

# **ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

Под редакцията на Г. Байчев

Авторски колектив:

Г. Байчев, Ж. Михайлова, В. Първанова, И. Иванов,  
С. Поповска, И. Инков, Д. Зиновиева, И. Гиндева,  
Д. Йорданов, С. Сергиева, И. Михайлова,  
В. Йорданