioada, primelor zile de lehuzie și a debutului propriu-zis al alăptării reprezintă un interval marcat de sensibilitatea particulară sau de dificultăți psihologice care se pot accentua.

Încercînd o sinteză a avantajelor și dezavantajelor alăptării la sîn, pentru mamă și pentru nou-născut, ajungem la concluzia că practica alăptării se impune ca o acțiune firească și, desigur, pozitivă. Pentru mamă, pot fi citate următoarele avantaje: satisfacție emoțională, consolidarea relației mamă-copil, facilitatea contractilității și involuției uterine, economicitate, eliminarea factorului de risc față de cancerul mamar.

Sunt citate următoarele dezavantaje și contraindicații:

- inconvenientul unei anumite restrîngerii a activității;
- modificarea debutului precoce al alăptării impusă de particularitățile lehuzelor ce au născut prin operație cezariană;
- dificultățile alăptării gemenilor;
- posibilitatea instalării patologiei mamare legate de lactație;
- contraindicațiile reprezentate de unele afecțiuni din patologia generală.

Avantajele alăptării, pentru nou-născut, sunt legate de calitățile laptelui uman (digestie, absența contaminării, proprietăți antiinfecțioase, protecție antialergică) și de relația psihologică.

Contraindicațiile absolute sunt: cancerul sînelui, TBC pulmonară activă, mastita, chimioterapia (sau alte forme de tratament ce contraindică alăptarea).

### **1.3. Procese dishormonale ale sînelui**

Patologia mamară benignă (PMB) grupează toate mastopatiile, exclusiv tumorile maligne, și este evidențiată, cu precădere, în perioada fertilă. Această încadrare include entități foarte diferite, uneori asociate: simptomatologie strict funcțională, fără substrat anatomo-patologic decelabil, exacerbări ale unor fenomene fiziologice, leziuni benigne unice sau difuze.

PMB este foarte frecventă și prezintă importanță din cel puțin următoarele puncte de vedere:

- varietatea leziunilor anatomo-patologice;
- incertitudinea pe care numeroase situații o crează în legătură cu apartenența benign-malign, spectrul cancerului fiind aproape totdeauna prezent în ideea pacientei și spiritul medicului;
- dificultățile de interpretare etiopatogenică, clinică, histologică;
- variatele tipuri tisulare ale regiunii mamare pot fi suportul a diverse leziuni, situații ce pot complica realizarea diagnosticului.

Bolile sînului sunt cunoscute din timpul lui Hippocrates dar existența PMB, ca entitate separată, a fost semnalată în deceniul 6 al secolului trecut odată cu studiile efectuate de A. Cooper și B. Brodie. Din acea perioadă, s-a acumulat o cantitate impresionantă de informații științifice și clinice care au făcut posibilă și o foarte bogată terminologie. Aceste progrese au favorizat, însă, apariția unor confuzii.

Deși modificările structurale și funcționale ale glandei mamare în cursul vieții, în special în perioada reproductivă, sunt cunoscute există multe situații în care interpretările privind încadrarea ca „variantă a normalului”, anormal sau patologic sunt ezitante.

Genericul „afecțiuni benigne ale sînului” este un paravan ce adăpostește un spectru larg de afecțiuni necanceroase. Deși termenul „benign” este corect din punct de vedere strict histopatologic, el este insuficient în desemnarea gradului de disconfort pe care acest tip de afecțiuni îl induce. De asemenea, acest termen nu trasează totdeauna, cu precizie, limitele și riscurile malignității. Aceasta explică preocupările serioase în direcția realizării unui consens în clasificarea histologică a PMB avînd ca principal criteriu riscul malignității (Cancer Committee of the College of American Pathologists, 1985).

Există procese benigne asociate cu anomalii discrete, situații ce pot fi denumite, fără rezerve, boli. Alte condiții se caracterizează printr-o identitate histologică incertă și ar putea fi denumite „anomalii ale normalului”, excizia chirurgicală a acestor leziuni fiind indicată cu mare reținerere și numai după realizarea unui diagnostic eliberat de dubii.

În 1985 și 1987 la Southampton au avut loc conferințe cu teme din patologia benignă a sînului, una din constatări fiind legată de numeroasele

confuzii privind nomenclatura (terminologia) utilizată în identificarea acestei patologii.

Clasificarea histologică propusă de W. D. Dupont și D. L. Page în 1985, adoptată de Colegiul American al Anatomico-patologilor, grupează leziunile benigne, în funcție de riscul malignizării, în 3 grupe:

*1. PMB neproliferativă*

Ectazia ductală

Fibroadenom

Adenozis (florid sau sclerozant)

Fibrozis

Chisturi

Hiperplazia simplă

Mastite

Necroza grăsoasă

*2. PMB proliferativă fără atipie*

Hiperplazia ductală (moderată sau severă)

Hiperplazia lobulară (moderată sau severă)

Papilom cu stromă fibrovasculară

*3. Hiperplazia atipică (leziuni de graniță)*

Hiperplazia ductală atipică

Hiperplazia lobulară atipică

Absența proliferărilor epiteliale nu presupune o creștere a riscului. Prezența acestor proliferări, fără atipii, crește riscul de 1,5-2 ori. Proliferările cu atipii cresc riscul de 5 ori. Gruparea în cele 3 categorii se bazează pe studiul țesuturilor benigne obținute prin excizii.

Această clasificare este obiectul unor discuții și reveniri. Ea prezintă, totuși, calități apreciable din punct de vedere clinic și prognostic.

În ce ne privește, tratarea multiplelor forme ale PMB, în acest capitol, va include aspecte pe care clinicianul le întâlnește, cu care se confruntă, mai frecvent sau mai rar, situații ce trebuie cunoscute chiar dacă nu au o încadrare identică celei din clasificarea prezentată.

*Mastoza sau maladia fibrochistică.* Acest termen nu reprezintă o entitate distinctă din punct de vedere clinic sau anatomico-patologic. Este un ansamblu lezional distrofic, neinflamator și netumoral, care asociază



fenomene de tip hiperplazic sau regresiv ce interesează diferite elemente ale parenchimului mamar.

Din punct de vedere clinic, termenii sinonimi utilizați pentru etichetarea acestei stări, traduc condiția unor formațiuni mamare chistice palpabile, influențate de ciclicitatea menstruală și însoțite de dureri de intensitate variabilă, în unele cazuri, aceste aspecte reprezintă mai mult modificări fiziologice decât procese patologice, motiv pentru care au fost considerate „aberații ale dezvoltării și involuției normale”.

Anatomo-patologic, maladia fibrochistică (MFK) include: formațiuni chistice micro și macroscopice, fibroză stromală, metaplazie apocrină și o varietate de leziuni proliferative. Clasificarea propusă de Dupont și Page separă componentele MFK în 3 grupe:

- leziuni neproliferative (formațiuni chistice cu volum variabil, modificări apocrine papilare, hiperplazii ușoare, anomalii epiteliale însoțite de calcificări);

- leziuni proliferative fără atipii (hiperplazii moderate sau floride, papilom intraductal, adenozis);

- hiperplazia atipică (ductală sau lobulară).

Termenul de mastoză (boală) fibrochistică este, deci, cu totul aproximativ. Cazurile grupate sub acest generic reprezintă o varietate de condiții histo-patologice cu riscuri diferite pentru transformarea malignă. Marea majoritate a biopsiilor arată că MFK prezintă leziuni de tip neproliferativ fără un risc important.

Primele descrieri detaliate aparțin lui Reclus (1883) și Brissaud. Reclus arăta că „maladia chistică a mamei este frecvent bilaterală, poate interesa glanda în totalitate, multe formațiuni nefiind palpabile”. Brissaud considera proliferarea epiteliului lobular ca punct de plecare pentru formarea chisturilor, punct de vedere susținut și de Schimmelbusch.

MFK este cea mai frecventă mastopatie. Incidența reală este greu de apreciat. Leziunile sunt bilaterale în majoritatea cazurilor.

Afecțiunea este mai frecventă la nivelul sînului stîng. Pe o serie de mai mult de 2000 de cazuri Haagensen constată: în 36,7% afectat numai sînul stîng, în 27,9% numai sînul drept și în 35,4%, ambii sîni.

În 20% din situații există formațiuni macrochistice și în 30-60% din cazuri hiperplazii epiteliale. În afară de leziunile strict scleroase și/sau

chistice se observă hiperplazii epiteliale simple, ațipii lobulare sau galactoforice care complică problema aprecierii frecvenței.

MFK simplă asociază fibroza și chisturile de dimensiuni variabile (de la 2-3 mm la mai mulți centimetri). Conform opiniei unor autori numai chisturile cu dimensiuni mari au semnificație patologică. La aceste aspecte se asociază frecvent metaplazii apocrine, uneori floride și papilare. Ocazional, în lumenul canalelor sau formațiunilor chistice pot fi observate calcificări.

MFK asociată cu hiperplazia epitelială interesează canalele galactofore și/ sau lobulii. Prezența atipiilor epiteliale constituie hiperplaziile atipice sau leziunile frontieră. Hiperplazia atipică este definită ca o leziune proliferativă în care criteriile citologice și arhitecturale ale carcinomului in situ sunt prezente incomplet și neuniforme. Această încadrare nu este precisă și pune probleme de diferențiere între o hiperplazie floridă și una atipică sau între o hiperplazie atipică și carcinomul in situ.

Prezența chisturilor este comună vârstei de 40-50 ani: în 2,2% din cazuri este observată sub 30 de ani și în 1,8% peste 54 de ani. Numărul chisturilor este variabil.

MFK este mai frecventă la nulipare, la femeile cu menarhă precoce și menopauză tardivă, în cazurile cu cicluri menstruale neregulate sau anovulatorii. Frecvența este, de asemenea, corelată cu volumul sînelui.

Friptu V. și Surguci M. Au demonstrat riscul hiperplaziei dishormonale ale glandelor mamare (HDGM) și malignizării ulterioare a acestora este determinat de un complex de factori: sociali, genetici, ai funcției reproductive, ai particularităților patologiei asociate, ai tulburărilor metabolice, hormonale și ai imunodepresiei [54]. Studiul acestor factori poate contribui la precizarea legităților de corelare cu afecțiunile precanceroase și cancerul glandei mamare (CGM), la obținerea unei evoluții clinice benigne a patologiei glandei mamare (GM) , la organizarea activităților de profilaxie a CGM în populația concretă.

Unii autori considera că factorii de risc (FR) în mastopatii și CGM coincid doar parțial. Riscul CGM este determinat de factorii genético-constituționali, iar riscul HDGM – de particularitățile individuale ale statutului endocrinologic.

Prin urmare, HDGM sunt considerate afecțiuni precanceroase . Există o relație sigură între apariția unor procese proliferative displazice în țesutul glandular mamar și riscul de malignizare în viitor, în afecțiunile mamare benigne, în special în maladia fibrochistică (MFC) și în CGM, persistă FR similari și acționează un factor comun - cel hormonal. Relația dintre nivelul de estrogeni din sânge și riscul CGM a fost demonstrată în cadrul unui studiu epidemiologie prospectiv de amploare: creșterea nivelului de estradiol total, estradiol liber, estron și reducerea nivelului de estradiol conjugat majorează riscul CGM. Conform opiniei unor specialiști, factori de risc ai CGM sunt considerați acei factori care produc hiperestrogenemie și hiperprolactinemie. Deși nu este o substanță cancerogenă, prolactina, contribuind la majorarea cantității receptorilor estrogenici în țesutul glandular al GM, determină o hiperestrogenemie locală și, prin aceasta, contribuie la realizarea efectului cancerogen local al estrogenilor.

Totodată, nu toți autorii acceptă factorul hormonal ca inductor direct al procesului malign. Se presupune că hormonii îndeplinesc rolul unui cofactor față de un alt agent oncogen – prezența genelor BRCA-1 și BRCA-2 sau apariția transmutațiilor în genele PQ-17 etc.

În Republica Moldova s-au efectuat studii în ce privește hiperplaziile dishormonale ale glandelor mamare [Surguci M., Friptu V., Pihut P. ș.a].

Studiul rolului fitoestrogenilor, substanțe cu proprietăți estrogenice, în fiziologia și patologia sistemului reproductiv la om este un capitol nou, recent inițiat în studiile clinice. Rezultatele studiilor științifice din ultimele decenii confirmă acțiunea protectoare a fitoestrogenilor, cu efect determinat de micșorarea proceselor proliferative și tumorale hormondependente. Mai mult ca atât, este constatata eficiența utilizării suplimentelor alimentare vegetale certificate care conțin substanțe cu acțiune estrogenică, în profilaxia tumorilor GM.

Friptu V., Surguci M. au diagnosticat HDGM la 335 din 1297 femei, care reprezintă lotul de bază, sau în 25,8% cazuri. MFC difuză a fost depistată la 10,3%, MFC nodoză – la 9,8%, MFC cu tendință de localizare – la 3,8%, macrochisturi ale GM pe fundal de MFC – la 0,5% și forma mixtă - la 1,4% femei (figura 13).

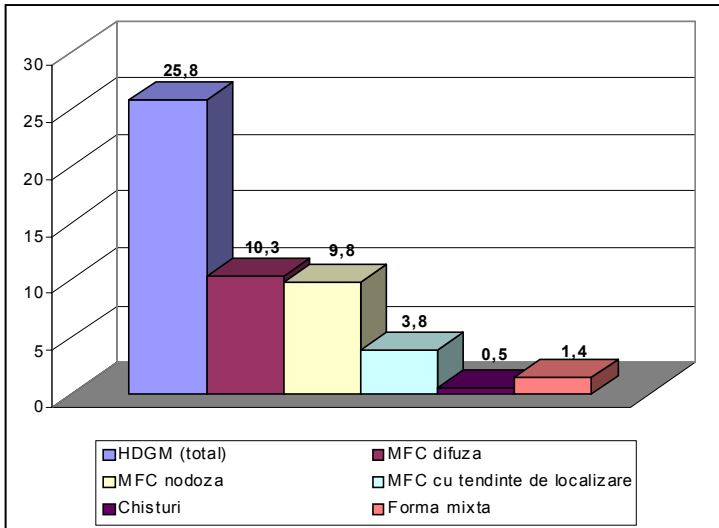


Figura 13. Frecvența și structura HDGM (%) în populația feminină rurală (V. Friptu și coaut., 2006)

Tendențe similare privind prevalența HDGM în funcție de vârstă au fost înregistrate și în studiul nostru. Frecvența HDGM la femeile din mediul rural crește odată cu vârsta – de la 23,7% la persoanele sub vârsta de 25 ani pînă la 30,8% la persoanele de 36-45 ani, și se reduce, ulterior, pînă la 6,1% la vârsta de peste 65 de ani. Acest indicator este statistic semnificativ ( $P < 0,05$ ) mai frecvent în grupurile de vârstă sub 25 de ani (23,7%), 26-35 ani (24,8%), 36-45 ani (30,8%), 46-55 ani (26,6%), comparativ cu grupul de vârstă de peste 65 de ani (6,1%); în grupul de vârstă 36-45 ani (30,8%), comparativ cu grupul de vârstă 56-65 ani (18,1%).

HDGM au fost depistate la 27,4% femei de vârstă reproductivă și la 19,7% femei în perioada de menopauză ( $P < 0,05$ ), la 28,8% femei cu vârsta menarhei la 14-15 ani și la 20,3% femei cu prima menarhe la vârsta de peste 15 ani ( $P < 0,05$ ). Prevalență mai înaltă a HDGM a fost stabilită la femeile cu activitate intelectuală (32,5%;  $P < 0,001$ ), la femeile muncitoare (29,5%;  $P < 0,001$ ) și la femeile neangajate în câmpul muncii (23,8%;  $P < 0,05$ ), comparativ cu femeile din mediul rural care activau în domeniul agriculturii (14,5%).

Conform datelor din literatura, cea mai frecventă patologie precedentă sau concomitentă la femeile cu HDGM sunt afecțiunile glandei tiroide, maladiile gastrointestinale și afecțiunile pancreasului. Frecvența și gravitatea acestor maladii determină evoluția clinică și pronosticul [Pihut P., 1997; Godoroja N., 2001, 2005; Mereuță I., 2006; Jovmir V., 2007].

Persistența concomitentă a modificărilor proliferative în GM, uter și ovare este explicată de savanți prin existența factorilor nocivi ecologici antropogeni. Modificările situației ecologice și ecotoxinele antropogene acționează, în primul rând, asupra glandei tiroide. Multe studii clinice confirmă creșterea riscului HDGM la femeile cu disfuncția glandei tiroide, în special caracteristică pentru femeile pînă la vârsta de 35 de ani. În hipertireoză, mai frecvent evoluează mastopatia fibroasă, iar în hipotireoză – mastopatia chistică. Hipofuncția glandei tiroide majorează riscul mastopatiei de 3,8 ori, în special la femeile tinere, de vârsta de pînă la 30 de ani.

În scopul profilaxiei primare a cancerului, femeile cu HDGM și/sau cu asocierea afecțiunilor genitale și extragenitale necesită tratament cu preparate de fitoestrogeni conform algoritmului elaborat în baza studiului prezent. Friptu V. și coautorii au elaborat un algoritm de conduită (figura 13, figura 14).

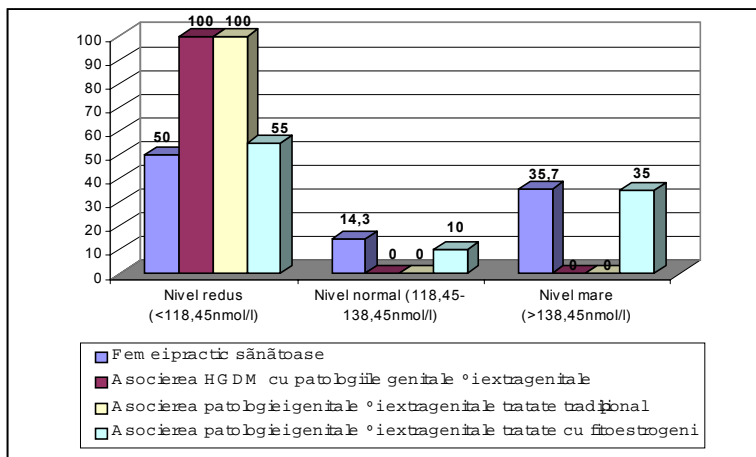


Figura 13. Nivelul de enterolactonă la femeile din diferite grupuri de studiu (Friptu V., Surguci M., 2006)

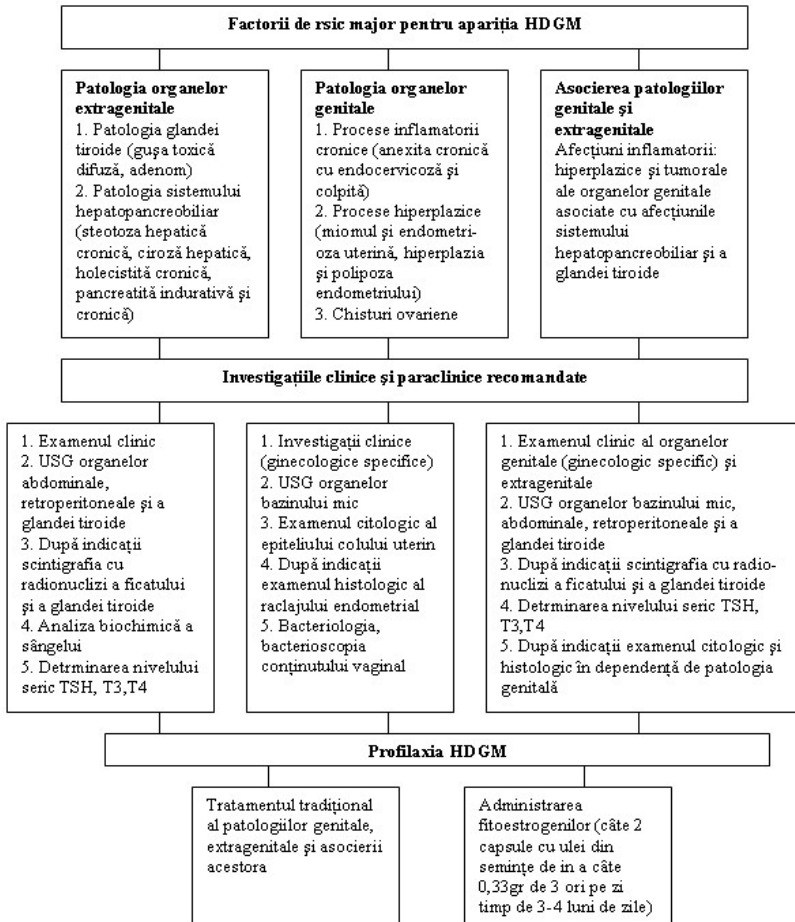


Figura 14. Algoritm de conduită profilactică a pacientelor supuse unor factori de risc pentru HGDM (V. Friptu, M. Surguci, 2006)

Autorii afirmă că mai frecvent este afectată vârsta de 36-45 ani, constituind 30,8%, cu tendință spre micșorare în perioada menopauzală. Frecvența HDGM este dependentă de mai mulți factori: profesionali, funcția reproductivă și stilul personal de viață. Frecvența înaltă a hiperplaziilor dishormonale ale glandelor mamare la pacientele cu diferite afecțiuni ale organelor genitale (74,3%) și patologiei glandei tiroide

(19,7%), comparativ cu grupurile de referință (67,3% și 6,0%), confirmă complexitatea aspectelor etiopatogenice ale acestei infirmități și justifică necesitatea efectuării profilaxiei în mai multe direcții.

*Mastopatia fibroasă*, cunoscută ca și mastopatie diabetică sau limfocitară poate simula un cancer mamar la examenul fizic, mamografic sau ultrasonografic.

Mastopatia fibroasă este o proliferare pseudo-tumorală a țesutului fibros al sînului, ce apare de obicei la pacienți ce suferă îndelungat de diabet zaharat tip I.

Dezvoltarea și creșterea țesuturilor mamare normale se află sub dependență hormonală. Anomaliile pot fi reflectări ale concentrațiilor hormonale anormale. Argumentele acestei ipoteze sunt: frecvența bilateralitate, relația cu menopauza, răspunsul la tratamentul endocrin. Există dificultăți în studierea acestui determinism pentru că acțiunea hormonilor asupra glandei mamare este complexă, interactivă, concentrațiile plasmatiche nu sunt în relație directă cu acțiunile, nu există modele experimentale.

Testarea concentrațiilor hormonale în urină sau plasmă nu reflectă mediul endocrin la nivelul țesuturilor mamare. Din acest motiv ele au fost măsurate în fluidele locale constatîndu-se nivele foarte crescute în secrețiile chistice.

Mecanismul hormonal poate funcționa ca un dezechilibru E/P cu o stimulare estrogenică excesivă. Un alt mecanism ar fi legat de o modificare a răspunsului țesuturilor mamare la acțiunea hormonilor (creșterea sensibilității la E prin creșterea concentrației ER sau prin amplificarea sintezei factorilor de creștere sub influență estrogenică). Aceste transformări ar determina modificări proliferative.

Pornind de la observația asocierii mastopatiei benigne cu fibromatoza uterină a fost propus tratamentul MFK cu analogi al LHRH. Rezultatele acestei terapii pot fi considerate un argument al ipotezei hormonale în determinismul transformărilor fibrochistice mamare. După menopauză, administrarea E poate determina creșterea frecvenței MFK.

Contracepția orală pare să aibă un rol protector față de mastopatiile benigne (interpretarea acestei relații este diversă, diferențele de opinii fiind legate de produsele utilizate, durata folosirii, factori personali etc).

Rolul PRL în patogenia MFK este controversat deși bromocriptina este eficientă în tratarea acestei afecțiuni. Au fost implicate metilxantinele (grup de alcaloizi din care face parte cafeina) datorită relației lor cu AMPc (creșterea metilxantinelor induce creșterea AMPc, element corelat cu proliferarea epitelială). S-a constatat că țesutul mamar, în cazurile cu MFK, are un conținut de AMPc semnificativ crescut. Implicarea metilxantinelor în patogenia MFK este, însă, controversată.

Formațiunile chistice cu semnificație patologică reală au dimensiuni mai mari de 5 mm (microchisturile sunt foarte frecvente și ne semnificative). Ele se dezvoltă la nivelul lobulilor mamari. Secrețiile produse ca efect al disfuncției hormonale produc distensia acinilor și canaliculilor intralobulari. Cavitățile confluează formând chisturi cu volume din ce în ce mai mari.

Afecțiunea este diagnosticată mai frecvent la femei de vîrsta 35-45 de ani ce suferă de distonii neurovegetative.

Cel mai frecvent simptom enumerat de bolnave este disconfortul mamar, senzația de greutate sau durere, mai frecvent bilaterală, inițial percepută la nivelul cadranelor superior-laterale. Durerea apare cu circa o săptămîină înaintea menstruației. Explicația durerii este iritația nervoasă consecință a edemului, fibrozei stromale și răspunsului de tip inflamator la modificările fibrochistice. Durerea este mai frecventă la nivelul sînului stîng. Ea poate iradia spre umăr sau braț, în unele cazuri fiind manifestă și după menstruație, în cea mai mare parte a ciclului.

Simptomatologia este legată și de vîrstă: primele manifestări apar la vîrsta de 25-30 de ani și se caracterizează prin senzație de greutate și plenitudine mamară în special la nivelul axilei, fără modificări palpatorii, în următoarea decadă intensitatea durerii crește, glandele au o consistență granulară, nodulară, generalizată, în preajma vîrstei de 50 de ani disconfortul este difuz, durerea se instalează brusc, se palpează formațiuni unice sau multiple, cu tendință de contopire.

Palparea evidențiază arii mai consistente, neregulate, sensibile. Este caracteristică creșterea în volum a formațiunilor în perioada premenstruală.

Nu se constată retracții cutanate sau fixare a pielii. Uneori pot fi decelate adenopatii fără caractere suspecte.

Elementele furnizate de palpare nu sunt totdeauna caracteristice. Se poate constata o creștere lentă în volum, urmată de perioade de staționare.



Chisturile sub tensiune pot avea consistență foarte dură. Sensibilitatea dureroasă este variabilă. Formațiunile voluminoase pot fi indolore iar cele mici foarte sensibile. Există formațiuni profunde, imprecis delimitate sau chisturi superficiale aderente la piele.

În cca 1/3 din cazuri se observă scurgeri mamelonare, spontane sau prin compresiune, de aspect și culoare variabile (lactescent, verde, maroniu). Scurgerea apare la nivelul mai multor pori galactofori și este bilaterală.

*Examenul citologic și biochimic.* Se realizează prin puncție-aspirație. Este ușor de executat, poate fi repetat și trebuie practicat în cazurile cu formațiuni palpabile cu sau fără ghidaj ecografic. Confirmarea citologică (80-90%) depinde de calitatea prelevării. Culoarea aspiratului este variabilă: galben pal, verde închis, maron. Uneori, punctatul este sanguinolent, ce suspectează cancerul.

Carcinoamele chistice sunt rare și trebuie, separate de carcinoamele adiacente chisturilor, situație mai frecventă decât prima. Citologia are valoare numai în cazul carcinoamelor intrachistice. De obicei, lichidul este sanguinolent. Un aspirat de acest fel este o indicație de biopsie excizională.

Cazurile cărora li s-a practicat puncția și aspirația trebuie revăzute după 3 săptămâni. Când chistul se reface rapid se impune excizia.

În punctatul chisturilor a fost identificată o varietate de electroliți, proteine și hormoni. S-au făcut aprecieri între valoarea raportului Na/K și tipul epitelial de la nivelul chistului. Conținutul proteic total este mai mic decât cel plasmatic. În fluidul chistic au fost evidențiate proteine specifice: antigenul carcinoembrionar, proteina de legare a P, glicoproteine, IgG, IgA, hormoni (LH, FSH, PRL, HCG, DHEA-S, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) și factori de creștere (EGF și IGF-I).

Dacă formațiunile chistice pot fi considerate glande endocrine active sau simple rezervoare hormonale inactive rămîne să se stabilească. Se speră ca analiza biochimică a lichidului chistic să amelioreze cunoștințele în legătură cu riscul cancerului în MFK.

Mamografia *decelează cu dificultate* formațiunile chistice prezente în glandele cu densitate mare. În cele radiotransparente, imaginea tipică a chistului este o opacitate rotundă sau ovalară, omogenă, cu contururi regulate, mai puțin densă decât cea a tumorilor solide. Pereții

microchisturilor pot prezenta calcificări. Mamografia este importantă nu prin ceea ce arată ci prin ce nu arată căci depistarea cancerului este foarte dificilă într-o glandă plină de formațiuni chistice.

Sunt cazuri când imaginile ne pot pune probleme: sîni cu o mare radioopacitate care jenează interpretarea zonelor dubioase, opacități ambigui, microcalcificări. Aceste modificări impun o supraveghere atentă sau un control histologic.

Chistografia gazoasă se realizează prin înlocuirea lichidului cu o cantitate de aer. Metoda este utilă pentru studiul chisturilor bogate în elemente celulare, organice și minerale și în cazurile în care se suspectează o îngroșare parietală sau vegetații intrachistice.

*Semne ecografice.* Ecografia este metoda de detectare cea mai eficientă, fiabilitatea sa depășind-o pe cea a mamografiei. Chistul este o lacună transsonoră, anecogenă, bine circumscrisă. Examenul ultrasonic este mult mai puțin fiabil în detectarea unor modificări patologice ce se asociază chisturilor (adenoza sclerozantă, hiperplăziile atipice, cicatricile radiare).

*Biopsia* este indicată în diferite situații: chist hemoragic recidivant sau cu elemente suspecte decelate prin chistografia gazoasă, „placard mastozic” persistent după un tratament medical, leziuni care prezintă elemente atipice decelate prin citopuncție, prezența microcalcificărilor asociate imaginilor tipic benigne.

Studiul anatomo-patologic este singurul capabil să afirme benignitatea conform dogmei: orice tumoră de sîn trebuie să fie considerată un cancer pînă la proba histologică a contrariului.

Ca regulă generală, neconcordanța între celelalte metode de diagnostic impune exereza și studiul histologic.

*Forme particulare ale MFK.* Numeroși autori clasifică între manifestările MFK forme particulare: fibroza difuză sau nodulară, adenoza, centrii proliferativi Aschoff, hiperplăziile epiteliale regulate sau atipice.

*Fibroza difuză sau nodulară* – este denumită și mastopatia fibroasă, nodul sau placard de mastoză și reprezintă mai mult un proces involutiv stromal. Constituie un inconvenient practic, clinic și radiologic, în depistarea cancerului.

*Adenoza și adenoza sclerozantă* înglobează un număr de hiperplazii epiteliale lobulare benigne denumite hiperplazie adenomatoasă,

metaplazie cilindrică, adenoza floridă, adenoza sclerozantă, terminologie rezervată histopatologilor. În practică, dificultatea de diagnostic majoră este diferențierea calcificărilor benigne ale adenozii sclerozante de cele ale unor carcinoame. Adenoza sclerozantă poate avea și o formă pseudo-tumorală, masă palpabilă, imprecis delimitată, cu aspect mamografic benign.

În literatura din străinătate este descris *centrul proliferativ Aschoff* –leziune descoperită, de regulă, întâmplător printr-un examen mamografic sistematic, efectuat în situații în care examenul clinic este normal. Este o imagine stelară de tip retractil, probabil de origine traumatică (din acest motiv autorii anglosaxoni folosesc sinonimul „cicatrice radiară”).

Afecțiunea este frecventă în premenopauză (1/1000 mamografii). Imaginea radiologică tipică este cea a unei condensări centrale vag reprezentate de la care pleacă spiculi radiali separați de striuri clare, între acest aspect spectacular și evoluția clinică lentă este o discordanță. Exereza sistematică a acestor opacități stelare este necesară, potențialul său de malignitate fiind incert.

*Hiperolaziile epiteliale.* Pentru că, exceptând microcalcificările, aceste leziuni nu au nici o expresie clinică sau radiologică, depistarea lor se face histologic. Hiperplaziile atipice sunt leziuni „frontieră” deoarece au caractere microscopice foarte apropiate de cele ale carcinomului in situ, element ce impune exereza. Cel mai frecvent aceste hiperplazii sunt observate în lumenul galactoforelor dilatate. Uneori, pot fi observate la nivelul lobulului.

Interpretarea diverselor aspecte histologice prezentate mai sus este delicată, în cadrul unui examen extemporaneu trebuie evitată o concluzie grăbită. Chiar și după incluzia la parafină, diferențierea unei stări distrofice minime de variațiile fiziologice ale glandei poate fi dificilă.

*Relația MFK-cancer.* Datele privind această relație sunt confuze. Mulți cercetători și-au bazat rezultatele pe cazuri la care s-au practicat biopsii și au folosit definiția histologică a maladiei chistice. Cum o serie dintre aceste aspecte histologice sunt considerate acum aparținând involuției mamare normale, rezultatele acestor studii au o relevanță redusă comparativ cu situațiile în care există formațiuni chistice palpabile.

Marea diversitate a aspectelor histologice furnizate de biopsiile practicate pentru leziuni benigne corespunde, prin prisma riscului cancerului, unei varietăți de alternative.

Hiperplaziile ductale și/sau lobulare cu ațipii reprezintă factori de risc. Hiperplazia lobulară atipică este o leziune similară, calitativ, carcinomului lobular in situ dar, cantitativ, insuficientă pentru acest diagnostic.

Diagnosticul hiperplaziei ductale atipice este mult mai controversat, această leziune avînd doar unele din caracterele carcinomului ductal in situ.

Semnificațiile biologice ale atipiilor nu sunt complet cunoscute. Ele pot fi etape intermediare în progresia spre carcinomul invaziv sau pot fi considerate ca simpli markeri ai riscului crescut.

Adevărata relație între MFK și carcinomul glandei mamare trebuie cercetată în cadrul studiilor de lungă durată. Cazurile cu MFK asociată hiperplaziilor epiteliale și/sau atipiilor au un risc semnificativ. Hiperplazia lobulară atipică are valoare predictivă mai mare decît alte leziuni epiteliale și este creditată cu o creștere de 6 ori a riscului la femeile mai tinere de 45 de ani. Leziunile proliferative epiteliale ductale nu au valoare predictivă a riscului la femeile sub 45 de ani dar se asociază cu o creștere de 2,65 ori a acestui risc în postmenopauză.

Studiul lui Dupont și Page, efectuat pe 10.366 biopsii benigne, a constatat: 69,7% afecțiuni neproliferative, 26,7% proliferări fără ațipii, 3,6% proliferări atipice. Și alte studii au constatat o frecvență redusă a atipiilor epiteliale.

Problema corelației hiperplaziilor atipice spre cancer nu este elucidată complet. Un mare număr de leziuni nu evoluează spre un proces malign. Evoluția lor poate fi lentă sau chiar regresivă. Este greu de știut dacă evoluția lentă sau regresivă relevă o structură genetică particulară a epiteliului atipic, intervin mecanisme de apărare eficiente, se întrerupe un proces carcinogen sau, pur și simplu, criteriile histologice inițiale au fost interpretate greșit.

Problema de fond a corelației hiperplazie atipică-proces malign se complică prin adăugarea dificultăților de interpretare:

- epiteliioze intracanalare și carcinoame canalare in situ;
- adenoze sclerozante sau cicatrici radiare și carcinoame tubulare;
- chist adenoamele papilare și carcinoamele papilare;
- hiperplazii lobulare atipice și carcinom lobular in situ.

Soluționarea acestor dificultăți depinde de experiența morfologului. Cu toate subtilitățile criteriilor histologice propuse, un anatomopatolog experimentat nu este în măsură să diferentieze unele imagini de dereglare celulară de moment, legată de o influență hormonală, spontană sau terapeutică, de o alterare celulară ireversibilă ce conduce la cancer.

Biopsia trebuie indicată cazurilor cu istoric familial. Prezența atipiilor, dublată de istoricul familial, plasează cazurile în categoria celor cu risc crescut. O supraveghere atentă și examinări mamografice periodice sunt indicate tuturor cazurilor cu atipii.

Riscul absolut pentru cancer de sîn este, mai mare la femeile cu hiperplazie atipică și istoric familial, în acest grup, 20% dezvoltă leziunea malignă într-o perioadă de 15 ani de supraveghere. Riscul la 15 ani, pentru cazurile cu atipie dar cu istoric familial negativ, a fost apreciat la numai 8%.

Calcificările, asociate atipiilor, cresc riscul relativ de malignizare. Acest risc este de peste 8 ori mai mare în cazurile cu transformări fibrochistice proliferative, hiperplazii atipice și calcificări comparativ cu afecțiunea neproliferativă cu sau fără calcificări.

*Progesteronul natural și progestativele de sinteză.* Eficacitatea lor a fost pusă în discuție datorită efectelor secundare (în special creșterea în greutate). Progestativele norsteroidiene (Lynestrenol) acționează prin mai multe mecanisme: acțiune antiproliferativă directă cu depresia receptorilor, stimularea 17 beta OH dehidrogenazei (marker al acțiunii antiestrogenice), blocajul funcției gonadotrope.

Activitatea antiestrogenică a norsteroizilor este de 2 pînă la 20 de ori mai puternică decît cea a P (în special în mastodiniile ciclice). Administrarea în intervalul 16-25 al ciclului poate fi prelungită, în caz de efect insuficient, din ziua a 10-a (sau a 5-a) pînă în ziua a 25-a. Pilulele microprogestative sunt contraindicate.

Efectul analgic se instalează, de obicei, după prima lună de tratament. Asuplizarea sînelui se obține după 5-6 luni de tratament. Tratamentul se prescrie pentru perioade de 9-12 luni. Cel puțin 50% din paciente trebuie să reia tratamentul datorită reapariției simptomelor la 2-3 luni de la întrerupere.

Administrarea locală a P (Progestogene, percutanat, aplicare zilnică, 3-6 luni) are efecte certe dar inconstante. Pare preferabil ca tratamentul

să fie început cu aplicarea locală de P și cu tratamente nesteroidiene. În cazul eșecurilor se va recurge la norsteroizi, antiestrogeni, antigonadotropi, antiprolactinice.

*Antiprolactinice.* Bromocriptina ar acționa asupra unei posibile hiperprolactinemii intermitente explicată de un corp progestativ insuficient. Nu i s-a recunoscut o activitate antiproliferativă.

*Agenții antigonadotropi.* Utilizarea agonistilor LHRH pare logică pentru că realizează supresia aportului estrogenic și poate fi indicată pentru perioade scurte (3 luni) în situațiile în care datele clinice și radiologice sunt greu de interpretat. Efectele secundare (simptome menopauzale) sunt acceptate greu.

Danazolul (Danatrol) (Danocrine) este un androgen sintetic cu acțiuni antigonadotrope și inhibitorii ale sintezei steroidilor sexuali (200 până la 600 mg/zi) și a fost indicat în mastozele însoțite de mastodinii ciclice. Reduce durerea (90% din cazuri) și nodularitatea sînilor (60% din cazuri) în funcție de dozele administrate. Scurgerile mamelonare, reflectări ale ectaziilor ductale, dispar în 60% din cazuri. Realizează dispariția chisturilor cu diametre mai mici de 1 cm.

Utilizarea este limitată de efectele secundare (creștere în greutate, amenoree, hipertrihoză, diminuarea volumului sînilor). Unele observații au ajuns la concluzia că Danazolul este un medicament util, bine tolerat, cu efecte secundare limitate (modificări ale ciclului menstrual și greutatea corporale) și cu o menținere a rezultatelor după tratament (durere absentă în 75% din cazuri, nodularitate dispărută aproape în toate cazurile).

*Antiestrogenii* micșorează creșterea celulelor epiteliale mamare normale și canceroase inhibînd legarea  $E_2$  la nivelul receptorilor, în premenopauză, printr-o posibilă stimulare a gonadotrofinelor, se poate instala o creștere a  $E_2$  plasmatic care să interfereze blocajul E la nivelul receptorilor. De aceea, este logică asocierea unui progestativ.

Tamoxifenul (10 mg/zi, zilnic sau din ziua a 5-a pînă în ziua a 25-a, 4 luni) realizează o reducere completă a simptomelor în cea 70% din cazuri. Recent, a fost propus un metabolit, 4 OH tamoxifen, activ pe cale percutanată, care evită metabolizarea pe cale sistemică (din administrarea per os. exp./decizia Comisiei de Etică).

Opțiunile chirurgicale sunt greu de exprimat și pot fi contestate de caracterul difuz al leziunilor și de incertitudinea lor evolutivă.

*Biopsia.* Este indicată în scopul verificării unei anomalii (clinice sau radiologice) după un reperaj preoperator precis. Se poate pune problema practicării mai multor prelevări când există mai multe anomalii, în absența semnelor radio-clinice, biopsiile controlaterale sistematice sunt discutabile.

Studiul histologic poate necesita efectuarea de secțiuni multiple, uneori interpretarea leziunilor fiind dificilă. Examenul extemporaneu se limitează la dirijarea chirurgului în realizarea prelevării.

Experiența probează faptul că această biopsie-exereză este urmată, într-un mare număr de cazuri, de o vindecare clinică (fără a putea afirma rolul său curativ în condițiile în care pot exista leziuni asociate).

Rezeccțiile sectorale și mastectomiile sunt operații efectuate în cazul confirmării cancerului mamar și se aplică în dependență de stadiul TNM.

Tratamentul medical poate folosi mijloace nehormonale și/sau preparate hormonale. Prima categorie cuprinde numeroase încercări terapeutice: antalgice, sedative, psihoterapie, diuretice, antiinflamatoare, antiprostaglandine, antioxidanți, vitamine, antiestrogeni, inhibitori ai aromatazei. Aceste forme de tratament, mai mult sau mai puțin asociate, au eficiență inconstantă și aprecieri subiective. Sunt deja cunoscute metodele de tratament fitoterapeutice, donatori de energie (laser, magnet etc.)

Au fost publicate observații legate de consumul de cafea (metilxantine), ceai, băuturi „soft”, ciocolată, preparate ce conțin cafeina și transformările de tip fibrochistic. Alte studii nu au confirmat concluzia conform căreia dietele ce evită cafeaua influențează pozitiv situația anatomo-clinică în MFK. Se consideră că această recomandare poate fi, totuși, făcută.

Rezultatele privind efectele favorabile ale vitaminei E sunt, de asemenea, controversate. Vitamina A sau retinoizii reduc riscul malignizării formelor proliferative în cea 40% din cazuri.

Transformările fibrochistice se află sub dependență hormonală. Rolul E în activitatea proliferativă a epiteliului mamar este demonstrat. Acești hormoni acționează ca promotori ai carcinogenezei, antagoniștii lor fiind protectori.

Tratamentele hormonale indicate în mastopatiile benigne, în special efectul lor antiproliferativ în mastopatiile proliferative cu risc crescut,

nu și-au probat eficacitatea. Au fost propuse diferite categorii farmacologice.

S-a constatat că utilizarea contraceptivelor orale (3-4 ani) determină reducerea la jumătate a incidenței modificărilor fibrochistice cu așipii ductale minime comparativ cu femeile care nu folosesc aceste preparate. Aceste efecte nu se observă în cazurile cu așipii ductale mai importante.

Efectele estroprogestativelor (utilizate în contracepția orală) sunt variabile de la un produs la altul și de la caz la caz (eficacitate 70-90%). Pilulele cu doză mare de estrogeni sunt contraindicate. Sunt preferate pilulele estroprogestative combinate, cu climat progestativ dominant. O ameliorare obiectivă necesită 3-6 luni de tratament. După întreruperea tratamentului, recidivele apar în jumătate din cazuri.



## **Capitolul 2.**

# **Diagnosticul mastopatiilor și metodele de examinare**

### **2.1. Examenul clinic și autoexaminarea sînilor**

Examenul clinic al sînilor este prea frecvent neglijat în favoarea examenelor complementare. Chiar dacă acest examen nu permite formularea diagnosticului final (privilegiul examenului anatomo-patologic) el este un instrument util în suspectarea naturii leziunilor, în bilanțul extinderii lor.

Varietatea categoriilor patologice mamare explică în mare măsură dificultatea interpretării elementelor clinice furnizate de un examen corect. Examinarea sînilor face parte integrantă din examenul primar medical și al celui ginecologic. Ea trebuie efectuată sistematic în cursul oricărei consultații, mai ales cînd ne aflăm în fața cazurilor cu risc.

Pentru femeile tinere, între 20 și 50 de ani, medicul de familie, oncologul, ginecologul trebuie să fie primul medic, adesea singurul, care examinează bolnava. Examenele periodice vor fi practicate cu regularitate și după instalarea menopauzei. Exceptînd situațiile în care femeile se adresează în urma unui element descoperit prin autoexaminare, patologia mamară este cel mai frecvent decelată de ginecolog. Examenul clinic, efectuat corect, constituie timpul esențial al diagnosticului. Exactitatea sa se verifică în 75% din cazuri. Această constatare trebuie însoțită de o serie de precizări care, din nefericire, se impun:

- examenul clinic este, în unele situații, incomplet;
- în funcție de rezultatele sale acest examen trebuie urmat de indicarea pertinentă a examenelor paraclinice;

- medicii nespecialiști nu au totdeauna cunoștințele teoretice minime necesare aprecierii stării glandei mamare, nu examinează sau examinează incomplet, nu interpretează eficient datele furnizate de examenul clinic.

Aceste realități nu trebuie să fie interpretate ca un proces făcut medicului de familie ci, dimpotrivă, ca o incitare spre a realiza rolul deosebit de important pe care acesta îl are în diagnosticul patologiei glandelor mamare.

Instruirea studenților și rezidenților în acumularea datelor privind examenul fizic al sînilor trebuie să includă:

- prezentarea elementelor anatomice;
- cunoașterea modificărilor fiziologice ale glandei mamare în perioadele adolescenței, vârstei fertile, peremenopauzei și menopauzei;
- însușirea practică a elementelor examenului și interpretarea rezultatelor acestui examen;
- definirea metodelor de depistare în cadrul acțiunilor de tip screening și a posibilităților diagnosticului precoce cu implicațiile sale prognostice.

Medicul de familie trebuie să fie convins de rolul său în acțiunile de diagnosticare a afecțiunilor glandelor mamare. Acest rol poate fi ușor argumentat:

- practica sa îi permite un contact efectiv cu populația ce o deservește;
- importanța acțiunilor educative, de informare și sensibilizare pe care le poate presta;
- rolul coordonator în activitățile de depistare organizate de specialiști și unități specializate.

Aspectele de ordin psihologic sau care țin de mediul în care medicul practică (urban, rural), adresabilitatea nu trebuie să constituie dificultăți în realizarea examenului senologic.

Elementele majore ale succesului examenului clinic, ca modalitate de diagnostic, sunt experiența, minuțiozitatea și îndemnarea, mai puțin tehnica folosită de examinator. Experiența se realizează prin numărul mare de examene practicate la cazuri de vârste diferite, cu variate configurații anatomice, în condiții de normalitate sau prezentînd leziuni. Fără un examen minuțios experiența și talentul clinicianului pierd din valoare. Vizualizare, palparea, examenele paraclinice trebuie efectuate în complex.

Practicarea examenului fizic de către specialiști antrenați poate aduce această metodă aproape de eficiența mamografiei în acțiunile orientate

spre încercările de reducere a mortalității prin cancer de sân. În această abordare, examenul clinic poate fi acceptat ca metodă de screening.

Anamneza minuțioasă are drept scop precizarea motivelor pentru care este solicitat examenul, eventualii factori de risc personali sau familiali.

Semnul de apel cel mai frecvent este descoperirea de către bolnavă a unei formațiuni tumorale mamare, mai rar axilare. Unii autori afirmă că 70-80% din cazuri se prezintă pentru formațiuni nedureroase, pentru „ceva diferit de starea locală anterioară”.

Durerea, mastalgia, simptom mai puțin comun în cancer, are caracteristicile descrise într-un subcapitol special din această lucrare. Persistența durerii după menstruație, apariția după menopauză, localizarea în cadranele interne sunt elemente de suspiciune.

*Factorii de risc.* Factorii de risc vor fi doar enumerați. O descriere detaliată se va face în capitolul ce tratează diagnosticul cancerului mamar.

#### A. Antecedente personale

- vârsta pacientei;
- vârsta la care s-a produs prima menstruație;
- caracterele ciclului menstrual;
- vârsta la care a evoluat prima sarcină la termen;
- numărul sarcinilor;
- modul în care s-a făcut alăptarea (eventualele incidente, accidente);
- antecedente chirurgicale, în special mamare (indicații, protocol, examen anatomo-patologic);
- antecedente ginecologice, tratamente hormonale;
- regim alimentar, obezitate, traumatisme;
- vârsta menopauzei.

#### B. Antecedente familiale

- distrofiile mamare (sau alte afecțiuni benigne);
- cancerul sînului;
- cancere ovariene sau colorectale.

Un rol deosebit pentru medic are *tehnica examenului fizic*. Influențele ciclului menstrual asupra structurilor mamare normale și patologice sunt cunoscute de mult timp (A. Cooper, 1838). Efectuarea examenului fizic al sînilor se plasează în perioada postmenstruală, când densitatea glandulară scade, în unele cazuri după un tratament progestativ sau de reducere a congestiei, în aceste condiții se poate constata dispariția unui

„placard” de mastoză, examenul este nedureros și mai fiabil. Este necesară o lumină convenabilă. Examenul se practică, evident, bilateral.

Vizualizarea și poziția bolnavei este dinamică, fiecare dintre posturile recomandate oferind condiții bune pentru sesizarea anumitor (posibile) modificări. Pacienta se va afla în ortostatism sau poziție șezândă, brațele pe lângă corp situație în care pot fi observate modificări de volum (din față și din profil), asimetrii, denivelări tegumentare, modificări la nivelul mamelonului.

Ridicarea brațelor face posibilă depistarea modificărilor pielii în cadranele inferioare sau la nivelul șanțului submamar. Plasarea mâinilor pe umeri evidențiază refracțiile tegumentare (prin contracția marelui pectoral), înclinarea toracelui înainte exclude suportul reprezentat de planul osos.

A doua parte a examinării se face cu bolnava în decubit dorsal, eventual cu o perna mică sub umărul ipsilateral, brațele pe laturile corpului apoi ridicate deasupra capului. Sînul este un organ extern care poate fi explorat prin inspecție și palpare.

*Inspecția.* Poate decela 3 categorii de semne:

- modificări ale volumului mamar, asimetrii (asimetria fiziologică, frecventă, rareori importantă);
- anomalii tegumentare, mamelonare (retractil, exces de volum localizat, scurgeri anormale);
- ulceratii, leziuni eczematiforme, semne inflamatorii, echimoze, cicatrici.

Creșterile în volum se pot însoți de accentuări ale circulației venoase. Uneori, deformările prin proeminența tegumentelor pot fi localizate la nivelul prelungirii axilare.

Modificările grosimii tegumentelor, paralelismului pliurilor cutanate sau poziției mamelonului pot fi discrete sau evidente, spontan sau prin contracția mușchilor pectorali. Există stări patologice benigne (exemplu: necroza grăsoasă) care pot determina retracții.

Edemul este mai evident în cadranele inferioare (inspecție cu brațele ridicate) și poate fi explicat de obstrucția limfatică din cancer, extenzia invaziei ganglionare sau de procese benigne.

Eritemul poate fi localizat sau generalizat, explicat de cancerul inflamator, mastita periductală, abces.

*Palparea.* Se face progresiv, cu degetele apropiate (mîna plată), executînd o presiune ușoară începînd de la nivelul complexului areolomamelonar, circular, spre periferie. Sunt practicieni care recomandă debutul palpării la nivelul zonei suspecte și continuarea, în toate sensurile. Palparea poate fi făcută și cu degetele index și medius ale fiecărei mîini pe linii semicirculare distanțate la cca 1 cm, cuprinzînd întreaga zonă glandulară.

Pielea va fi mobilizată în raport cu glanda în special în zona aflată în raport cu o eventuală tumoră, în cazul sînilor voluminoși glanda va fi ridicată de pe planul mușchilor pectorali pentru a o putea palpa în toată grosimea.

Prezența ridurilor cutanate, în absența unei tumori, pune probleme de diagnostic cu vergeturile (ce apar după naștere), efectele utilizării sutienului cu armătură, senescența mamară (în special în cadranele inferioare), cancer fără formațiune palpabilă cu reacție stromală intensă. Conexiunile cutanate vor fi cercetate cu atenție utilizînd inspecția spontană, inspecția dinamică (sunt retracții ce devin evidente doar cu ocazia unei mișcări a pacientei sau deplasarea digitală a pielii în raport cu tumora).

Palparea executată cu pacienta în poziție șezîndă facilitează cercetarea cadranelor superioare, prelungirii axilare și regiunii supraclaviculare. În decubit dorsal, aria destinată palpării este delimitată de stern, linia medio-axilară, claviculă și rebordul costal.

Contrația marelui pectoral (adducție forțată-manevra Tillaux) favorizează evidențierea conexiunilor tumorii cu țesuturile supra și subiacente.

Existența unei formațiuni obligă la precizarea următoarelor caractere:

- localizarea se face în unul din cele 4 cadrane, zona areolomamelonară sau una din prelungirile glandei (axilară, subclaviculară etc);
- dimensiunea (cea mai mare, măsurată cu un instrument culisabil);

Aprecierea clinică a volumului tumoral este totdeauna superioară realității datorită reacției stromale și edemului peritumoral. Ea este dificilă în cazul distrofiilor și formațiunilor cu dimensiuni mici.

Pentru testarea eficienței palpării au fost utilizate modele confecționate din silicon conținînd tumori cu dimensiuni variînd între 0,3 cm și 1 cm, consistență dură, medie și moale, situate la profunzimi

medii și mari în „țesutul glandular” (S.W. Fletcher, 1985). S-a constatat că grupul de medici testat a realizat identificarea a 44% din totalul formațiunilor; 87% din tumorile cu dimensiuni de 1 cm, 33% de 0,5 cm și doar 14% de 0,3cm; formațiunile dure în 56%, cele de consistență medie și moale 36% și 40%; formațiunile situate în profunzimi medii și mari în 44%.

Eficiența examenului nu prezintă variații semnificative în funcție de gradul specializării (medic generalist, chirurg, ginecolog). Gradul eficienței crește în raport cu durata timpului afectat examenului.

Tumori de volum similar sunt mai ușor de identificat dacă au sediul în sîni de dimensiuni mici și sunt superficiale decît dacă se află în glande hipertrofiate, la persoane obeze sau au localizare profundă.

- limitele, mai mult sau mai puțin precise, uneori greu de apreciat;
- consistența: moale, elastică, renitentă, fermă, dură sau granulară;
- mobilitatea în raport cu pielea și planurile profunde;
- sensibilitatea.

Prezența unei ulcerări sau eczeme mamelonare face necesară cercetarea unei infiltrații subiacente sau a unei tumori. Retracția mamelonară, izolată sau asociată scurgerilor anormale poate fi explicată de o formă de patologie benignă (ectazie ductală, mastită plasmocitară) sau de o leziune neoplazică infiltrativă.

În cazul scurgerilor mamelonare vor fi precizate:

- culoarea (galben, verzui, maron, roșu) și aspectul (seros, apos, lactescent, sanguinolent);
- ușurința cu care se produce, spontan sau indus, și orificiul galactoforului (sau orificiile) responsabile de apariția scurgerii (folosind inspecția cu lupa);
- zona la nivelul căreia presiunea provoacă scurgerea;
- posibila asociere a unei formațiuni tumorale.

Scurgerea mamelonară pluriorificială și bilaterală traduce, de obicei, o galactoree sau un proces distrofic benign. Cea uniorificială, sero-sanguinolentă, este martor al unei patologii organice benigne (85-90%) sau maligne (5-15%). Cînd leziunea este malignă această scurgere traduce frecvent un cancer intra-galactoforic in situ. Asocierea scurgerii uniorificiale unei tumori amplifică posibilitatea existenței cancerului.

*Palparea ariilor ganglionare* (axilară, supra și subclaviculară) se poate realiza pacienta fiind în picioare, cu brațele flectate în articulația cotului (sau cu mâinile pe umerii examinatorului) sau în decubit dorsal, brațele în lungul corpului. Ridicarea umerilor favorizează palparea regiunii supraclaviculare.

Eventualele adenopatii trebuie caracterizate: localizare, mărime, număr, consistență, mobilitate pe structurile subiacente. Elementele clinice care conturează suspiciunea de invadare galglionară: diametre egale sau mai mari de 1 cm, duritate, neregularitate, fixare, ganglioni multipli sau grupați, în unele cazuri, în special în cele cu procese inflamatorii de mică importanță, există adenopatii mici, moi, mobile care pot fi considerate ca neinvadate. Adenopatiile supraclaviculare sunt, de regulă, patologice. O tumoră de dimensiuni mari poate fi suspectată de malignitate în lipsa adenopatiilor.

*Rezultatele examenului clinic* permit, uneori cu o anumită evidență, suspectarea naturii benigne sau maligne a leziunii.

Procesele benigne sunt prezente în special la femeile aflate în perioada de activitate genitală dezvoltându-se rar în postmenopauză. În general, sunt tumori bine delimitate, unice sau multiple, fără aderențe cutanate sau profunde, uneori asociate cu adenopatii axilare fără elemente care să suspicioneze invazia.

Elementele clinice ale diverselor procese benigne (FA, tumora filodă, MFK, patologia inflamatorie etc) sunt descrise într-un capitol separat. Există situații în care procese benigne (confirmate histologic) prezintă semne clinice suspecte:

- ulcerăriile tegumentare ce pot însoți tumora filodă;
- adenopatiile axilare ce sunt decelabile premenstrual în cazurile cu FA sau MFK;
- caracterele formelor tumorale de adenoză sclerozantă (formațiuni dure, delimitate imprecis, fixe);
- leziunile inflamatorii (mastita cronică, mastita granulomatoasă, galactocelul etc.).

Tumorile maligne se însoțesc de o serie de caracteristici generale:

- în ordinea frecvenței sediului: 45% sunt situate în cadrantul supero-extern, 20% în cadrantul infero-extern, 35% în cadranele interne;
- consistența dură, neregularitatea, fixitatea;

- adenopatiile, inițial decelabile în zona axilară inferioară, pot fi mici, dure, rulând pe grilajul costal sau voluminoase și de consistență moale;

- retracția mamelonară este inconstantă și ireductibilă;

- formele galactoforice infiltrante nu au particularități semiologice;

- forma schiroasă, din contra, are semne evocatoare; retractilitate ce poate afecta întregul sân, fixarea pielii, uneori ulceratii și noduli de permeație.

Există forme de cancer (comedocarcinom, cancer coloid, tubular sau papilar, cancer intrachistic) care au caractere clinice de benigntate.

Unele erori în diagnosticul tumorilor maligne sunt explicate de faptul că medicii mai puțin experimentați consideră că natura canceroasă este exclusă de absența așa-ziselor semne patognomonice ale malignității. Aceste semne lipsesc, de cele mai multe ori, în cancerile de dimensiuni mici și sunt frecvente în cancerile avansate. Ținând cont și de aspectele contradictorii ale unor informații furnizate de examenul clinic putem avea convingerea că nu există semne patognomonice și că efectuarea examenelor paraclinice este obligatorie.

După realizarea examenului fizic ne putem afla în fața a două eventualități (excluzând, bineînțeles, normalul și patologia de altă natură decât cea tumorală):

- tumora prezintă caractere de malignitate; cazul va fi investigat conform tacticii ce va fi prezentată în cadrul diagnosticului cancerului de sân;

- leziunea pare benignă și face necesare examene complementare pentru a confirma rezultatul examenului clinic.

Trebuie subliniată diferența dintre grupurile de paciente perimenopauzal și postmenopauzal care se prezintă pentru examenul senologic. Cum s-a arătat, în perioada de după menstruație densitatea glandulară scade, în postmenopauză raportul grăsime/elemente glandulare este mai mare și palparea (ca și mamografia) mai exacte. Activitatea ciclică dispare, incidența modificărilor fibrochistice scade. Aproximativ 10% din cancerile dezvoltate în această perioadă pot fi detectate prin palpare fără a putea fi evidențiate mamografic. Această observație constituie un argument suplimentar pentru necesitatea executării examenului clinic.

În primul grup, descoperirea unei formațiuni suspecte dar fără caractere de malignitate, puncția va stabili dacă formațiunea este chistică



sau solidă, în cazul chisturilor, după aspirație, formațiunea dispare. Biopsia se impune dacă nu se constată dispariția completată sau aspiratul este sanguinolent.

Cînd formațiunea dispare și aspiratul nu este sanguinolent se recomandă mamografia. Dacă este negativă, examenul clinic se repetă după 2-3 luni, postmenstrual. În cazul refacerii formațiunii se recomandă excizia.

Dacă formațiunile chistice nu se refac este recomandat examenul clinic la intervale de 4-6 luni. În situațiile în care examenul citologic și mamografia nu sunt sugestive cu toate că, în general, patologia este benignă se recomandă biopsia.

Examenul clinic al cazurilor operate este mai dificil mai ales în cazul intervențiilor multiple și asocierilor radio-chirurgicale. Dificultățile sunt legate de existența aderențelor cutanate sau la planul pectoral, scleroza glandei.

Diagnosticul recidivei unui FA sau al unei formațiuni chistice nu pune probleme importante.

Examenul pacientelor cu mastectomie cuprinde investigarea următoarelor zone: perete toracic, axilă, ariile supraclaviculară și sternală, brațul homolateral.

Recurențele locale se prezintă, cel mai frecvent, sub forma unor noduli epidermici sau dermici, mai rar musculari. Chiar dacă acești noduli par elemente cicatriciale sau granuloase este recomandată biopsia. La bolnavele tratate pentru cancer orice anomalie, (indurație, tumefacție axilară etc) trebuie considerată o recurență pînă la proba contrarie.

Diagnosticul recurențelor locale după lumpectomie și radioterapie este mai complicat și necesită asocierea examen fizic – mamografie. Cea mai comună manifestare clinică este prezența unei formațiuni nedureroase la nivelul unde s-a practicat tumorectomia sau în vecinătate. Prezența unei formațiuni la nivelul zonei operate, în primul an, poate fi explicată de necroza grăsoasă pentru că recurențele locale nu sunt obișnuite în acest interval.

Recurențele regionale se manifestă clinic în raport cu sediul:

- adenopatii în orice zonă, inclusiv la nivelul peretelui toracic (ganglionii Rotter);
- plexopatie brahială sau edem al brațului (recurențe supraclaviculare);

- formațiuni parasternale, epanșament pleural (recurențe în grupul mamar intern).

Problemele diagnosticului clinic al patologiei tumorale în sarcină vor fi prezentate într-o secvență separată.

În depistarea patologiilor mamare un rol deosebit îl are responsabilitatea bolnavei, ține de cultura sanitară a fiecărei femei.

*Autoexaminarea sînilor (AES).* Această modalitate rămîne un subiect controversat. Interesul său se bazează pe descoperirea (cca 90% din cazuri) de către pacientă a unei formațiuni. Autodiagnosticul este adesea tardiv. Mai mult, cea mai mare parte dintre cancerete descoperite de femei se realizează întîmplător. Chiar femeile tratate pentru cancer de sîn practică AES într-un număr redus (43%) cu toate recomandările.

Prezentarea tardivă la medic, după autodescoperirea unei tumori, este explicată de o serie de fapte: educație sanitară precară, absența cunoștințelor privind fenomenele normale și patologice mamare, anxietatea, absența durerii. Multe femei replică la surpriza exprimată față de întîrzierea cu care s-au prezentat în raport cu momentul sesizării prezenței tumorii: „nu m-a durut”.

Cu toate acestea, s-a constatat că rata supraviețuirilor la 5 ani este mai mare în populațiile care practică AES (75% față de 57%). Nu toate statisticile ajung la această concluzie. Retrospectivele realizate în SUA în ultimii 15 ani n-au putut stabili valoarea acestei tehnici și nici impactul său real asupra mortalității.

Numeroși factori (sociali, psihologici) influențează practicarea AES. Autoexaminarea riscă să transforme sînul, obiect al senzualității și maternității, într-un generator de îndoieli, temeri, ostilitate. Practicarea sa trebuie însoțită de informații privind bolile sînului, posibilitățile diagnosticului precoce și terapiei pentru a diminua caracterul anxiogen al acestei metode. Principalul neajuns al AES rezidă în faptul că este acceptată cu dificultate, în SUA, 94% din femei cunosc tehnica dar o practică lunar doar 40%. Sondaje făcute în Europa constată că 54% din populația chestionată practică AES cu regularitate. Reținerea este în relație cu teama descoperirii cancerului, mutilare, pierderea identității sexuale și a seducției. Există și factori care influențează pozitiv practicarea AES. Încrederea sau satisfacția capacității de a se autoexamina reprezintă circumstanțele cel mai frecvent citate ca benefice pentru această metodă.

Succesul AES poate fi descoperirea bolii și nu prevenirea ei. Adesea, autoexamenul este neglijent pentru a nu descoperi anomalia, în aceste condiții s-a pus problema intensificării eforturilor în sensul perfecționării examenului medical (fără a descuraja AES). Autoexaminarea trebuie practică în conjuncție și nu ca un înlocuitor al examenului clinic și mamografiei. AES este o metodă simplă, necostisitoare, neinvazivă și acceptată de persoanele mai vârstnice.

Studii pe categorii populaționale largi, sponsorizate de OMS, indică procentaje semnificativ crescute de cancer descoperite prin AES comparativ cu loturi martor. Volumul tumorilor este mai redus iar invaziile ganglionare axilare mai puțin frecvente.

Cu siguranță, realizarea AES depinde de caracteristicile populației. Fără a detalia, le enumerăm pe cele mai importante: vârsta, domiciliul (urban, rural), nivelul cultural și socio-economic, profesia, situația matrimonială, ciclicitatea menstruală, antecedente ginecologice (dispensarizările constituie un factor important pentru frecvența cu care se practică AES), antecedente obstetricale (femeile fără copii sau cu mulți copii practică mai rar), antecedente familiale, caracteristici anatomice individuale, însușirea metodei de realizare.

O serie de autori constată că femeile mai vârstnice, cele mai expuse riscului, practică mai puțin AES. Densitatea glandei, modificările ciclice diminuează fiabilitatea AES la femeile tinere. Datele în legătură cu vârsta nu sunt concludente, în unele situații nu s-au putut stabili relații în legătură cu vârsta și frecvența practicării AES.

Femeile care își însușesc practica de la un medic sau cadru mediu o aplică mai ritmic decât cele care se informează utilizând alte surse. Totuși, importanța informării prin alte mijloace rămâne o realitate.

AES trebuie practică o dată pe lună, după menstruație, începând de la vârsta de 20 de ani. Același ritm este recomandat și după instalarea menopauzei. Se sugerează marcarea în calendar a zilelor în care se practică AES.

În cazurile la care a fost practică histerectomia, funcția ovariană menținându-se, există o oarecare dificultate în determinarea momentului optim pentru AES. Acest moment se poate stabili după o testare de 3-4 luni. Medicii trebuie convinși de rolul pe care îl au în educarea populației privind necesitatea practicării și cunoașterea tehnicii AES. Personalul

medico-sanitar nespecializat în patologia mamară este în postura de a se documenta. Educarea populației trebuie făcută permanent pentru că a fost constatată tendința de abandonare a metodei.

Instruirea privind AES se va face explicînd femeilor că nu li se prezintă o metodă de depistare a cancerului ci posibilitatea de a sesiza eventuale modificări la nivelul sînilor. De altfel, cei ce se ocupă cu prezentarea AES încep prin a o defini ca metodă sistematică efectuată în scopul detectării unei anomalii.

Înșușirea tehnicii și debutul practicării AES trebuie să se plaseze, cum s-a specificat, în jurul vârstei de 20 de ani și să continue toată viața.

S-a pus întrebarea dacă toate femeile trebuie sfătuite să practice cu regularitate AES. Răspunsul poate fi negativ. Această poziție este motivată de scăderile metodei (eficiență discutabilă în reducerea mortalității prin cancer mamar, nerespectarea tehnicii, anxietatea etc). Chiar și o promovare prea „riguroasă” a însușirii și practicării AES poate declanșa o stare de disconfort psihic.

Majoritatea celor care analizează AES ajung la concluzia că această metodă este recomandată și practicarea ei orientată spre cea mai bună condiție. Pentru a-și atinge scopul AES trebuie realizată după o tehnică adecvată. Inspecția va fi făcută în fața oglinzii, din profil și din față, cu brațele coborîte pe șolduri, apoi ridicate, cu mîinile pe coloana cervicală și în timp ce se contractă mușchii pectorali.

Prin inspecție pot fi sesizate o serie de modificări:

- asimetrii (femeile vor fi informate că există asimetrii fără semnificație patologică);
- eritem, cruste;
- poziția mameloanelor, eventuale retracții sau scurgeri spontane;
- deformări ale tegumentelor mamare.

Palparea se realizează cu mîna dreaptă pentru sînul stîng și invers. Mîna ce nu palpează poate susține sînul palpat. Palparea în ortostatism se poate face și în baie, tegumentele fiind umede sau acoperite cu o peliculă de săpun sau altă soluție care favorizează alunecarea. Manevra se execută cu ajutorul degetelor 2, 3, 4, sistematic începînd din cadranul supero-extern apoi median și infero-intern și extern incluzînd și zona areolară. Poate fi recomandată examinarea mai insistentă a cadranului supero-extern.

Palparea se poate completa în decubit dorsal, cu o pernă sub hemitoracele din partea examinată și cu brațul sub cap. Ordinea în care se face palparea în această poziție este jumătatea internă a glandei (de la mamelon spre stern și în spațiul cuprins între claviculă și șanțul submamar), cadranele externe controlându-se cu brațul de aceeași parte plasat lângă corp. A fost propusă și palparea într-o ordine ce cuprinde zone verticale, inclusiv axila.

Dacă autoexaminarea decelează modificări este imperios necesar ca femeia să solicite imediat o consultație de specialitate. Ameliorarea capacității de evidențiere a proceselor patologice prin AES a fost pusă în relație directă cu timpul afectat examenului.

## 2.2. Examenle paraclinice

Nici o metodă izolată nu permite detectarea cu certitudine a unei forme de patologie mamară, în special a cancerelor infraclinice.

Examenul clinic, utilizat ca metodă unică de explorare a sînului, nu poate diagnostica natura benignă sau malignă a proceselor dezvoltate la acest nivel. Indicarea examenelor paraclinice este obligatorie.

Diagnosticul senologic este bazat pe un trepid constituit din examenul clinic, mamografia și citologia. În ultimii ani au fost folosite și alte tehnici care s-au impus mai mult sau mai puțin: ecografia, termografia, rezonanța magnetică etc. Indiferent de tipul metodei, etichetarea finală a leziunii este histopatologică.

*1. Termografia.* Este o metodă directă de măsurare a temperaturii bazată pe principiul conform căruia procesele inflamatorii și neoplazice produc o creștere a temperaturii locale ce poate fi detectată la suprafața pielii. Utilizează mai multe tipuri de tehnică: teletermografia (măsurarea radiației infraroșii emisă de piele), termografia cu cristal lichid, termografia computerizată, măsurarea microundelor și stresstermografia.

Metoda a intrat în discuție în 1956 când R. Lawson a observat diferențele de temperatură la nivelul tumorilor. Creșterile de temperatură nu sunt determinate de toate canceretele. Țesutul adipos acționează ca o barieră față de conducerea căldurii sub piele. Sistemul vascular poate fi un conducător de căldură.

Rezultatele termografiei sunt înscrise pe o scală de la I la V. Aproximativ 90% dintre pacientele incluse în clasele ThIV și ThV au

fost confirmate cu cancer. S-a constatat că prognosticul acestor cazuri este mai rezervat decât cel al așa-ziselor „cancere reci”.

Termografia este o metodă utilă în diagnosticul și supravegherea terapeutică a infecțiilor mamare. În cancerele inflamatorii, normalizarea termografiei (după chimioterapie) poate fi un reper pentru indicarea tratamentului chirurgical.

Rezultatele termografiei, sub raportul fiabilității, sunt în raport direct proporțional cu volumul tumorii. Termografia este eficientă în detectarea tumorilor cu diametre de 5 cm sau mai mari. Această metodă nu poate fi utilizată în acțiunile de depistare. Rata detectării cancerului de sân prin termografie este de 42% (examenul fizic 57%, mamografia 91%). Rezultatele fals pozitive se ridică la 20% (abcese, galactoforite, fibroadenoame) iar cele fals negative la 23%. Fiabilitatea metodei este redusă fapt ce explică lipsa afirmării sale în practică.

2. *Ecografia.* Intensitatea undelor sonore, produse prin efect piezo-electric, propagate în țesuturi descrește progresiv datorită:

- divergenței fascicolului care antrenează o creștere a suprafeței și o scădere a intensității;

- absorbiției (cantitatea de energie transformată în căldură prin contactul cu particulele intrate în vibrație cu unda sonoră);

- reflecției, care este proprietatea fizică a ultrasunetelor ce permite utilizarea în scop diagnostic (o undă ce traversează o interfață ce separă două medii de impedanțe acustice diferite este, în parte, reflectată).

Ultrasunetele sunt utilizate în investigarea sînlui de mai mult de 40 de ani (în 1952, J. J. Wild și D. Neal au testat potențialul metodei pentru a defini structura mamară normală și în decelarea formațiunilor tumorale). Începînd cu 1970, au fost introduse în practică echipamente speciale pentru investigarea sonografică mamară. În ultima decadă, progresele acestei metode au dus la furnizarea de imagini cu rezoluție mare fără a ajunge la performanțele mamografiei.

Ecografia deține un loc privilegiat în studiul și diagnosticul proceselor benigne și maligne mamare. Mult timp s-a considerat că acest examen este metoda de elecție în depistarea leziunilor benigne chistice. În ultima perioadă, a fost creditată și cu disponibilități în diagnosticul cancerelor mamare. A reduce valoarea ecografică la capacitatea de a diferenția prezența sau absența lichidului chistic echivalează cu a miza pe faptul că

mamografia se rezumă la diferențierea opacităților rotunde de cele ce au altă formă.

Ecografia este o metodă simplă, rapidă, practicabilă cu aparatură obișnuită. Bineînțeles, pot fi utilizate echipamente cu performanțe mari dar această posibilitate depinde de numărul de examinări, aspecte financiare, spații, calitatea specialiștilor etc. Este un examen complementar examenelor clinic și radiografie, substitutiv doar pentru investigarea femeilor sub 30 de ani. În diagnosticul tumorilor benigne este o metodă complementară indispensabilă. Acest avantaj nu se verifică pentru leziunile maligne, în majoritatea cazurilor hipoeogene.

De dată relativ recentă este utilizarea sondelor Doppler pentru studiul vascularizației sînului (fluxul în arterele aferente, modificări ale circulației la nivelul vaselor situate în amonte de tumoră etc).

Aspectul ultrasonic al sînului depinde de vârsta pacientei, status-ul hormonal, proporția țesutului glandular și a celui adipos. Ecografia normală obiectivează de la suprafață spre profunzime:

- o lamă subțire, ecogenă, corespunzătoare pielii;
- o zonă slab ecogenă, mai extinsă, legată de țesutul subcutanat;
- o zonă reflectantă, heterogenă dar regulată ce corespunde parenchimului glandular;
- un spațiu ecogen ce corespunde planului musculo-aponevrotic toracic.

*Semne ecografice anormale.* Se poate considera că există două categorii de imagini anormale: anecogene și ecogene.

Apariția zonelor anecogene poate avea două semnificații: zonă homogenă fără interfață sau regiune de atenuare sonoră.

#### *Zonele homogene fără interfață*

O colecție lichidiană nu produce ecouri, absorbția este în funcție de proprietățile fizice ale lichidului, nu se constată atenuări ale energiei sonore. Peretele posterior al leziunii prezintă o vizibilitate netă. Descrierea aparține unei formațiuni chistice a cărei formă este variabilă în raport cu faptul că este palpabilă (sub tensiune) sau nu. Poate fi ghidată punția.

*Regiunile de atenuare sonoră.* Unele tipuri tisulare provoacă zone de atenuare ce pot fi detectate în două eventualități:

- prezența unei interfețe ce separă două medii de impedanță acustică foarte diferite ce reflectă aproape în totalitate energia sonoră (chist punționat și injectat cu aer, fibroadenoame cu calcificări);

- existența unei structuri tisulare heterogene ce conține un număr foarte mare de interfețe care antrenează o atenuare foarte rapidă (majoritatea leziunilor maligne).

Zonele ce posedă ecouri pot fi explicate de procese benigne sau maligne. Fibroadenoamele au o ecogenicitate identică sau superioară celei a parenchimului adiacent, limite nete, regulate, deformează arhitectura sînului fără a o întrerupe.

Pierderea acestor caractere de benignitate implică existența unei regiuni a cărei organizare tisulară este mai puțin riguroasă și tinde să devină anarhică;

- hipoeecogenicitate tumorală;
- atenuare brutală ce poate determina o „gaură” ecografică;
- limite imprecise;
- alterarea structurilor mamare din apropiere;
- pierderea informației în zona retrotumorală.

Dificultățile de interpretare pot fi legate de cauze topografice (proximitatea mamelonului, procese situate în cadranele interne) sau structurale (prezența macrocalcificărilor, edemul pronunțat, heterogeneitatea tisulară). O serie de progrese tehnice au condus la diminuarea acestor dificultăți.

*Complementaritatea ecografie-mamografie.* Fiecare dintre metode prezintă avantaje și limite. Avantajele unei metode constituie limite ale celeilalte și invers, în principiu, ecografia este un examen complementar mamografiei.

Avantajele mamografiei:

- eficiență mare în explorarea sînilor ce conțin cantități importante de țesut adipos;
- singura metodă capabilă să distingă focare de microcalcificări izolate;
- furnizarea de imagini aproape complete ale celor doi sîni.

Limitele mamografiei:

- iradierea (foarte ușoară, acceptabilă);
- eficiență scăzută pentru investigarea sînilor denși, cu edem sau fibroză;
- corespondența între ceea ce se palpează și imaginea mamografiei nu este absolută.



Avantajele ecografiei:

- metodă ideală pentru explorarea sînilor cu densitate mare, fibroză, edem;

- concordanță excelentă cu datele examenului clinic;

- rezultate bune în cercetarea zonelor periferice și profunde;

- absența iradierii.

Limitele ecografiei:

- fiabilitate redusă în investigarea sînilor grăsoși;

- incapacitatea vizualizării focarelor de microcalcificări izolate sau a multor leziuni cu diametre mai mici de 2 cm;

- dificultăți în diferențierea leziunilor solide benigne și maligne;

- fără valoare în screening-ul femeilor asimptomatice.

Sînul este singurul organ în care utilizarea ecografiei n-a indus modificări profunde ale strategiei diagnosticului. Aceasta si datorită capacităților exploratorii deținute de investigația radiologică. Mamografia si ecografia trebuie considerate ca metode complementare si nu competitive.

Investigația ecografică trebuie să fie precedată de anamneză și examenul clinic.

Sub vîrsta de 30 de ani ecografia este un examen preferat prin fiabilitatea redusă a mamografiei la această categorie. Aceeași preferință este valabilă si pentru evaluarea mamară la gravide, în perioada lactației și după radioterapie.

Între 30 și 50 de ani examenul radiologic primează, cel ecografic fiind indicat în situațiile în care există dubii în legătură cu o opacitate radiologică.

După 55 de ani ecografia este cel mai adesea inutilă datorită abundenței țesutului adipos care face această explorare puțin fiabilă și greu de interpretat (examenul radiologic are un randament major).

MFK, diagnosticată ecografic, va fi supravegheată prin aceeași metodă (dimensiunea formațiunilor chistice, evoluția lor, eventuala condensare) complementată mamografic (leziuni suspecte).

Decelarea clinică a unei formațiuni indică mamografia și, în completare sistematică, ecografia. Această asociere permite diferențierea între două tipuri de opacități benigne (FA și chist). Ecografia facilitează direcționarea citopuncției nodulului de dimensiuni reduse și controlul

volumetric al leziunii (în cazul în care nu se realizează tratamentul chirurgical). Scurgerile mamelonare anormale unilaterale pot fi explorate cu ajutorul asocierii examenelor radiologie, ecografic și citologic (în scurgerile bilaterale ecografia nu are valoare).

Chiar dacă sonografia nu are rol în screening, ea poate fi utilizată ocazional în evaluarea unor cazuri selectate ca suspecte de cancer (utilitate în localizarea unei formațiuni detectată într-o singură incidență mamografică). O sonogramă considerată normală nu exclude posibilitatea carcinomului.

În majoritatea practicilor radiologice actuale principala indicație a ecografică rămâne diferențierea formațiunilor chistice de cele solide. Creșterea experienței în evaluarea examinărilor combinate mamografie/ecografie, ameliorarea echipamentelor pot extinde specificitatea sonografiei în evaluarea formațiunilor solide și reducerea indicațiilor de biopsie excizională.

**3. Mamografia.** Este o proiectare bi-dimensională a unor structuri tri-dimensionale ce realizează imagini bazate pe capacitatea lor de absorbție. Sunt folosite două forme, xeroradiografia și tehnica „film/screen”, diferențiate prin sistemele de detectare și kilovoltajele utilizate.

Xeromamografia este utilizată discontinuu. Unii specialiști o consideră utilă pentru identificarea structurilor cu volum redus, în special a calcificărilor tumorale. Xeroradiografia este recomandată pacientelor cu sîni denși sau cu anomalii ce au sediul periferic sau posterior. Se consideră că xeroradiogramele pun mai puține probleme de interpretare.

Film/screen mamografia are avantajul unui contrast foarte bun pentru vizualizarea leziunilor. În această tehnică sînul poate fi comprimat între plăci rigide în ideea reducerii variațiilor de grosime și a dozelor necesare obținerii unor imagini optime.

Sunt necesare cel puțin două incidențe de explorare pentru fiecare sîn. Proiecția cea mai comună este cea medio-laterală. Această incidență este justificată de cunoașterea faptului că un mare număr de procese patologice se dezvoltă în cadranele externe.

A doua incidență, obținută în mod curent, este cea cranio-caudală. Incidențele adiționale se practică pentru o mai bună evaluare a unei formațiuni palpabile sau detectate mamografic prin incidențele curente.

Examenul fizic are importanță în contextul explorării mamografice sau în stabilirea utilizării ecografice ca metodă complementară.

Mamografia, test radiografic, poate decela leziunile maligne cu 2-4 ani înainte ca acestea să fie palpabile. Majoritatea leziunilor detectate prin mamografie sunt curabile prin intervenții mai limitate decât mastectomia totală.

Examenul fizic și mamografia sunt metode care au probat capacitatea de diagnostic în patologia mamară în scopul final, detectarea cancerului. Mamografia este metoda mai sensibilă cu toate că ea nu exclude (când este negativă) posibilitatea cancerului în special în cazurile cu formațiuni palpabile. Metodele sunt complementare. Un examen clinic cu rezultat negativ nu trebuie să întârzie biopsierea unei leziuni suspecte mamografic.

În toate cazurile în care există un istoric sugestiv, formațiuni palpabile, scurgeri mamelonare etc este indicată mamografia. Metoda trebuie practică și în situațiile când diagnosticul clinic se impune, în special pentru a investiga sânul opus. Prin posibilitățile de detectare a leziunilor preclinice, mamografia este indicată în activitatea de depistare.

Iată recomandările American Cancer Society privind practicarea acestor examene:

- 20 de ani și peste această vîrstă: AES lunar;
- 20-40 de ani: examen la fiecare 3 ani și o mamografie (inițială) între vîrstele 35 și 40 de ani;
- 40-50 de ani: mamografie la 1 sau 2 ani în funcție de rezultatele examenului clinic, efectuat anual;
- după 50 de ani: examen clinic și mamografie efectuate anual.

În cazurile cu istoric familial sau antecedente personale semnificative aceste recomandări vor fi reorientate.

Chiar dacă procesele maligne mamare diseminează pe cale sanguină și limfatică prognosticul este în relație directă cu dimensiunile leziunii și interesarea ganglionară în momentul diagnosticului.

S-a constatat că screening-ul mamografic poate reduce numărul cazurilor cu ganglioni pozitivi cu 50%.

Diferențierea între diagnostic și depistare trebuie să fie înțeleasă cu claritate. Scopul screening-ului femeilor asimptomatice este de a detecta leziunile într-un stadiu precoce. Desigur, o serie de biopsii „induse mamografic” relevă leziuni benigne. Sunt utilizate metode care au drept

scop reducerea utilizării biopsiei căci, așa cum se poate constata, mamografia nu poate diferenția totdeauna leziunile benigne de cele maligne.

Radiologul ce interpretează mamografia trebuie să fie un specialist bine antrenat și care să cunoască elementele echipamentului pe care îl utilizează. Raportul său trebuie să cuprindă indicații privind prezența sau absența anomaliilor suspecte. Erorile diagnosticului mamografie pot fi explicate de două eventualități: nedepistarea unui element anormal și interpretarea greșită a unei modificări decelate, în timp ce atenția este orientată spre evitarea erorilor fals negative poate crește rata erorilor fals pozitive, tradusă prin recomandarea unui număr excesiv de biopsii.

Interpretarea datelor furnizate de examenul mamografie este făcută de cel ce practică efectiv metoda și este redactată în scris. Descrierea scriptică va cuprinde:

- aspectul general al sînului;
- descrierea imaginilor patologice și sediul lor;
- aprecierea diagnostică (posibilitatea naturii benigne sau maligne, necesitatea supravegherii) și conduita.

Redactarea concisă, clară, fără ambiguități va evita formulări care aparțin examenului histologic. Relativ frecvent, medicul radiolog își exprimă opinia privitor la necesitatea verificărilor citologice și histologice. În aceste situații chirurgul trebuie să țină cont de asemenea sugestii chiar dacă există discuții pe tema creșterii numărului de biopsii inutile.

În 1913, chirurgul german A. Salomon, studiind radiografic cca 3000 ampuțați mamare, a stabilit corelații clinice, radiologice și histopatologice privind elementele invazive în cancer. Au fost semnalate calcificările.

Radiologul S. Warren comunică în 1930, prima utilizare in vivo a mamografiei. Datorită calităților discutabile ale mamografiilor realizate cu raze X metoda nu s-a impus, în anii '30 au fost semnalate modificările radiologice legate de ciclicitatea menstruală.

În 1953, R. Leborgne descrie calcificările tumorale tipice și specificitatea, lor pentru unele forme de cancer. J. Gershon-Cohen, promotor al metodei în SUA, corelează imaginile mamografice cu anatomia și patologia.

R.L. Egan efectuează experimente extensive utilizînd diferite tehnici (1960). În continuare au fost introduse inovații care ameliorau contrastul, eliminau artefactele, făceau posibile diferențierile structurale (C. M. Gros,

1967). Perfecționările ulterioare au privit calitatea filmelor, gradul iradierii, creșterea contrastului, diminuarea costului.

Prima acțiune de tip screening majoră a fost organizată în anii '60 de Health Insurance Plan of New York. Ea a fost urmată, în anii '70, de proiectele ample ale American Cancer Society și National Cancer Institute care au cuprins screening-ul, folosind examenul fizic și mamografia, a 275.000 femei.

Calitatea mamografiilor a fost permanent ameliorată în ultimele două decade. Echipamentele convenționale au fost înlocuite cu aparatură specializată în realizarea mamografiilor (energii joase, focalizare mică, compresiune uniformă a sînului, expunere automată, filme cu rezoluție mare, sisteme digitale etc).

Unitățile ce realizează examenul mamografic sunt acreditate. Personalul se formează în cadrul programelor specializate, în SUA, între criteriile de acreditare utilizate de ACR Mammography Accreditation Program (1993) sunt incluse elementele majore privind certificatele de studii în biologie, medicină nucleară și experiență în mamografie (tehnică, protecție, calitatea imaginii, interpretare, testare cu imagini fantomă). O mamografie realizată în condiții tehnice suboptimale creează, adesea, o situație mai rea decât lipsa efectuării acestui examen.

*Aspecte mamografice ale sînului normal.* Anatomia sînului este complexă datorită suprapunerilor dintr-un organ tridimensional proiectat în două dimensiuni. Incidența oblică permite realizarea de imagini ce cuprind un mare volum de țesut mamar.

Pielea se detașează ca imagine netă în incidența tangențială și este separată de parenchim prin țesutul grăsos.

Elementele ductale converg spre mamelon iar conul parenchimului este delimitat de adipozitatea subcutanată și retromamară. Se observă structurile cuprinse între ligamentele Cooper. Canalele galactofore sunt greu delimitabile pe mamografiile bidimensionale obișnuite. Ele pot apărea ca densități dispuse în formă de serpentine ce dau impresia nodularității. Vasele sanguine apar ca traiecte sinusoidale.

În majoritatea cazurilor parenchimul celor două glande apare simetric.

Există variații în distribuția și aparențele diverselor structuri (elemente ductale, țesut fibros sau adipos). Aceste aspecte contribuie la definirea noțiunii de normal, aplicată structurilor mamare.

Aspectele mamografice au fost grupate în 4 categorii (clasificarea J.N. Wolfe):

- conținut adipos proporțional important, densitate radiografică redusă (N-1); risc redus; după 40 de ani se recomandă control mamografic la 3-5 ani;
- structuri canaliculare vizibile reprezentând 25% din volumul sînului (P-1); risc scăzut; control la fiecare 2-3 ani (după vîrsta de 40 de ani);
- mai mult de 25% structuri canaliculare vizibile (P-2); risc crescut; după 35-40 de ani se recomandă controlul mamografic anual;
- structuri ce produc arii de densitate radiografică difuze (DY); risc major; control anual.

Cu toate că această clasificare permite comparații între diferite glande mamare examinate ea nu este justificată în încercarea de a aprecia profilul histologic prin extrapolarea aspectelor mamografice.

Modificările hormonale ciclice influențează imaginile. Pînă în perioada ovulatorie sînul este mai clar (radiologie). Ulterior se instalează estompări ale conturilor și lărgiri ale structurilor conjunctive. Acest aspect se poate observa și în timpul sarcinii și lactației.

Se consideră că parenchimul mamar dens (detectat mamografic) este mult mai marcat de riscul cancerului comparativ cu situațiile în care predomină țesutul adipos. Informațiile pe această temă sunt controversate. Oricum, magnitudinea și semnificațiile dispunerii parenchimului ca factor de risc rămîn în discuție.

Mamografia trebuie indicată judicios, evitînd transformarea sa într-un instrument care să confere certitudini motivate de labilitatea psihică a pacientelor sau să satisfacă „bulimia” de examene complementare necesare unor practicieni care mizează pe concluziile altora. Este o metodă marcată, ca și altele, de imperfecțiuni. De aceea va fi încadrată în grupul de examene care vor conduce la diagnosticul pozitiv. Leziuni cu aspect clinic benign pot fi însoțite de imagini mamografice cu semnificații de malignitate la nivelul aceluiași sîn sau la nivelul sînului controlateral.

Înainte de vîrstei de 30 de ani aportul diagnostic al mamografiei este inconstant, densitatea glandei făcînd dificilă interpretarea.

Mamografia are meritul detectării leziunilor infraclinice. Din acest motiv va fi indicată, în afara altor categorii, grupelor de populație cu

risc. Bine realizată, mamografia explorează sânul cu o mare sensibilitate asigurând prezentarea detaliilor de ordinul 0,2 pînă la 0,4 mm (ecografia are o rezoluție de 2-4 mm).

În condiții de execuție optime, iradierea produsă cu prilejul efectuării acestui examen este puțin importantă.

Confirmînd datele clinice, mamografia obiectivează situația constituind un document. Apreciază dimensiunile tumorale (aport important în perspectiva indicării chirurgiei limitate), depistează eventualele forme plurifocale (contraindicații pentru rezecțiile parțiale), furnizează elemente care impun alte metode terapeutice decît chirurgia ca tratament primar, localizează formațiunile ce urmează a fi puncționate, decelează semne de puseu evolutiv (modificări cutanate, edem). Tehnicile manuale sau stereotaxice permit plasarea unor repere metalice utilizate drept ghid pentru realizarea exerezei chirurgicale.

Este foarte dificil să se facă recomandări privind cronologia supravegherii mamografice. Mamografia este indicată la orice vîrstă atunci cînd există elemente clinice de suspiciune (exceptîndu-se femeile foarte tinere), între 35 și 40 de ani, unii o recomandă în ideea obținerii unui „document” ce va servi drept comparație pentru eventualele modificări în timp. Mamografiile periodice (la intervale de 6 luni, apoi 1 an, cel puțin 3 ani) sunt indicate persoanelor cu risc. După vîrsta de 50 de ani, examenul se recomandă anual (sau ritmic, la un alt interval), eventual în cadrul screening-ului.

*Inconvenientele și limitele mamografiei.* Imaginile furnizate de mamografie depind de densitatea parenchimului mamar, volumul sînului (sîn mic, placat pe torace sau sîn voluminos), prezența sau absența fibrozei care însoțește leziunea, topografia leziunii (profundă sau periferică), prezența sau absența microcalcificărilor.

Structura densă a sînilor femeilor cu vîrste sub 30 de ani, gravidelor sau a celor care alăptează, sau au fost iradiate, constituie dificultăți de interpretare. De fapt, în condițiile citate mamografia nu se recomandă.

Depistarea formațiunilor situate în apropierea grilajului costal sau la nivelul prelungirii axilare presupune un efort.

Costul realizării mamografiei este de 5-10 ori mai mare decît efectuarea examenului fizic datorită faptului că se pun probleme de ordin tehnic, interpretarea nu este ușoară, iar personalul trebuie să fie foarte bine antrenat.

Mamografia nu este un substituent al examenului fizic, ci o metodă folosită într-un context ce conduce la realizarea diagnosticului.

Progresele recente ale tehnicii mamografice includ și reducerea dozei de iradiere realizată prin ameliorarea receptorilor de imagine. Tehnicile actuale utilizează o iradiere medie cuprinsă între 0,06 și 0,45 rad pentru o expunere. Aceasta reduce riscul. Oricum, raportul risc/beneficiu în practicarea mamografiei este unul favorabil prin capacitatea acestei metode de a detecta cancerele precoce în absența semnelor fizice.

Deși nu sunt tolerabile, artefactele sunt numeroase și pot fi explicate în mai multe moduri:

- defecte în poziționarea și centrarea tubului, tensiune anodică sau filtre improprii;
- compresiune mamară neuniformă (una din scăderile metodei este dificultatea proiectării întregului parenchim pe sistemul detector);
- casete, filme, ecrane, developare.

Elementele enumerate pot fi generatoare de artefacte de origine tehnică. La ele se pot adăuga deformările de origine mamară: cutanate (pomezi, creme, pete de substanță radioopacă, pansamente, leziuni, calcificări ale glandelor sebacee etc) sau intramamare (zone topografice greu de explorat, superpoziții).

Deși, rezoluția mamografică este foarte bună specificitatea este net inferioară, o imagine putînd corespunde unor tipuri lezionale diferite. Unele leziuni maligne pot îmbrăca aspecte de benignitate sau pot fi invizibile datorită absenței contrastelor sau densității glandei.

*Scurgerile mamelonare.* Problemele pe care le ridică prezența unei scurgeri mamelonare în afara momentelor fiziologice (sarcină, lactație) au la bază etiologia multiplă și complexă a acestui sindrom, caracterizat printr-un polimorfism clinic și imagistic.

Ținînd seamă de originea acestor scurgeri, se pot diferenția două categorii mai importante ale glandei mamare secretînde.

Mamela secretantă consecutivă unor factori funcționali extramamari, care prin intermediul hipofizei, interferează glanda mamară: tumori hipofizare, meningeoame, craniofaringeoame, tumori medulare, leziuni nervoase, hepatice, stressuri chirurgicale, precum și unele endocrinopatii rare, care evoluează cu sindrom amenoree-galactoree, atrofie utero-ovarină (Sindrom Chiari-Frommel; D'Argontz, Del Castilia). Tot aici se



înscris și abuzul unor medicamente hormonale sau tranchilizante, precum și acțiunea prelungită a unor factori psihogeni.

Mamele secretante consecutive unor cauze locale mamare: displazice, tumorale, inflamatorii, în realitate, în foarte multe M. S. este greu, dacă nu imposibil, să se stabilească cu certitudine factorul cauzal.

Uneori caracterul imaginilor radiologice sugerează elementul dominant funcțional, alteori leziunea organică este pe primul plan și, prin prezența sa, nu mai lasă loc la interpretări etiologice, mai mult sau mai puțin mecaniciste.

Caracterul secrețiilor poate avea oarecare valoare indicativă pentru natura leziunii mamare, dacă este apreciat cu suficient discernământ. Pentru ușurința studiului diferențiem două categorii:

- Secreții nesîngerînde, spontane sau provocate, puțin abundente sau veritabilă galactoree uni- sau bilaterală, uni- sau multicanaliculă cu lichid lactescent, seros, citrin, apos, verzui sau chiar purulent. Practic, toate leziunile mamare pot evolua, la un moment dat, cu aceste tipuri de secreție. Bilateralitatea, multiplicitatea canalelor secretante, aspectul net lactescent, pledează mai ales pentru un caracter funcțional al secrețiilor, dar nu este o regulă absolută. Noi am întâlnit carcinoame care au evoluat pe rînd cu secreție apoasă (apă de stîncă), indiciul carcinomului pentru Haagensen, apoi lactescentă și sîngerînd și mamele secretante așa-zise funcționale, care au evoluat de la început cu secreție sîngerîndă.

- Secrețiile sîngerînde sînt mai frecvente la femei de vîrstă mijlocie (30-40 ani), la care, sub presiune, se exprimă fie o picătură roșietică, fie net hemoragică, fie brună (sînge alterat).

Contrar unei anumite tradiții de interpretare, mamela secretantă cu secreție sîngerîndă corespunde rareori carcinomului. În statistica noastră numai 21% din secrețiile sîngerînde au avut origine neoplazică, în schimb, neoplaziile secretante au prezentat în 73% din cazuri secreții sîngerînde.

În realitate, cea mai mare parte a acestor secreții corespund celor mai variate displazii – papiloame benigne, hiperplazii papilifere intracaniculare etc. Există un element foarte orientativ pentru diagnostic: mamela sîngerîndă benignă, care sîngerează în general puțin, 1-2 picături, în timp ce în carcinom, sîngerarea este de regulă spontană, abundentă, tenace (galactoragie).

*Examenul radiologic în glanda mamară secretantă.* Mamografia simplă poate furniza unele elemente de diagnostic, în prezența unui canal dilatat, plin cu lichid, în tensiune în momentul examinării, sau în caz de fibroză pericanaliculă importantă sau în prezența unui papilom care a atins dimensiuni suficiente pentru a fi vizibil prin el însuși.

Galactografia are meritul de a aduce informații de primă importanță, evidențiind gradul, extensia și, uneori, natura alterațiilor canaliculare.

*Aspecte patologice.* Modificarea cea mai frecventă este „dilatarea” canaliculă, dilatare care însoțește majoritatea anomaliilor galactoforice și poate ca atare să îmbrace unele aspecte particulare caracteristice leziunii, ca: retrodilatarea uneori monstruoasă din procesele proliferative, dilatarea armonioasă din boala secretantă, dilatățile ampulare, sacciforme, chistice, varicoase, ale diferitelor displazii.

„Lacuna” poate fi consecința unei secreții dense, vâscoase, sau unei proliferări endocaniculare. Poate fi centrală sau parietală, regulată sau anfractuoaasă, poate să intereseze total sau parțial lumenul canalicular.

Sindromul „lacună-ectazie” indică, prin el însuși caracterul proliferativ benign sau malign al leziunii. În cazul proliferărilor benigne (papilom), lacuna apare relativ regulată, rotundă, ovală, implantată pe peretele galactoforic.

Când însă papilomul obstruează canalul în întregime, substanța opacă este blocată și imaginea radiografică este aceea a unui galactofor amputat regulat; „în formă de cupolă”.

Lacuna proliferărilor maligne este de obicei neregulată, anfractuoaasă, mușcând din peretele canalicular.

Alteori, imaginile lacunare pot fi multiple, lenticulare, regulate, ca în hiperplazia epitelială intracaniculă, în papilomatoza difuză sau în epiteliomatoza difuză, în acest din urmă caz, aspectul lacunar apare fragmentat și lenticular „ca mâncat de viermi”.

Se întâmplă chiar, mai ales în cazul carcinoamelor care au depășit limitele parietale canaliculare, ca un întreg sistem canalicular să apară șters; acest din urmă aspect se poate întâlni însă și în unele procese inflamatorii care afectează și galactoforele (tuberculoza, abcese, galactoforite purulente, mastită cu plasmocite în faza de inflamație acută sau subacută).

Anomaliile multiple: stenoza, refularea, distorsiunea canaliculară, imaginea de amputare, întreruperea traiectului, rigiditatea segmentară etc., pot fi întâlnite în majoritatea distrofiilor complexe avansate, în unele procese cicatriciale, dar și în carcinoame. Se înțelege deci, dat fiind semiologia radiologică, atât de complexă și totodată atât de puțin specifică, de ce galactografia și interpretarea sa este un „act de pură specialitate” (Thierree, 1972).

*Sindroame canaliculare.* Ectaziile banale sînt etichetate, la examenul histologic, drept ectazii chistice și corespund ca simptomatologie clinică unei largi varietăți de scurgeri mamelonare așa-zise „funcționale”. Pe galactografie, ele se traduc prin dilatații moderate regulate, uniforme, armonioase ale rețelei canaliculare, fără imagini lacunare sau de „stop”. Excepție face sindromul amenoree-galactoree, în care dilatăriile canaliculare pot fi importante, largi, difuze, conglomerate adesea în „pelotă” retroareolar.

Galactoforita ectaziantă interesează cu predilecție segmentul canalicular terminal retroareolar și reprezintă de fapt suprainfectarea unor ectazii canaliculare banale; mai rar, poate fi primitivă și manifestată acut sau subacut, cu apariția secreției purulente, în acest caz, întreaga rețea canaliculară este interesată, prezentînd ectazii importante, uniforme, buloase sau sacciforme, care evocă dilatațiile bronhice.

Formele cronice dau, în ansamblu, același tip de modificări, însă în grad mai redus, cu dilatații uniforme mici, fine, dar numeroase, asociate cu imagini de atrofie canaliculară, sugerînd aspectul de „arbore înfrunzit” foarte caracteristic pentru procesele infecțioase.

Boala secretantă (ectazie canaliculară, esențială, ectazia secretantă), impropriu numită și „varicocel tumor” sau „comedomastită” de către unii autori clasici (Bloodgood, Doekerty), se confundă din acest motiv cu afecțiunea denumită „mastită cu plasmocite”, pe care de fapt o interferează în prima etapă și o poate induce în etapa finală. Totuși, mastită cu plasmocite constituie și trebuie încadrată ca entitate nosologică aparte.

Histologic, se constată o hiperplazie epitelială canaliculară moderată oprită în evoluție prin diferențiere celulară secretorie și proliferare mioepitelială, de tip fibros. Nu există, spre deosebire de mastită plasmocitară, elemente inflamatorii. Expresia macroscopică a acestor

modificări sînt ectaziile canaliculare retroareolare și centrale, multiple, precum și fibroza care obstruează progresiv lumenul canalicular.

Etiologic, displazia se încadrează într-un complex neuroendocrin și psihogen foarte individual și greu de stabilit. Este aproape totdeauna bilaterală, însă cu simptomatologie clinică mai des unilaterală.

Clinic, se manifestă prin secreție lactoidă, seroasă sau chiar hemoragică, spontană sau provocată. În faza de fibroză se palpează uneori retroareolar un conglomerat nodular, expresie a canalelor retractate prin seleroză. Durerea are un caracter intermitent și se amendează odată cu evacuarea secreției. Cînd durerea devine persistentă, etapa marchează instalarea mastitei plasmocitare.

Radiologic, pe mamografia simplă, la cazurile evolute, se pot observa canale dilatate uneori considerabil, depășind 2mm, evocînd aspectul din sarcina avansată. Hilul retroareolar apare mărit, descriind un trunchi larg de con, cu vîrf în mamelon.

Pe galactografie se evidențiază dilatații multiple retroareolare regulate, cilindrice, mărginite uneori de lizereul transparent al colagenului pericanalicular. Destul de frecvent, dilatăriile pot fi monstruoase, serpiginoase, formînd largi gheme (pelote) retroareolare, uneori confluențe, pseudochistice (nu există în acest sindrom veritabile ectazii chistice), reproducînd într-un grad încă mai accentuat, imaginile din sindromul „amenoree-galactoree”. În faze avansate, canalele apar filiforme, stenozate regulat sau cu aspect varicos, consecință a apoziiilor conjunctive succesive pericanaliculare.

Mastita cu plasmocite prezintă un interes multiplu, atît prin frecvența sa, cît și mai ales prin simptomatologia clinică derutantă și problemele de diagnostic diferențial pe care le ridică în special cu carcinomul.

Clinic, prezența tumorii retroareolare, a eritemului, a „pielii de portocală”, a retracției areolo-mamelonare și a adenopatiei axilare sînt argumente serioase, atunci cînd sînt reunite în favoarea carcinomului.

Histologic, există aspecte de hiperplazie epitelială canaliculară, cu secreție de tip colostral, stază, atonie și ectazie canaliculară, iar ca element caracteristic leziunii, prezența granulomului (tumorii) retroareolar, constituit dintr-un infiltrat limfoplasmocitar.

În final, fibroza retroareolară pericanaliculară, poate simula un carcinom trabecular schiros.

Etiologic există, după Oberling (1963), două mecanisme care determină mastita cu plasmocite: tulburarea involuției mamare normale din postpartum și secreția care apare într-o glandă mamară pe cale de involuție fiziologică, în fine, maladia poate reprezenta etapa finală complicată a unei boli secretante.

Radiologic se poate observa o anumită corespondență a imaginilor cu tabloul histologic amintit.

În formele relativ recente se remarcă doar ectazia simplă, caniculară, retroareolară; în faza granulomului, pe mamografia simplă se evidențiază aspect de opacitate tumorală retroareolară, rotundă, bine conturată sau, dimpotrivă, cu contur digitiform, pufos sau în limbi de flăcări, de tonalitate în general redusă, sugerînd o sticlă opacă, și al cărui volum, spre deosebire de carcinom, este, în această fază, egal sau chiar superior volumului tactil. Retracția areolomamelonară este frecventă.

*Galactografia.* În această etapă, pune în evidență imagini lacunare multiple sau cu aspect polifragmentat, drept consecință a procesului inflamator supraadăugat. Etapa finală se caracterizează prin prezența fibrozei pseudo-tumorale, care, pe mamografie, dă un aspect foarte caracteristic polipoid, stelat, schiță grosolană, rigidă a distribuției canalelor principale. Tentativa de galactografie în această etapă este de obicei un eșec. Canalele stenozate, filiforme se rup cu ușurință, difuzînd retroareolar substanța de contrast; galactografia „efectivă” realizează un aspect particular de pîlnie sau „ac înfundat”.

*Distrofiile galactoforice pure.* În acest caz alterațiile de bază se produc la nivelul canalelor: proliferări epiteliale tubulo-alveolare, și ectazii chistice. În aceste distrofii, canalele prezintă ectazii uneori monstruoase, cu dublarea, triplarea lor sau chiar ectazii gigante atingînd grosimi de 1 cm, care evocă prin aspectul lor chisturile.

*Ectaziile galactoforice din boala lui Reclus.* Spre deosebire de ectazia chistică, aici sînt prezente „ectazii cu chiste” manifestate prin numeroase dilatații sacciforme, unele cu mici nivele secretante, care dau imagini de „cuib de porumbel” cu aspecte granitate – neomogene – în caz de proliferări parietale. Difuziunea perichistică a substanței opace, care este expresia reală a fragilității lor parietale, nu pare să corespundă – în cazuistica noastră – carcinomului, așa cum aspectul a fost interpretat clasic.

*Papilomul intracanalicular.* Poate fi izolat în care caz se formează pe peretele unui canal principal în zona retro-mamelonară sau multiplu.

Din punct de vedere histologic este constituit dintr-un ax conjunctiv, pe care se implantează celulele epiteliale de tip canalicular (Lecene); este de fapt o hiperplazie papilară conjunctivă, fără mitoze și hiperchromatism, care se dezvoltă pe peretele intern al galactoforului, aspect care deosebește papilomul benign de carcinomul papilar.

Papilomul se dezvoltă strict intracanalicular, și fără a invadea peretele acestuia se poate întinde liber în lumenul canalului, uneori pe o distanță de mai mulți centimetri și chiar în ramificațiile acestuia; (Există forme rare care se pot etala pe o distanță de 10-12 cm). Leziunea produce uneori aspecte clinice de capitonaj cutanat în cazul că este asociată cu, fenomene inflamatorii.

Pe radiografia simplă papilomul este de obicei vizibil, când a atins un volum suficient, sub formă de opacitate retro sau paraareolară, ovalară, de volum variabil (de obicei 1-2 cm). Alteori, pe mamografie se observă doar o traiectorie mai densă, în formă de bandă, cu câteva treneuri de calcifieri alungite, traiectorie care corespunde papilomului și canalului afectat; acesta este de obicei retrodilatat, dilatația formînd un fel de „buzunar de retenție” din care, la presiune, se exprimă secreția.

Pe galactografie, aspectul este destul de caracteristic, imagine lacunară regulată, care întrerupe traiectul unui canal principal. Când papilomul obstruează canalul, apare „stop-ul” sau aspectul amputat, în formă de „cupolă”, cu retrodilatare compensatoare. Dacă papilomul nu este inclavat, ci liber în lumenul canalicular și deci nu obstruează complet canalul, substanța de contrast refluează pe lîngă leziune dînd imagine de lacună transparentă, regulată rotundă, ovală, omogenă cu contur net sau septat (rozetă). În cazul în care papilomul este situat imediat retroareolar sau intramamelonar, se produce refluxul substanței opace cu lacună numai parțială sau chiar lipsa oricărei imagini lacunare (Willemin). Degenerescenta malignă a acestor papiloame nu este excepțională (1,5%-2,5%) (Pilleron, Tailhefer, Verhaegen). Când există mai multe papiloame în același canal, pe clișeu apar „imagini lacunare dispuse în lanț”, în șirag sau în mozaic (papilomatoză difuză).

Carcinomul intracanalicular (înțelegînd prin aceasta evoluția leziunii, predominant la nivelul sistemului canalicular). Punctul de plecare al

leziunii este fie un proces neoplazic primitiv intraductal, fie un papilom degenerat.

Pe mamografia simplă, tumoarea este uneori aparentă când a atins un anumit volum (cel puțin 1 cm), sub aspectul unei proeminente canaliculare circumscrise, segmentară; canalul interesat este rigid, distorsionat, adeseori dezaxat. Alteori, un traseu de microcalcifieri multiple, fine, unilaterale, indică în mod indirect prezența procesului tumoral intracanicular.

În rare cazuri, tumoarea poate avea un caracter mai circumscris, ca în carcinoamele papilare, care de fapt pe galactografie nu pot fi diferențiate de un papilom benign. O varietate extrem de rară este comedocarcinomul lui Bloodgood, care se dezvoltă și cuprinde în evoluția sa mai multe ramificații galactoforice, progresînd, în tot acest timp, intracanicular, sub formă de coloane tumorale solide, parțial necrozate și calcificate, cu aspect cretos, evident și pe mamografia simplă, sau sub formă de macrocalcifieri alungite în formă de bastonașe sau fire ascuțite, situate la nivelul unei porțiuni întinse a sistemului canalicular.

Mai rar, un carcinom extracanicular își imprimă în expansiunea sa „amprenta” la nivelul unuia sau a mai multor canale, acompaniindu-se, în acest caz, de secreție sîngerindă, și realizînd, pe galactografie, zone lacunare largi, cu aspect mlăștinos.

Hiperplazia epitelială difuză (papilomatoza difuză) descrisă de către Delbet, poate fi dificil de apreciat pe galactografie, formațiile hiperplazice fiind adesea mascate sau înecate în masa substanței opace, abundentă în aceste canale ectaziate, de unde interesul clișeeilor în serie, cu expresia substanței de contrast și insuflație (metodă preconizată de către R. A. Thierre și Dary). Leziunea se poate manifesta pe clișeu fie sub aspect de conglomerate pseudotumorale (mai rar), fie sub acela al papilomatozei difuze, cu aspect de imagini lacunare, lenticulare, dispuse în șirag sau în mozaic sau cu aspect viermănos sau pestriț, imagini care pot fi asociate cu calcifieri fine, minuscule, uneori, un fragment întreg de canal, în rest cu aparență normală, apare șters, „spălăcit”.

Indirect, hiperplazia epitelială poate fi evocată prin prezența unor canale rigide, disarmonice, cu aspect de „arbore mort”, imagini care se pot întîlni însă și în displaziile cronice sau în procese inflamatorii subacute: tuberculoza, fază finală a mastitei cu plasmocite etc.

În cadrul diagnosticului diferențial e necesar de diferențiat mastopatiile cu procesele inflamatorii. Mastitele sunt procese inflamatorii de origine microbiană, care pot interesa glanda mamară parțial sau în totalitate, mastite localizate (abcese) și mastite difuze.

Mastita localizată (abcesul mamar) interesează numai un grup mic de lobuli iar fenomenele inflamatorii clasice (eritemedem, căldură) sînt circumscrise numai la tegumentele zonei respective, care apare infiltrată. Dacă însă leziunea este mică și situată profund, semnele inflamatorii cutanate pot lipsi. Procesul apare mai frecvent în lactație și în postpartum recent, dar poate fi întîlnit și în afara acestor perioade.

Pe mamografie, abcesul acut se manifestă sub formă de opacitate nouoasă, puțin contrastă: faza de galactoforită, frecvent asociată cu hipertransparența de vecinătate a edemului perifocal și creșterea calibrului vascular, care interesează mai ales cercul venos al lui Haller. Uneori, în interiorul opacității se observă un nivel lichidian sau o transparență centrală, în caz de ramolire, sau la debut, traiectul liniar în formă de panglică a unui galactofor orientat înspre mamelon, din care, la presiune, se exprimă secreție purulentă. După cîteva zile, abcesul colectat dă, pe mamografie, o imagine mai bine delimitată, rotundă sau policiclică iar în caz de insuflare, un aspect microlacunar în fagure care rezultă din amestecul aerului cu conținutul purulent vîscos. Cînd în procesul inflamator sînt interesați mai mulți lobuli, abcesul se extinde tentacular în parenchim și înspre tegumentet cu care contractă aderențe ce pot sugera spicului; în această circumstanță, diagnosticul diferențial cu carcinomul pseudoinflamator poate fi foarte dificil.

În fază de debut trebuie avut în vedere diagnosticul diferențial cu chistul suprainfectat. În faza de resorbție, cînd opacitatea este mai bine delimitată, se va evoca posibilitatea galactocelului, mai ales în formele postpuerperale. În fine, posibilitatea tuberculozei nodulare nu trebuie uitată.

Mastita difuză (panmastita) poate prezenta, atît clinic, cît și radiologic, dificultăți de diagnostic diferențial, adeseori de nerezolvat, cu mastita carcinomatoasă. Practic, ambele procese sînt difuze cu infiltrație microbiană pe de o parte și infiltrație cu celule canceroase pe de altă parte.

Clinic realizează același aspect: edem dur, lacunar, eritem, „piele de portocală”, mai des fără formațiune nodulară palpabilă. Ambele pot surveni



atît în perioada puerperală, cît și în postpartum, dar și în orice perioadă din viața femeii. Mastita carcinomatoasă poate însă însoți sau urma orice formă de cancer; în această eventualitate, este posibil uneori să se evidențieze fie opacitatea tumorală caracteristică, fie un grup de microcalcifieri. Mai des însă, opacitatea tumorală este total sau parțial înecată în edemul glandular difuz. Există autori (Gross) care atribuie o anumită semnificație asimetriei și aspectului mai localizat al proceselor inflamatorii. Noi însă am întîlnit destul de frecvent edeme localizate paratumoral în cancere situate central sau retroareolar și edeme difuze în procese inflamatorii.

Caracterul „grilajat” al limfangitei subcutanate, perpendiculară pe fața profundă a tegumentului (Berger), care ar fi caracteristic pentru mastita carcinomatoasă, nu pare de asemenea, la cazurile observate de noi, să aibă o semnificație reală.

În schimb, formele de „flegmon lemnos” (astăzi excepționale) pot da opacități dantelate, polipoide, cu prelungiri lungi, care segmentează mediul mamar, aderînd la tegumente, pe care le retractă (Willemin). Imaginea este foarte evocatoare pentru un carcinom infiltrativ.

Sintetizînd, în prezența unei mastite acute, următoarele imagini vin în sprijinul benignității:

- Prezența unei opacități de tip benign, sugerînd un chist suprainfectat.
- Infiltrația cutanată mai limitată și mai redusă ca grosime.
- Lipsa edemului difuz cenușiu intramamar.
- Pentru malignitate pledează: edemul și infiltrația cutanată-importantă cu aspect de „piele de portocală”, vizibilă uneori pe mamografie.
- Prezența edemului difuz cenușiu intramamar, a microcalcifierilor de tip malign și a opacității caracteristice.

Dar, în cel puțin 30% din cazuri, nici mamografia și nici clinica nu pot tranșa diagnosticul. În această circumstanță, se impune proba terapeutică (tratament antiinflamator), urmată, în caz de eșec, de biopsie cutanată.

*Galactocelul.* Este o pungă cu lapte alterat, degradat pînă la conținut butiric și frecvent suprainfectat. Dat fiind substratul, pe mamografie apare cu aspect de opacitate omogenă (lapte alterat), sau dimpotrivă, transparentă, asemănătoare unui lipom.

*Paramastite.* Termenul diferențiază inflamațiile învelișurilor cutanate și subcutanate de inflamațiile parenchimului glandular.

*Limfangita superficială* pe mamografie se manifestă ca o îngroșare cutanată regulată, fuziformă, limitată, dar a cărei grosime poate atinge 4-6mm.

*Abcesul limfangitic* se dezvoltă în spațiul celular subcutanat, unde descrie o bandă densă, bine vizibilă în transparența subdermică, atașată prin una din margini la fața profundă a dermului.

*Abcesul tuberos* al areolei, cu punct de plecare din tuberculi lui Montgomery (glandă sebacee), este situat între planul cutanat și planul muscular, unde desenează o opacitate discoidă bine delimitată.

*Boala lui Mondor* este o leziune rară, de etiologie puțin cunoscută și manifestare clinică neobișnuită: cordon dur, liniar, „phlebite en fil de fer” (Faure) situat mai ales în jumătatea externă a glandei mamare și a peretelui toracic respectiv, asociat cu retracție cutanată liniară, coaje de portocală și sensibilitate spontană și la palpare.

În etiologie, se notează cărcinomul, traumatismul, unele infecții și agresiunile chirurgicale. Alteori, nu se poate stabili nici un factor valabil (Lunn și Potter, 1954). Histologic, este o flebită cu periflebită și o tromboză a venelor subcutanate, asociate, cu fibroză perivenoasă. Leziunea este reversibilă în câteva săptămâni. Radiologic, se remarcă aspect de opacitate liniară, corespunzătoare cordonului venos și, uneori (rar), câteva microopacități pe traiect, date de vasul trombozat.

*Tuberculoza mamară* se întâlnește cu predilecție la femei în perioada hormonală activă, dar, la lotul nostru de bolnave, am întâlnit-o și după vârsta de 60 ani. Există mai multe forme clinice.

Paramastita, care nu afectează de loc sau numai în mod secundar glanda mamară și interesează de obicei numai țesutul conjunctiv perimamar. Localizarea leziunii este fie retromamară fie în șanțul submamar, în care caz se asociază cu capitonaj cutanat, sugerînd puternic carcinomul. Punctul de plecare îl constituie o colecție pleurală sau osteită costală (abcesul rece). Radiologic, în localizarea retromamară transparența panicului adipos este înlocuită printr-o opacitate semilunară sau în formă de ceas de nisip sau buton de cămașă, cu lizereu transparent neregulat, periferic (înspre parenchimul glandular). Cînd leziunea este situată la nivelul șanțului submamar, se înscrie sub formă de opacitate omogenă, ovalară sau plan-convexă, relativ delimitată, deseori mai voluminoasă decît formațiunea palpabilă clinic.

*Tuberculoza propriu-zisă a glandei mamare.* Forma difuză (mastita tuberculoasă). La palpate, parenchimul glandular este dens și totuși lacunar, situat imediat sub piele, care, spre deosebire de mastitele cu germeni banali, nu este modificată. Pe mamografie, aspectul evocă, fie o mastită acută sau subacută, fie un abces multiplu lichefiat.

Forma nodulară poate sugera un fibroadenom, un chist, o mastită cu plasmocite sau chiar un carcinom.

Galactoforita ectaziantă tuberculoasă interesează, în concepția clasică exclusiv galactoforele, care apar ectaziate, amputate, rigide și cu multiple lacune (granuloame TBC intracaniculare). Pe secțiune, canalele sînt pline cu cazeum și proliferații papilare. Uneori rar se realizează aspectul de galactocel tuberculos.

În toate aceste forme, diagnosticul diferențial poate fi extrem de dificil. Prezența ganglionilor axilari multipli, elastici, mobili, impregnați cu calcar, vizibili pe radiografie, permite uneori diagnosticul de TBC, susținut încă de existența altor localizări (procese cronice pulmonare sau osoase).

*Calcifierile mamare.* Precipitățile de săruri de calciu (fosfat tricalcic) în organism constituie un fenomen cunoscut, ele puțin interesă mușchii, seroasele, ganglionii, pereții vasculari, canalele excretoare.

*Calcifieri benigne.* Sînt întîlnite în cele mai variate leziuni, distrofice și în tulburările secretorii, în care calcifierile mulează lumenul canalicular, adesea ectaziat, de unde aspectul lor alungit, de la 1 la 10 mm, vermicular, în virgulă sau în bastoane de cretă, care converg înspre mamelon. Sînt situate mai ales în cadranul supero-extern și au o topografie galactoforică. Este vorba în acest caz de o veritabilă litiază galactoforică, determinată de stagnarea în canale a secrețiilor lactate și lactoide (Moulouguet).

Calcifierile din fibroadenom sînt de obicei grupate în placarde amorfe intratumorale, sugerînd treneuri de lavă sau ramuri de corali. Ele marchează zonele de degenerescență mucoidă a fibroadenomului.

Calcifierile din lipoame sînt tardive, parietale, cu aspect în coajă de ou, conturînd foarte fin capsula, dar pot fi localizate și central, amorfe, eterogene, ca în fibroadenom (vezi lipoame) dar spre deosebire de acestea sînt situate într-o zonă de transparență circumscrisă.

Calcifierile din chiste sînt deseori parietale. La debut, sînt discrete, desenînd fragmentat sau în mozaic conturul chistului, în chistele vechi,

calcifierea interesează capsula în întregime, chistul apărînd ca un disc opac (Baclesse), omogen sau granitat; sînt așa-zisele „pietre mamare”, descrise de către Velpeau și care pot constitui de asemenea etapa finală a fibroadenomului.

4. *Tomografia computerizată.* Este o metodă utilă în detectarea proceselor maligne prin măsurarea dinamică a concentrațiilor anormale de iod. Există o relație între aceste concentrații și nivelele crescute de P și PRL în țesutul mamar. Această tehnică este considerată un indicator pentru leziunile precanceroase și, prin unele avantaje față de mamografia convențională, utilă în diagnosticul cancerului.

Studiul citat mai sus și cercetările altor unități au făcut aprecieri legate de avantajele tomografiei computerizate:

- principala calitate rezidă în posibilitățile de detectare a cancerelor în sîinii denși premenopauzali, situație în care eficiența mamografiei este discutabilă;

- preoperator, poate diferenția modificările tegumentare din leziunile benigne de cele explicate de invazia malignă;

- în aceleași condiții, localizează leziunile suspecte detectate într-o singură incidență mamografică;

- posibilitatea investigării porțiunilor de țesut mamar situate în extremele internă și externă și în apropierea peretelui toracic;

- detectarea microcarcinoamelor localizate în pereții formațiunilor chistice benigne.

Tomografia computerizată nu poate decela leziuni cu diametre mai mici de 1,5 mm iar cele cu diametre sub 5 mm pot fi ratate. Nu poate fi utilizată ca metodă de screening (necesitatea administrării i.v. a substanței de contrast, durata de timp necesară, costul ridicat). Comparativ cu mamografia, doza de iradiere este considerată crescută. Deși nu poate înlocui mamografia este utilă în acoperirea unora dintre limitele sale.

5. *Rezonanța magnetică nucleară (RMN).* Avantajul incontestabil al RMN este absența iradierii. O altă calitate rezidă în capacitatea de a diferenția leziunile benigne de cele maligne și deci, reducerea numărului de biopsii. RMN permite evaluarea stadială preoperatorie.

Costul ridicat și lipsa posibilităților detectării microcalcificărilor constituie principalele dezavantaje. RMN este considerată un experiment în investigarea sînului.

*Examenul citologic al aspiratului realizat prin puncție cu ac fin* (CAAF) este utilizat frecvent în practica evaluării formațiunilor mamare. Este o metodă simplă, ieftină, nu necesită anestezie, poate fi efectuată ambulator, ușor acceptată de pacienți, rezultatele se obțin în timp scurt.

Citologia realizată prin aspirație poate înlocui biopsia excizională dacă tehnica este bine pusă la punct și experiența face dovada a foarte puține rezultate fals negative și aproape absența rezultatelor fals pozitive. Se consideră că medicul ce face prelevarea-citolog, bine antrenat, poate obține diagnosticul citologic definitiv cu mai puțin de 5% rezultate fals negative și sub 0,1% fals pozitive.

Dacă puncția se face pe formațiuni nepalpabile (detectate mamografic) ea trebuie realizată de radiologi avizați. A fost imaginat un instrument (MAMMO-TEST) special destinat pentru aceste situații. El este performant pentru leziuni cu diametre de câțiva milimetri.

În 1987, într-un centru medical din Hawaii, costul total a unei biopsii mamare era aproximativ 1400\$ iar cel al CAAF 105\$. Ca examen realizat ambulator, în stabilirea naturii unei formațiuni mamare și orientarea tratamentului, este cel mai rapid și mai ieftin. Biopsia este rezervată situațiilor în care concluzia examenului citologic nu este clară.

Combinarea examen fizic, mamografie, CAAF poate stabili diagnosticul definitiv în aproape toate formațiunile sînelui. Evaluarea se va face, deci, prin strînsa cooperare ginecolog, mamografist, citolog. Ginecologul trebuie să fie convins de importanța calității prelevării în raport cu valoarea rezultatului furnizat de citologi. În aceeași asocieră, cu examenul clinic și mamografia, CAAF a fost inclusă în categoria metodelor de screening.

În 1930, H.E. Martin și E.B. Ellis publică lucrarea „Biopsy by Needle Puncture and Aspiration”. Câțiva ani mai târziu (1936), H.E. Martin și F.W. Steward prezintă „The Advantages and Limitations of Aspiration Biopsy”. Autorii citați făceau aprecieri asupra materialelor comune necesare puncției și realizării froțiilor, tehnicii, cooperării chirurg-citolog. Martin și Ellis scriau: „Procedeele este ușor acceptat, nu necesită spitalizare sau pregătiri speciale, nu crează disconfort și nu necesită mai mult de câteva minute”. Aceste opinii sunt valabile și astăzi. Importanța colaborării clinician-citolog a fost subliniată ca un fapt esențial.

Experiența utilizării acestui examen la New York Memorial Hospital (unde lucrau Martin și Ellis) a fost sintetizată, în 1956, de J. T. Goodwin. În Europa, metoda a fost introdusă tot în anii '30, unele dintre cele mai mari experiențe fiind raportate la Stockholm și Paris.

CAAF este o investigație cu caracter minim invaziv. Ea presupune antrenament și experiență. Pentru a câștiga îndemânarea menținerii permanente a acului în interiorul formațiunii în timpul aspirării s-a recomandat ca debutul practicii să se facă pe specimene chirurgicale.

Echipamentul necesar este simplu: seringă (10 ml), ac fin (diametrul exterior mai mic de 1 mm), bine ajustat, în 1974, A.K.Y. Hollenden patentează Comeco Syringe Pistol, dispozitiv la care se adaptează seringă și care permite aspirația continuă realizată cu o singură mână, cealaltă fixând formațiunea.

Anestezia nu este necesară. Se utilizează numai în cazul pacientelor anxioase. Unii o practică de rutină (0,25 ce xilocaină 1%). Dacă formațiunile sunt de volum redus (1 cm sau mai puțin) anestezia nu este indicată pentru că poate deforma regiunea.

După dezinfectarea pielii, formațiunea se fixează între index și police, eventual la nivelul unei coaste, înainte de puncție, seringă și acul pot fi spălate cu o soluție salină ce conține heparină (1 ml/10 ml). Avantajul este dublu: prelevat mai abundent și posibilitatea lăsării aspiratului în seringă pentru câteva minute.

Cum s-a arătat, se poate folosi o seringă obișnuită sau o „seringă pistol”. Acul este inserat în formațiune de preferat perpendicular, apoi se crează presiunea negativă. Se execută mai multe mișcări (5-10) ale acului în interiorul formațiunii, menținând presiunea negativă, în scopul obținerii unui aspirat cât mai abundent. Retragerea acului se face lent fără a mai exercita presiunea negativă. La nivelul puncției se exercită o presiune cu o compresă (cca 2 minute) și se aplică un pansament.

Înainte de prepararea frotiului se elimină aerul din seringă. Frotiurile se prepară conform tehnicii recomandate de citolog. Rezultatul poate fi furnizat în cca o oră. De obicei, însă, el este comunicat a doua zi.

Conceptul interpretării este asemănător celui al frotiului cervical deși CAAF este o metodă de diagnostic iar frotiul Papanicolau un instrument de screening. Cele mai frecvente metode de colorare a frotiurilor sunt Papanicolau (similară celei folosite în frotiurile cervicale) și

Wright-Giemsă. Dacă rezultatul nu este concludent puncția se poate repeta (imediat sau după un interval).

Prin ameliorarea tehnicilor mamografice și a dispozitivelor stereotactice CAAF a fost extinsă în investigarea formațiunilor nepalpabile. Sonografia poate realiza, de asemenea, dirijarea puncției leziunilor ce nu sunt evidențiate clinic.

Realizarea tehnicii poate fi marcată de dificultăți:

- delimitarea formațiunii, prin palpate improprie și fixarea digitală neadecvată;

- dimensiuni mici ale tumorii sau dispunere profundă;

- mișcări insuficiente ale acului în masa lezională;

- presiune negativă neadecvată;

- insuficiențe în prepararea frotiurilor.

Un model de interpretare a frotiurilor ar putea fi următorul:

- frotiu adecvat, absența celulelor maligne;

- celule maligne prezente;

- aspecte interpretabile, echivoce, necesitatea biopsiei;

- frotiu neadecvat.

Fără mari diferențe este încadrarea rezultatului în clase:

- clasa 0: frotiu nesatisfăcător (celulele epiteliale absente);

- clasa I: aspect normal;

- clasa II: modificări de tip hiperplazic, caracteristic proceselor benigne;

- clasa III: frotiu „suspect”, de obicei, indicație de biopsie;

- clasa IV: aspecte foarte sugestive de malignitate (numărul celulelor este redus sau există o bună diferențiere);

- clasa V: caractere maligne evidente (celule numeroase, un oarecare grad de diferențiere). Interpretarea unui aspect citologic este mai importantă decât cea a unui detaliu interesând doar câteva celule. Au importanță următoarele configurații:

- celularitatea: un frotiu intens celular la o pacientă în vârstă poate suspecă malignitatea;

- coeziunea celulară este comună leziunilor benigne, absența sa sugerează malignitatea;

- populații celulare epiteliale monomorfe caracterizează carcinomul;

- detalii celulare specifice malignității: raport nucleo-citoplasmatic crescut, nucleoli multipli, cromatină nucleară neregulată.

Diagnosticul citologic a fost încadrat într-un model practic privind formațiunile palpabile, diferențind două categorii de situații, în cazurile în care formațiunea prezintă caractere clinice de malignitate atitudinea se materializează în următoarele:

- confirmarea malignității prin puncție aspirație;
- efectuarea mamografiei pentru excluderea unei alte leziuni;
- orientarea conduitei în funcție de rezultatele CAAF (malignitate - aplicarea tratamentului definitiv; suspiciune - examen extemporaneu sau biopsie și examen „la parafină” înaintea aplicării terapiei; elemente atipice - efectuarea biopsiei; leziune benignă, reevaluare clinică, repetarea CAAF sau biopsie).

Dacă formațiunea prezintă caractere de benigritate sau nu poate fi formulată o concluzie clinică privind relația benign-malign:

- mamografia;
- aspirația (malignitate – aplicarea tratamentului; suspiciune – examen extemporaneu sau biopsie înainte de aplicarea oricărei forme de tratament; elemente atipice – biopsie; leziune benignă – mamografie fără elemente de alertă, supraveghere clinică; elemente mamografice anormale – biopsie).

A fost testată capacitatea CAAF în identificarea carcinoamelor in situ prin confruntări cu examenul histologic (carcinoame ductale). Diagnosticul citologic a fost pozitiv pentru malignitate în 53% din cazuri, de suspiciune în 31% și fără semnificație în interpretare în 16%. S-au formulat criteriile citologice pentru cancerul ductal in situ.

Diagnosticul definitiv, bazat pe elemente citologice, rămîne suspect pentru unii clinicieni pînă la proba histologică. Aceștia consideră că este dificilă adoptarea unei atitudini dogmatice insistînd pe diagnosticul citologic al proceselor maligne fără confirmarea histologică. Este ca și cum s-ar proceda la aplicarea terapiei carcinomului cervical invaziv numai pe baza frotiului citodiagnostic.

În multe centre CAAF este utilizată frecvent în evaluarea formațiunilor tumorale mamare, preoperator ocupînd un loc prioritar comparativ cu examenul extemporaneu sau biopsia excizională (utilizate ca procedee primare). În situațiile în care există suspiciuni rezultate din examenele clinic și mamografie un frotiu „normal” trebuie raportat cu mare circumspecție necesitatea examenului histologic impunîndu-se.



Rezultatele fals pozitive nu trebuie să depășească 1:1000 din toate aspiratele sau 1:1000 din cancerele depistate, în cazul cancerului, materialul celular este abundent, celulele sunt uniform maligne (absența coeziunii, hiperchromazie, pleomorfism).

Există leziuni benigne care pot induce rezultate fals pozitive datorită faptului că citologia lor mimează malignitatea, în cursul sarcinii și lactației frotiurile au o mare celularitate, celulele acinilor pot prezenta nuclei mari și nucleoli dezvoltăți excesiv.

Fibroadenomul conține celule numeroase și active, nuclei mari și o oarecare diminuare a coeziunii intercelulare.

Histiocitele, înfîlnite în procesele inflamatorii și în ectaziile ductale, au aspect pleomorf, modificări nucleare insolite, multinuclearitate și nucleoli voluminoși.

Interpretarea, în sensul rezultatelor fals pozitive, poate fi dificilă și în cazul leziunilor mamare benigne de tip diaplazic sau adenoză sclerozantă.

Rezultatele fals negative trebuie să fie sub 5% din cancerele diagnosticate prin CAAF. Explicația cea mai frecventă a acestei categorii de rezultate rezidă în numărul redus de celule pe frotiu. O serie de aspirate nu furnizează material celular adecvat evaluării citologice, situații în care nu pot fi formulate concluzii clinice (tehnica aspirației incorectă, prepararea frotiurilor neadecvată, afecțiuni benigne caracterizate prin fibroză intensă, procese schiroase etc.)

Se recomandă repetarea examenului sau biopsia. S-a constatat că rezultatele fals pozitive sau fals negative (avînd concluzia histologică) sunt în relație cu frotiurile paucicelulare sau cu celulele deteriorate. Pentru asemenea frotiuri se utilizează caracterizări de tip „insuficient”, „neadecvat”. Ele sunt estimate între 5-25%.

Din acest punct de vedere (al rezultatelor fals negative) sensibilitatea metodei este legată și de volumul tumorii. Cu cît tumora este mai mică posibilitatea ratării aspiratului este mai mare. În cazul tumorilor mari, rezultatele negative se pot datora necrozei din centrul formațiunii sau edemului periferic. Formațiunile situate profund constituie, de asemenea, elemente de dificultate.

Importanța citologiei nu se poate compara cu cea histologică și are o aplicabilitate clinică redusă. Această opinie nu este unitară pentru că sunt

servicii care acordă importanță prognostică parametrilor citologici (mărirea nucleilor, variațiile volumului nuclear, frecvența și mărirea nucleolilor, diminuarea coeziunii celulare), elemente utile în aprecierea gradului malignității. Aspectele nucleare pot fi cel mai ușor utilizate în încercările de a stabili corelații între gradarea histologică și aspectele citologice.

CAAF poate diferenția mastita de carcinomul inflamator. Aspiratele se realizează din periferie și din ariile indurate. Se pot deosebi modificările benigne ale ganaglionilor axilari de cele invaziv neoplazice. Examenul citologic este indicat și în diagnosticarea nodulilor subcutanați suspecți a fi recurențe locale.

Analiza ADN nuclear poate da relații despre malignitate și prognostic. Se pot face analize ale receptorilor hormonilor steroizi. Detectarea ER prin metodă imunologică în aspiratele obținute prin puncție cu ac fin constituie o metodă calitativă și cantitativă ce furnizează informații semnificative, similare analizelor biochimice convenționale.

*Complicații. Contraindicații.* Asigurarea hemostazei (evitarea formării hematoanelor) este importantă. Sîngerările legate de puncție se pot manifesta prin caracterul sanguinolent al aspiratului, sînge la suprafața pielii, echimoze sau hematoane. Formarea hematoanelor poate determina interpretări mamografice fals pozitive de cancer. Aceste colecții se resorb spontan în cca 2 săptămîni. După acest interval mamografia poate fi repetată.

Infecțiile și pneumotoraxul sunt complicații extrem de rare.

Nu există contraindicații medicale reale, cele enumerate fiind relative:

- prezența infecțiilor la nivelul pielii;
- procesele cu limite imprecise;
- adenopatii cu caractere clinice benigne.

*Examenul histologic.* Examenul fizic și investigațiile citate anterior conduc, în o serie de situații, la concluzia că diagnosticul și tratamentul impun executarea biopsiei. Rolul medicului morfopatolog în diagnosticul și tratamentul leziunilor mamare este foarte important. Cunoștințele sale despre istoricul afecțiunii, aspectul clinic, investigațiile paraclinice, opțiunile terapeutice sunt absolut necesare.

Se discută despre obținerea de țesut prin puncții în care se utilizează ace speciale (Tru-Cut Needle Biopsy, High-Speed Drill Biopsy)

metode pe care nu le practicăm. Vom lua în discuție biopsiile realizate prin incizii, cu ridicarea unei porțiuni din leziune, sau prin excizii, leziunea fiind extirpată în totalitate. Biopsiile realizate prin incizii sunt utilizate ca metodă convențională pentru diagnosticarea formațiunilor mamare.

Exceptînd cazul adolescentelor, orice formațiune mamară trebuie privită cu suspiciune. Efectuarea CAAF ne conduce spre una din situațiile prezentate anterior: aspirat clar, dispariția tumorii, supraveghere sau aspirant sanguinolent, formațiune persistentă, biopsie.

Biopsia face parte, adesea, din tratamentul chirurgical și, deci, nu trebuie efectuată (mai ales cînd se așteaptă rezultatul examenului extemporaneu) fără a fi cunoscute opțiunile terapeutice chirurgicale în contextul protocolului complex al tratamentului cancerului mamar.

Răspunsul la întrebarea: „examenul histologic trebuie să fie extemporaneu sau secundar?” depinde de performanțele morfopatologului și de psihologia bolnavei. Sunt paciente care nu acceptă incertitudinea preoperatorie și traumatismul psihic indus de constatarea dispariției sînului realizată la ieșirea de sub efectele anesteziei. Contextul psihologic și relația cu pacienta pun în valoare, mai mult decît în alte situații, dimensiunea umană a rolului practicianului. Acesta trebuie să manifeste înțelegere și prietenie, în același timp trebuie să abordeze cazul cu fermitatea și autoritatea profesională ale cunoscătorului.

Interpretarea prin examen extemporaneu (frozen section diagnosis) a biopsiei inițiale a fost (în o serie de servicii, între care și al nostru) pivotul orientării conduitei chirurgicale. Lumpectomia urmată de radioterapie, ca alternativă a mastectomiei, a modificat necesitatea aprecierii imediate a specimenului tisular furnizat de biopsie. Pacienta poate decide asupra tipului de intervenție, alegerea făcîndu-se după interpretarea secțiunilor definitive.

Biopsia trebuie realizată în mediul chirurgical și este destinată să furnizeze suficient material pentru diagnosticul histologic și determinarea receptorilor steroidieni sau a unor elemente cu valoare prognostică.

Realizarea biopsiei poate pune 3 categorii de probleme:

- dacă trebuie să fie incizională sau excizională;
- dacă se practică în condiții de spitalizare sau ambulator;
- anestezia să fie locală sau generală.

Selecția privind biopsia incizională sau excizională depinde de mărimea tumorii și de caracterele clinice de benignitate sau malignitate.

Anestezia poate fi locală (xilocaină 1%) fără adrenalină. Anestezia generală se folosește ocazional. Avantajele anesteziei locale:

- evitarea riscurilor anesteziei generale;
- protecția psihologiei pacientelor;
- simplitate, toleranță, cost redus.

Anestezia locală este marcată de unele dezavantaje:

- induce o anumită deformare a planurilor tisulare care poate crea dificultăți în delimitarea tumorii de țesutul normal;
- perceperea atmosferei sălii de operații;
- unele probleme de hemostază, în special în cazul leziunilor situate profund;
- analgezic neadecvată.

Formațiunea va fi marcată la nivelul proiecției sale tegumentare.

În majoritatea cazurilor se practică incizii curbe, circumareolare, pe direcția liniilor tegumentare Langer. Acest tip de incizii au rezultate cosmetice incomparabil mai bune decât cele radiare. Plasate la nivelul tumorii, inciziile în arc de cerc sunt justificate și de problemele puse de tratamentul chirurgical definitiv (mastectomie sau intervenții conservatoare).

În cazurile cu adenopatii axilare suspecte, fără anomalii palpabile sau mamografice care să necesite biopsii, se pune problema unui cancer primar ocult metastazat axilar. În situații de acest gen poate fi acceptată incizia radiară, situație similară pentru leziunile localizate la nivelul prelungirii axilare.

Incizia trebuie să depășească cu 1-2 cm limitele palpabile ale formațiunii. Inciziile mai largi pot compromite beneficiul estetic sau realizarea unei mastectomii în bune condiții.

Este preferabil să se excizeze o zonă peritumorală de țesut normal (1-2 cm) în special în situațiile în care leziunea este suspectă de malignitate.

Hemostază se poate realiza cu ajutorul electrocauterului dar există riscul sîngerării tardive cu formare de hematoane. De aceea sunt practicieni care folosesc ligaturile cu catgut. Hemostază realizată cu ajutorul electrocauterului este contraindicată și pentru că injuria termică

poate crea dificultăți interpretării histologice și reduce activitatea ER. Țesutul prelevat este trimis pentru secțiuni la gheață și testare a ER și PR.

După controlul hemostazei se reface țesutul mamar prin suturi cu fire de catgut avînd în vedere obținerea unor cît mai bune rezultate cosmetice. Dacă hemostaza este realizată, drenajul nu este necesar, în cazul extirpării leziunilor voluminoase se poate pune problema utilizării drenajului. Ultimii timpi sunt sutura intradermică și pansamentul strîns.

Nu trebuie omisă (element semnalat la introducere) opțiunea unor pacienți pentru procedeul în „doi timpi” primul timp fiind biopsia, urmată de evaluarea opțiunilor terapeutice, al doilea timp constituindu-l tratamentul definitiv. Opinia mai veche considera procedeul în „doi timpi” ca un factor favorizant al riscului diseminării. Experiențe recente nu indică diferențe de supraviețuire a pacienților tratate prin cele două procedee.

În interpretarea biopsiei două elemente se detașează prin implicațiile terapeutice:

- marginile (chirurgicale) ale unei biopsii excizionale ce (poate) conține un cancer și care sunt greu de evaluat;

- multicentricitatea leziunilor maligne (prezența carcinomului într-un cadran în altă zonă decît cea în care se află tumora primară); conform acestei definiții 44% din cazuri prezintă leziuni multifocale (37% in situ, 7% invazive); se știe că multifocalitatea este un element de prognostic nefavorabil; acest risc se extinde și la sînul opus (6-8%) (carcinomul lobular este mai frecvent bilateral).

Fiabilitatea *examenului extemporaneu* este ridicată în cazul formațiunilor bine individualizate iar limitele sunt în relație cu interpretarea leziunilor frontieră. Examenul extemporaneu poate stabili diagnosticul definitiv în 85-90% din cazuri. Dificultățile acestui examen includ:

- mărimea neadecvată a materialului excizat;
- leziunile mici sau oculte (detectate mamografic);
- o serie de elemente histologice.

În carcinoamele in situ fiabilitatea se verifică în 30% din cazuri. Aceasta impune amînarea interpretării (examenul la parafină este superior din punct de vedere tehnic). Decalarea intervenției nu afectează evoluția bolii dar are o valoare determinantă în evitarea unui diagnostic eronat de cancer și a unor intervenții mutilante inutile.

O serie de leziuni mamare pot pune probleme de interpretare pe secțiunile congelate: adenoza sclerozantă, cicatricile radiare, leziunile papilare, carcinomul infiltrant, necroza grăsoasă, abcesul și alte forme de inflamații.

Papilomul intracanalicular este dificil de interpretat datorită abundenței celulare și artefactelor ce sugerează invazia peretelui chistic de papilele orientate, de fapt, intracanalicular. Haagensen consideră că această leziune recidivează și se malignizează excepțional.

Adenoza sclerozantă crează dificultăți de etichetare pentru că hiperplazia țesutului fibros interstițial determină, prin comprimarea lumenelor, formarea de trabecule asemănătoare celor din carcinom.

Problematică este și interpretarea leziunilor mici, decelate mamografic. O statistică recentă (1991) privind examenul la gheață în spitalele americane a indicat că aproape 12% din toate discrepanțele acestui tip de diagnostic și interpretarea secțiunilor permanente se datorează speciemenelor excizate prin dirijare mamografică. Din acest motiv și din altele sunt autori care nu consideră justificată utilizarea curentă a examenului extemporaneu în diagnosticul și tratamentul carcinomului mamar.

Din diferite rațiuni, chiar dacă formațiunea are caractere clinice de benignitate, biopsia poate fi recomandată: leziunea nu dispare, continuă să crească, extirparea ei ulterioară determinând deformări cosmetice; pacienta este marcată psihologic de prezența tumorii. În cazurile cu vârste de 30 de ani și mai puțin posibilitatea malignității formațiunilor mamare este foarte redusă. Se recomandă CAAF pentru a exclude prezența leziunii chistice. Dacă formațiunea persistă se pune problema biopsiei excizionale.

Alte indicații ale biopsiei le constituie leziunile ce nu sunt caracterizate concordant prin tripla metodă de diagnostic (examen clinic, mamografie, CAAF) și anomaliile mamelonare (cruste, ulceratii, retracții).

Leziunile „oculte” se descoperă în screening-ul mamografie și se traduc prin densități asimetrice și/sau microcalcificări grupate. Caracterul benign al acestor leziuni este precizat în cca 80% din cazuri.

Biopsia ghidată mamografie sau ecografic executată, deci, pentru leziunile infraclinice implică trei faze distincte:

- plasarea reperului;
- excizia țesutului (urmată de radiografia piesei);
- examenul histopatologic.

Localizarea proceselor descoperite mamografie întâmpină cel puțin trei categorii de dificultăți:

- radiologul nu poate defini leziunea;
- chirurgul nu are posibilitatea realizării exciziei;
- leziunea este excizată neadecvat.

Prima dificultate poate fi explicată de echipamente neperformante și/sau radiolog neantrenat. Cea mai serioasă problemă rămîne, în final, imposibilitatea realizării unei excizii corecte și ratarea diagnosticului unei leziuni maligne. Colaborarea radiolog-chirurg este esențială.

Localizarea leziunii se poate obține cu ace speciale (cu croșet) sau prin alte metode, important fiind ca ele să fie simple și să confere chirurgului posibilitatea exciziei complete fără a sacrifica prea mari cantități de țesut normal. Aceste deziderate întâmpină dificultăți pentru că nu este totdeauna posibilă asigurarea celui mai scurt traseu chirurgical spre leziune. Recent, au fost propuse noi tehnici pentru inserția unui al doilea ac facilitînd ghidarea traiectului disecției (tehnici sonografice, fluoroscopice).

Localizările mamografice reprezintă un progres în detectarea precoce a cancerului, în diferite observații, procentajele acestei detectări variază între 10 și 35%. Dificultățile în acest domeniu se amplifică în situațiile în care mamografiile ulterioare descoperă microcalcificări adiționale care sugerează multifocalitatea leziunii.

Formațiunile descoperite în timpul *sarcinii* trebuie abordate în același mod, biopsia fiind precedată de CAAF. Chiar dacă incizia este circumamelonară alăptarea nu trebuie să fie afectată. Dacă procesul este evidențiat în primul trimestru decizia poate fi amînată pînă în trimestrul II. Leziunile descoperite spre sfîrșitul trimestrului III pot fi abordate după naștere. Orice întîrziere a diagnosticului poate influența negativ prognosticul.

În timpul *lactației* formațiunea poate fi un galactocel, un chist care conține lapte, ecografia și puncția avînd posibilitatea excluderii gestului chirurgical.

Hemostaza este mai importantă decît în *afara* lactației pentru că se pune problema continuării alăptării. Dacă se decelează o leziune maligna alăptarea este întreruptă și se instituie terapia specifică.

### 2.3. Metode de tratament

Sunt cunoscute multe metode de tratament a mastopatiilor difuze cu administrarea diferitor medicamente, aplicații transentane, cu factori fizici, donatori de energie etc. Cunoscute sunt și o multitudine de fitopreparate – mostodinon, Brest-CARE, mastoprofen, progestogel ș.a. În tratamentul complex sunt introduse și vitamine, metabolizi și alte preparate. În ultimul timp sunt cunoscute și metodele de administrare a antiestrogenilor și inhibitorilor aromatozei.

Noi, autorii, considerăm că pentru efectuarea tratamentului mastopatiilor e necesar de evidențiat veriga principală a etiopatogenezei și ulterior de indicat tratamentul complex etiopatogenetic.

*Caracteristica metodelor de investigații folosite în cercetare*

- Examenul clinic (oncolog, ginecolog)
- Termografie
- Ultrasonografia glandei tiroide, sînilor, organelor genitale
- Mamografia
- Puncția citologică (prin amprență, în cazul glandei secretînde)

Este bine cunoscută puncția aspirativă cu ac fin, selectivă și ghidată ecografic. Pentru puncție se folosesc seringi getabile de 5, 10, 20 ml. Frecvent apar inconveniente tehnice în aspirația cu aceste seringi. Datele noastre atestă că în 25 procente cazuri nu dobîndim celulele epiteliale dar numai lipid. Din aceste considerente, pentru a mări posibilitatea dobîndirii celulelor epiteliale propunem de a folosi metodologia de vacuum aspirație. După efectuarea puncției ghidate de examenul ecografic la acul respectiv se unește o instalație cu vacuum aspirație. În aceste cazuri celulele se dobîndesc 95-96% cazuri. Metoda nu este sofisticată și poate fi utilizată uzual în orice caz de puncție citologie cu condiția existenței vacuumului.

Metodă de clasificare etiopatogenetică a mastopatiilor difuze

*Metode de tratament elaborate de prof. univ. Ion Mereuță și coautorii.*

Mastopatiile difuze, caracteristice pentru femelele tinere pîna la 35-39 ani se întîlnesc frecvent practic la fiecare a 2 femeie. Sunt diferite metode de determinare a mastopatiilor. Cunoscute sunt formele difuze, formele fibrochistice, formele nodulare. Avînd în vedere că aceste clasificări nu au la bază veriga principală a etiopatogenezei, noi propunem următoarele forme etiopatogenetice a mastopatiilor difuze:



1. Forma hormonal indusă (estogen dependent)
2. Forma neurogenă (Hipofizară, diencefalică, neuropatică)
3. Forma tirioidă (hipo tirioidă, eu tirioidă, hiper teriodă)
4. Forma ovariană (adnexite, polichistoza ovariană, tumori acive ale ovarelor)
5. Forma suprarenală (tumori hormonale active, hiperproducerea hormonală)
6. Forma hepatică (hepatite cronice persistente, insuficiență hepatică, etc.)
7. Forma metabolică (diabetică, fermentopatii, dereglări de aromatizare)
8. Forma idiopatică.

Metodă de remediu de tratament a telarhei la fetițe

Telarha care se începe la fetițe după 3 ani putem sa o tratăm cu următoarea metodă și remediu – vitaminoterapia E și B în doze de vîrstă 3-4 luni, mastodinon 30 picături de 2 ori în zi 3 luni (cura se poate repeta de 3-4 ori), verosșpiron 25ml de 3 ori zi, 2-3 luni. Putem folosi și tinctură de mălină (6,0/200,0) cîte 1/4 pahar, 2-4 ori zi, 3-6 luni. Eficacitatea tratamentului analizat pe un eșantion de 23 fetițe, vîrstă 4 + 2 ani a fost cu eficacitate 95%. Metoda poate fi indicată fetițelor după consultația pediatrului, chirurgului și evident oncopediatrului. Supraveghere în dinamică pe tot parcursul tratamentului și fiecare 3 luni.

Metoda complexa de tratament a mastopatuilor difuze cu administrarea antiestrogenilor

Administrarea antiestrogenilor în tratamentul complex al mastopatiilor difuze a fost posibil hotarîrii Comisiei Naționale pentru Etica în domeniul cercetării clinice a preparatelor farmaceutice din 14.10.2002, sem. prof. V. Ghicavîi. Metoda propusă include tratamentul complex a mastopatiilor difuze cu administrarea (magnitoterapie, laseroterapie, flux de aeroioni încărcăți negativ asupra sînilor plus administrarea în curs de un ciclu menstrual a mini dozei de Fariston (torimifen). Cura de tratament se poate repeta de 3-4 ori pe an.

Rezultatele au arătat: eficacitate în grupa tratamentului complex cu Fariston de 90%. Metoda argumentează 2 mecanisme etopatogenetice - metabolica și blocarea receptorilor de estrogeni în țesutul glandular al glandelor mamare.

Metoda de tratament a mastopatiilor difuze ale glandelor mamare secretînde

Glanda mamară secretîndă reprezintă un complex clinic evidențiat prin dishormonoza ce provoacă mastopatia și eliminări patologice din mamelon. Eliminări pot fi seroase, purulente și sangvinolente. Metoda de față se referă la glandele mamare secretînde cu secret seros. De obicei eliminările seroase sunt din ambele mameloane. După excluderea și infirmarea clinică, instrumentală și citologică (3 ori) a cancerului mamar vom purcede la tratamentul etiopatogenetic a mastopatiei glandelor secretînde. Vom administra și vom acționa la toate componentele verigilor etiopatogenetice dar preponderent la 2 – (1) asupra celulelor hipofizei ce induc producerea prolactinei cu preparate medicamentoase parlodel sau bromcreptin în doze crescînde, terapeutice și descrescînde în timp de un ciclu menstrual și (2) asupra componentului metabolic și anume amioxidanti. Este important efectuarea rengenografiei Renghinografia Sela Turtica, Tomografia coputerizată și analiza prolactinei hipofizare. Eficacitatea metodei propuse este de 75%. Metoda poate fi utilizata pe larg.

Metoda de tratament a mastopatiilor diabetice și metabolice

La bolnavele cu diabet saharat de tip I si II se dezvoltă procese specifice în orgnismul uman inclusiv și în glanda mamară. Metoda propusă de noi se referă la mecanismele etiopatogenetice – micșorarea glucozei cu A fa Herb – 1 capsula de 3, 4 ori pe zi cu 30 minute pînă la masă, cura de tratament 4 săptămîni. Se poate repeta de 3, 4 ori pe an. Detoxicarea organismului cu Glutathione Complex – 1 capsulă de 3 ori pe zi înainte de masă, cura de tratament 2 saptămîni, repetată de 2, 3 ori pe an, normalizarea sintezei insulinei la bolnavele cu diabet saharat tip 1 – zinc 1 pastilă 1 dată în zi cu 30 minute înainte de masă, cura 3 saptămîni, repetată de 3 ori pe an, iar la bolnavele cu diabet zaharat tip II antioxidant și metabolizi pentru îmbunătățirea pătrunderii insulinei prin membrana celulei în celulă. Super C 2, 4 pastile 1 dată în zi cu 15 minute pînă la masă 4 săptămîni, cura repetată de 3, 4 ori pe an. Această metodă de tratament ne-a permis să tratăm mastopatiile diabetice în 75% cazuri. Rezultatele au fost confirmate clinic, termografic, ecografic, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară și investigații de laborator (clinice, biochimice, imunologice).

Metoda de tratament a mastopatiilor difuze cu administrarea factorilor fizici (laser, magnet, flux de aeroioni încărcăți negativ) în combinație cu mini doze de Tomirofen (Fariston).

## **Capitolul 3.**

# **Tratamentul mastopatiilor și rezultatele proprii**

Este semnificativ faptul, că din punct de vedere a topografiei mastopatiei difuze cu tendința sau localizarea în 77,6% cazuri a fost afectat cadranul superior-lateral (tab. 1).

Examenul ecografica determinat mastopatiile în 68% cazuri, evidențiind doar în 11,5% cazuri procese de localizare în cadranul superior lateral.

Concluziile termografice au determinat mastopatiile preponderent la femeile de vîrsta 40-49 ani (79%), iar tendința spre localizare la 25 bolnave.

Mamografia a fost efectuată numai la 44 bolnave, evidențiind mastopatii nodulare în 27,3%.

Pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat puncții cu ac fin și examene citologice la 66 bolnave, preponderent la bolnavele de vîrsta 40-49 ani. Rezultatele citologice au demonstrat în 27,3% fibroadenomatoză lobulară, iar în 31,8% forma chistică.

Analiza științifică a metodelor de investigație au demonstrat că informativitatea examenului clinic în diagnosticarea mastopatiilor difuze a fost de 82,8%, a termografiei în 100%, ultrasonografiei 100%, a mamografiei în cazul mastopatiilor difuze – 15,9%, și a maladii fibrochistice în 31,8% cazuri.

Cercetarea subiectivă a efectului clinic la pacientele cu mastopatii tratate în diferite metode au evidențiat că efect a fost de la 3,3-16,6% cazuri, diminuarea parțială a sindromului algic a fost diferit de la 6,7%

pînă la 23%, regresie totală – 47% - 86,7% și discomfortul 3,3% - 13%. Aceste date sunt confirmate și de alți cercetători – Tarutinov V. (2001), Semiglazov I. (2004), Piperschii I. (2002), Pihut P. (1998) ș.a.

În studiu au fost incluse 122 femei cu mastopatii difuze, inclusiv 10 fetițe vîrsta cărora varia de la 9 la 12 ani, 20 tinere pînă la 19 ani, de la 20 pînă la 49 ani – 92 femei (Tab. 1). Cu scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate anchete pentru studierea factorilor de risc, iar ulterior pentru studii selective.

Tabelul 1.

*Raportarea bolnavilor grupei de cercetare după vîrstă*

Vîrsta	Abs.	%
Fetițe 9-12 ani	10	8,2
Pînă la 19 ani	20	16,4
20-29 ani	80	65,6
30-39 ani	2	1,6
40-49 ani	10	8,2
Total	122	100

În studiul efectuat am obținut date referitor la 122 paciente. Cel mai frecvent mastopatiile difuze au fost depistate la vîrsta de 20-29 ani, ce prezintă 65,7%, mai rar se întîlnește la vîrsta de 30-39 de ani, ce constituie 1,6%.

Tabelul 2.

*Raportarea bolnavelor în dependență de afectarea sînului*

Topografia	Număr absolut	%
Mastopatie difuză mastalgie	87	77,6
Cadranul superior-lateral	12	10,7
Cadranul superior-medial	3	2,7
Cadranul inferior-lateral	2	1,8
Cadranul inferior-medial	2	1,8
Cadranul central	6	5,4
Total	112	100

Este semnificativ faptul, că din punct de vedere al topografiei mastopatiei difuze în 77,6% cazuri mai frecvent a fost afectat cadrantul superior-lateral 10,7%.

Tabelul 3.

*Variantele concluziei ecografice la bolnavele cu mastopatii difuze*

Concluzie ecografică	Vîrsta										Total	
	9-12		< 19		20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
Mastopatii difuze	9	7,4	18	14,8	26	21,3	32	26,2	11	9,0	83	68
Mastopatii fibro-chistice			2								2	1,7
Telarha	10										10	8,2
Mastopatie nodulară												
-cadrantul sup/lat							3		11		14	11,5
-cadrantul sup/med							1		2		3	2,4
-cadrantul inf/lat									2		2	1,7
-cadrantul inf/med							1		1		2	1,7
-cadrantul central							3		3		6	4,8
Total investigații	10	8,2	20	15,4	26	20,3	40	32,8	29	23,6	122	100

Examenul ecografic a determinat mastopatiile în 68% cazuri, evidențiind doar în 11,5% cazuri dde procese de localizare în cadrantul superior lateral.

Tabelul 4.

*Variantele concluziei termografice la bolnavele cu mastopatii difuze*

Concluzie termografică	Vârsta										Total	
	9-12		< 19		20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
Mastopatii difuze	10	10							87	90	97	100
Mastopatii cu tendințe de localizare în cadranele:												
cadrantul sup/lat			2		6		8		9		25	
cadrantul sup/med			2		4		3		3		12	
cadrantul inf/lat					1		1		1		3	
cadrantul inf/med							1		1		2	
cadrantul central					1		1		1		2	
cadrantul central							2		3		6	
Total investigații	10	9,1	2	1,2	6	3,6	8	7,1	96	79	122	100

Concluziile termografice au determinat mastopatiile preponderent la femeile de vîrsta 40-49 ani (79%), iar tendința spre localizare la 25 bolnave ce constituie 21%.

Tabelul 5.

*Variantele concluziei mamografice la bolnavele cu mastopatii*

Concluzie mamografică	Vârsta						Total	
	20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
Mastopatie difuză	1	2,3	2	4,5	4	9,1	7	15,9
Mastopatie fibroasă	1	2,3	1	2,3	2	4,5	4	9,1
Mastopatie fibrochistică	2	4,5	2	4,5	5	11,4	9	20,5
a. chist solitar	1	2,3	1	2,3	1	2,3	3	4,5
b. chisturi multiple	1	2,3	2	4,5	6	13,6	9	20,5
Mastopatii nodulare	1	2,3	3	6,8	8	18,2	12	27,3
Total investigații	7	15,9	11	25	26	59,1	44	100

Mamografia a fost efectuată numai la 44 bolnave, evidențiind mastopatii difuze în 15,9% cazuri, dar mastopatii nodulare mai frecvente în 27,3% cazuri.

Tabelul 6.

*Variantele concluziei citologice la bolnavele cu mastopatii*

Concluzie mamografică	Vârsta						Total	
	20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
1. Fibroadenomatoză neproliferativă	3	4,5	6	9,1	9	13,6	18	27,3
a) lobulară	1	1,5	2	3,0	4	6,1	7	10,6
b) ductală	1	4,5	2	3,0	6	9,1	9	13,6
c) fibroasă	3	4,5	6	9,1	12	18,2	21	31,8
d) chistică								
2. Fibroadenomatoză proliferativă								
a) proliferativă	1	4,5	2	3,0	3	4,5	6	9,1
b) epitelială	1	4,5	1	4,5	2	3,0	4	6,1
c) chistadenopilem	1	4,5	1	4,5	-	-	2	3,0
d) adenoză	-	-	1	4,5	2	3,0	3	4,5
Total investigații	11		21		28		66	100

Pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat puncții cu ac fin și examene citologice la 66 bolnave, preponderent la bolnavele de vîrsta 40-49 ani. Rezultatele citologice au demonstrat în 27,3% cazuri fibroadenomatoză lobulară, iar în 31,8% – forma chistică.



*Informativitatea metodelor de investigație în mastopatiile difuze*

Concluzia	Metoda							
	Ex. clinic		Termografia		Ultrasonografia		Mamografia	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Mastopatie difuză	101	82,8	122	100	122	100	7	15,9
Mastopatie fibrochistică	21	17,2					14	31,8
Mastopatie cu localizare în:								
- cadranul sup/lat	12	9,8	14	11,5	10	8,2	12	27,3
- cadranul sup/med	3	2,5	4	3,3	3	2,5	3	6,8
- cadranul inf/lat	2	1,6	3	2,5	1	0,8	2	4,5
- cadranul inf/med	2	1,6	3	2,5	1	0,8	2	4,5
- cadranul central	6	4,9	8	6,6	3	2,5	4	9,1
Total investigații	122	100	122	100	122	100	44	100

Analiza științifică a metodelor de investigație au demonstrat că informativitatea examenului clinic în diagnosticarea mastopatiilor difuze a fost de 82,8%, a termografiei în 100%, ultrasonografiei – 100%, a mamografiei în cazul mastopatiilor difuze –15,9% și a maladii fibrochistice în 31,8% cazuri.

Tabelul 8.

*Aprecierea subiectivă a efectului clinic la pacientele cu mastopatii tratate cu diferite metode*

Semne clinice	Metoda nr.1 (N=30)		Metoda nr.2 (N=30)		Metoda nr.3 (N=32)		Administrarea mastodinomului (N=30)	
	c/a	%	c/a	%	c/a	%	c/a	%
Fără efect	1	3,3	3	10	4	12,5	5	16,6
Diminuarea parțială a simptomului algic	2	6,7	4	13,3	3	9,37	7	23,0
Regresia totală	26	86,7	19	63,4	22	68,76	14	47
Discomfort	1	3,3	4	13,3	3	9,37	4	13
Total	30	100	30	100	32	100	30	100

Cercetarea subiectivă a efectului clinic la pacientele cu mastopatii tratate în diferite metode au evidențiat că efect a fost de la 3,3 – 16,6% cazuri, diminuarea parțială a sindromului algic a fost diferit de la 6,7% pînă la 23%, regresie totală – 47% – 86,7% și discomfortul 3,3% – 13%.

## Bibliografie

1. Anyikam A, Nzegwu MA, Ozumba BC, Okoye I, Olusina DB. Benign breast lesions in Eastern Nigeria. *Saudi Med J.* 2008 Feb;29(2):241-4.
2. Baudet J.: Chirurgie plastique et dysmorphoses mammaires, *Gynecologie*, 38, 2, 150-151, 1987.
3. Beller F.K.: The Female Breast in Goldzieher J.W.: *Pharmacology of the Contraceptive Steroids*, Raven Press, 1994.
4. Bodian C.A., Perzin K.H., Lattes R., et al. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993;71:3896.
5. Bouissou H., Lokolo J., Thibaut L.: À propos des hypertrophies mammaires bilaterales, *Gynecologie*, 40, 6, 455-457, 1988.
6. Chang C.H.J., Fritz S.L., Dwyer S.J.: *Computed Tomographic Evaluation in Lewison E.F., Montague A.C.W.: Diagnosis and Treatment of Breast Cancer*, Williams & Wilkins, 1980.
7. Chen JH, Nalcioğlu O, Su MY. Fibrocystic change of the breast presenting as a focal lesion mimicking breast cancer in MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Dec;28(6):1499-505.
8. Connolly J.L., Schnitt S.J., London S., et al. Both atypical lobular hyperplasia and atypical ductal hyperplasia predict for bilateral breast cancer risk. *Lab Invest* 1992;66:13.
9. Contesso G.: *Anatomie pathologique du sein*, Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Gynecologie, 810 B<sup>10</sup>, 1990.
10. Costa M.J., Tadros T., Hilton G.: Breast Fine Needle Aspiration Cytology. Utility as a Screening Tool for Clinically Palpable Lesions, *Acta Cytologica* 37: 461-471, 1993.

11. David E., Simu G.: Valoarea biopsiei extemporanee în diagnosticul cancerului mamar în: Cancerul sânului. Documentare, îndrumare. Metodologie, Cluj-Napoca, 1977.
12. Dixon J.M.: Cystic disease of the breast, în Smallwood J.A., Taylor I, (edit.): Benign breast disease, Edward Arnold, 1990.
13. Dudkiewicz-Sibony C.: Le sein voir, le sein boir, quel-sein se vouer?, *Contracept. Fertil. Sex.*, 17, 375-380, 1989.
14. Dupont W.D., Page D.L.: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease, *N. Engl. J. Med.*, 312: 146-151, 1985.
15. El Aouni N, Balleyguier C, Mansouri D, Mathieu MC, Suciu V, Delalogue S, Vielh P. Adenosis tumor of the breast: cytological and radiological features of a case confirmed by histology. *Diagn Cytopathol.* 2008 Jul;36(7):496-8.
16. Göblyös P, Nemeskéri C, Lellei I, Szabó E. [About mastopathy]. *Orv Hetil.* 2007 Nov 25;148(47):2211-8.
17. Gorins A., Perret F., Tournant B.: Modulation des tratitements hormonaux chez les femmes mhaut risque de cancer du sein, *Contracept. Fertil. Sex.*, 17, 561-567, 1989.
18. Gros D.: Le sein dévoile, Ed. Stock/Laurence Pernaud, Paris, 1987.
19. Grumbach Y.: Pieges et artefacts en mammographie in Le Treut A. (direction): Diagnostic et depistage des petits cancers du sein, Editions-Arnette, 1991.
20. Guyper P.B.: Imaging in benign breast disease în Smallwood J. A., Taylor I. (edit): Benign Breast Disease, Edward Arnold, 1990.
21. Hali J. A., Hali B.R., Murphy D.C.: Surgical management of breast disease in an obstetrici and gynecology group, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162: 1526-1534, 1990.
22. Hameed M., Erlandson R., Rosen P. Capsular synovial hyperplasia around mammary implants similar to detritic synovitis: a morphologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995;19:433.
23. Ho Yuen B.: Prolactin in human milk: The influence of nursing and the duration of postpartum lactation, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158: 583-586, 1988.

24. Honda M, Mori Y, Nishi T, Mizuguchi K, Ishibashi M. Diabetic mastopathy of bilateral breasts in an elderly Japanese woman with type 2 diabetes: a case report and a review of the literature in Japan. *Intern Med.* 2007;46(18):1573-6.
25. Houdebine L.M.: La physiologie de la lactation humaine, *Rev. Prat. (Paris)*, 36, 27, 1495-1507, 1986.
26. Isaacs J.H.: *Diagnosis and Treatment of Benign Lesions of the Breast* in Hihdle W.H.: *Breast Disease for Gynecologists*, Appleton & Lange, 1990.
27. Kast RE. Some fibrocystic breast change may be caused by sexually transmitted H. pylori during oral nipple contact: supporting literature and case report of resolution after gut H. pylori eradication treatment. *Med Hypotheses.* 2007;68(5):1041-6. Epub 2006 Nov 17.
28. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, Symmans FW, Edgerton ME, Hwang RF, Sneige N. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2008 Apr;32(4):544-52.
29. Kingsley D.M.: The TGF-beta superfamily: new members, new receptors and new genetic tests of function in different organisms, *Genes & Dev.* 8: 133-146, 1994.
30. Kottler M-L., Gorins A.: Incidents et accidents de la lactation, *Rev. Prat.* 36, 27, 1538-1545, 1986.
31. Lavieille F.: La mammographie vue par le gynécologue, *Bordeaux Medical*, 17: 789-792, 1984.
32. Lefranc J.P., Rolet F., Blondon J.: Examen clinique des seins. Méthodes et résultats, *Encycl. Med. Chir. (Paris, France)*, Gynécologie, 810 E<sup>10</sup>, 12-1986.
33. Lethbridge D.J.: The Use of Breastfeeding as a Contraceptive, *J. Obstet. Gynec. Neonat. Nurs.*: 31-36, 1989.
34. Mant D: Should all women be advised to practice regular breast self-examination? *The Breast*, 1, 108, 1992.
35. Marree D.: La mammographie vue par le chirurgien, *Bordeaux Medical*, 17: 793-794, 1984.
36. Michaud Ph., Chave B., Lemaire B.: Les tumeurs phyllodes du sein, *Rev. fr. Gynecol. Obstet.* 84, 12, 944-949, 1989.

37. Miller W.R., Mullen P.: Factors influencing aromatase activity in the breast, *J. Steroid. Biochem. Molec. biol.* 44, 597-604, 1993.
38. Mittra L.: Breast screening: the case for physical examination without mammography, *Lancet*, 343:342-344, 1994.
39. Monticelli J., Machiavelic J.C., Char G.: Le\_ lesions impalpables des seins, *Gynecologie*, 40, 2, 97-100, 1989.
40. Oka T., Yoshimura M. Paracrine Regulation of Mammary Gland Growth in Franchimont . P.: Paracrine Control, *Clin. Endocrinei. Metab.*, 15: 79-97, 1986.
41. Page D.L.: Benign neoplastic disease-pathological considerations for high risk, in Small-wood J.A. Taylor I. (edit.): *Benign Breast Disease*, Edward Arnold, 1990.
42. Palli D., Del Turco M.R., Simoncini R., et al. Bening breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int. J. Cancer* 1991;47:703.
43. Palmer M.L., Tsangaris T.N.: Breast Biopsy in Women 30 years Old or Less, *Am.J.Surg.* 165: 708-712, 1993.
44. Perret F., Nowak H., Gorins A.: Devant une mastodynie, *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 18, 4, 297-298, 1990.
45. Porter-Jordan K., Lippman M.E.: Overview of the biologic markers of breast cancer, *Hematol./ Oncol. Clin. North Am.*, 8, 1; 73-100, 1994.
46. Preece P.E.: Mastalgia, in Smallwood J.A. Taylor I. (edit.): *Benign Breast Disease*, Edward Arnold, 1990.
47. Risc M.: Autoexaminarea în cancerul mamar în: *Cancerul sânuului. Documentare, îndru-mare. Metodologie.*, Cluj-Napoca, 1978.
48. Sartorius O.W.: Contrast Ductography and Duet Fluid Cytology in Porrath S.: *A multi-modality Approach to Breast Imaging*, Aspen Publishers Inc. 1986.
49. Sartorius O.W.: *Physical Examination in Porrath S.: A Multimodality Approach to Breast Imaging*, Aspen Publishers Inc. 1986.
50. Scalli P., Contesso G.: Le\_ lesions hyperplastiques du sein a haut risque. Definitions, problemes diagnostiques et therapeutiques, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 21, 155-162, 1992.
51. Schaaps J-P.: *Echotomographie mammaire in: Echographie en gynecologie et obstetrique*, Edition Communication 95, 7\* edition, 1987.

52. Schwartz G.F., Goldberg B.B., Rifkin M.D.: Ultrasonographic localization of non-palpable breast masses, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 14, Sup.1, 23-25, 1988.
53. Seidman J.D., Schnapper L.A., Phillips L.E. Mastopathy in insulinrequiring diabetes mellitus. *Hum. Pathol.* 1994;25:819.
54. Surguci M. Rolul patologiei genitale și extragenitale în riscul apariției hiperplaziilor dishormonale ale glandelor mamare. Autoreferat, 2006.
55. Smith B.L.: Duet ectasia, periductal mastitis and breast infections în: Harris J.R., Hellmann S., Henderson I.C., Kinnc D.W.: *Breast Diseases*, J.B. Lippincott Company, 1991.
56. Smith B.L.: Fibroadenomas în Harris J.R., Hellmann S., Henderson I.C., Kinne D.W.: *Breast Diseases*, J.B. Lippincott Company, 1991.
57. Soares M.J., Faria T.N., Roby K.F.: Pregnancy and the Prolactin Family of Hormones: Coordination of Anterior Pituitary, Uterine and Placental Expression, *Endocrine Reviews*, 12:402-Y23, 1991.
58. Stoica T: Pubertatea normal ci patologic, Ed. Meridiane, Buc., 1992.
59. Tavassoli F.A., Bratthauer G.L. Immunohistochemical profile and differential diagnosis of microglandular adenosis. *Mod. Pathol.* 1993;6:318.
60. Teo CH, Chuah KL, Yap WM. Test and teach. An uncommon but distinctive breast lesion. Diagnosis: Cystic hypersecretory lesion associated with pregnancy-like hyperplasia. *Pathology.* 2008 Apr;40(3):299-302.
61. Thijssen J.H.H., Daroszewski J., Milewicz A.: Local aromatase activity in human breast tissues, *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.*, 44, 577-582, 1993.
62. Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. *Breast J.* 2007 Nov-Dec;13(6):607-13.
63. Voiculescu C., Traila C., Bdulescu F.: *Imunologia sarcinii normale și patologice*, Ed. Acad. Române, Buc., 1993.
64. Wakefield L.M., Coletta A.A., McCune B.K.: Roles for transforming growth factors-beta in the genesis. prevention and treatment

of breast cancer, în Dickson R.B., Lippman M.E. (eds), Genes, Oncogenes and Hormones: advances in Cellular and Molecular Biology of Breast Cancer, Kluwer Academic Publishers, 97-136, 1991.

65. Whitworth N.S.: Lactation in humans, Psychoneuroendocrinology, 13, 171-188, 1988.

66. Абу Салех Самир, Прогнозирование и профилактика доброкачественных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Код спец. 14.00.01 – 2004.

67. Адамян Л.В., Оразвалиева Д.Р., Бурдина Л.М., Озерова Е.О. Состояние молочных желез и эндометрия у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников//Акушерство и гинекология. -1989. - № 4. - С.21-24.

68. Апанасевич В. И. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Код спец. 14.00.14 – 2001.

69. Апанасевич В. И. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Код спец. 14.00.14 - 2001.

70. Бахлаев И. Е. Мастопатия и рак молочной железы. учебное пособие для студентов медицинского факультета, врачей-интернов и врачей различных специальностей, 2007.

71. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов/Маммология. -1993. -№1. -С.4-11.

72. Василевский А.В., Путырский Л.А., Семичковский Л.А. Возможные патогенные эффекты.

73. Волков Н. А. Мастопатия, состояние проблемы и подход к ней акушера-гинеколога – 1992. Красноярский мед. ин-т Вестник акушерства и гинекологии Красноярского медицинского института. 1992 С. 145-171.

74. Волков Н. А. Патология лактации и мастопатия - 1996.

75. Двойрин В. В., Медведев А. Б. Эпидемиология рака и предопухолевых заболеваний молочной железы в Кабардино-



Балкарской АССР (сравнительные материалы). - Нальчик: “Эльбрус”, 1977.-152с.

76. Закиров Р. Ф., Диагностика и комплексное лечение больных с доброкачественными внутрипротоковыми заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Код спец. 14.00.27 – 2003.

77. Зеленюк И. И. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы – 2000. Высокие технологии в онкологии. 2000, Т. 3. С. 80.

78. Зондерланд Г.М. Ультразвуковое исследование молочной железы//Маммология. -1995. - № 1. -С. 12-21.

79. Зубцовский В.Н., Соловьев В.А., Пуглеева и др. Результаты профилактического обследования женщин на выявление заболеваний молочных желез//Вести, хирургии. - 1977. - № 1. - С.53-56.

80. Ильин А. Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки : Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1998.-20с.

81. Ли Л. А., Диффузный фиброаденоматоз и профилактика рака молочных желез – 1999. Рос. семейный врач. 1999 №1. С. 36-39.

82. Путырская Н.П., Путырский Л.А. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов у женщин с фиброзно-кистозными мастопатиями с помощью антигомотоксических препаратов.// Сборник научных работ. - Минск, 2001, стр. 353-357.

83. Путырский Л.А. Дефицит В<sub>12</sub>: новый фактор риска РМЖ./ Акт. проблемы онкологии и медрдиологии. Сборник научных работ. -Минск, 2001, стр. 43 - 52.

84. Путырский Л.А., Путырская Н.П. Лечение предопухолевых заболеваний молочной железы с помощью гомеопатических средств.// Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тез. докл., Москва, 1998, стр. 398.

85. Путырский Л.А., Семичковский Л.А. Диагностика и лечение дисгормональных гиперплазии и доброкачественных заболеваний молочных желез. Мет. рекомендации. Минск, 1999, стр. 20.

86. Путырский Л.А., Семичковский Л.А., Козловская Н.А., Путырский Ю.Л. Этиология, клиника мастопатий и роль витаминов в их профилактике и лечении.// Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ. - Минск, 1999, стр. 128-140.

87. Путырский Л.А., Семичковский Л.А., Путырский Ю.Л. Этиология, клиника мастопатий и роль витаминов в ее профилактике и лечении.// «Первичная профилактика нарушений репродуктивного здоровья женщин». Материалы научно-практического семинара. Минск, 1999, стр. 10-18.

88. Савинов А. Ю. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов, гормонального и иммунологического статуса у больных различными формами мастопатий. дис. канд. мед. наук :14.00.14 – 1987.

89. Семичковский Л.А., Путырский Л.А. Первый опыт использования антиоксидантного комплекса витаминов С, Е, А в комплексном лечении больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез//Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ.- Минск: НИИ ОМР, 1996, стр. 111-117.

90. Семичковский Л.А., Путырский Л.А. Этиологические особенности развития мастопатии.//Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ - Минск: НИИ ОМР, 1996, стр.79-84.

91. Сидоренко Л. Н. Мастопатия, 2007.

92. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. -2-е изд. испр. и доп. - Л. : Медицина.- 1991.-264с.



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4824

Pentru inovația cu titlul

*Metoda de tratament a mastopatiilor  
diabetice și metabolice*

Inovația a fost înregistrată pe data de 13.01.2010  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MEREUȚĂ ION, CAPROȘ HRISTIANA,  
BEȘLIU ELENA**



Data eliberării

24.01.2010

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4825

Pentru inovația cu titlul

*Puncția citologică cu vacuum – aspirație  
și ghidată ecografic*

Inovația a fost înregistrată pe data de 13.01.2010  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MEREUȚĂ ION, CAPROȘ HRISTIANA,  
BEȘLIU ELENA**



eliberării 24.01.2010

*Datoru*  
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4820

Pentru inovația cu titlul  
*Metodă și tratament a telarhiei la fețițe*

Inovația a fost înregistrată pe data de 12.01.2010  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MEREUȚĂ ION, CAPROȘ HRISTIANA,  
BEȘLIU ELENA**



eliberării 24.01.2010

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4821

Pentru inovația cu titlul  
*Metodă de clasificare etiopatogenetică  
a mastopatiilor difuze*

Inovația a fost înregistrată pe data de 12.01.2010  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**MEREUȚĂ ION, CAPROȘ HRISTIANA,  
BEȘLIU ELENA**



Data eliberării

24.01.2010

*Tateru*

(Semnătura autorizată)









**Ion MEREUȚĂ**  
**Ștefan GAȚCAN**



**MASTOPATIILE**  
**DIFUZE**



Design:  
Leo Axinte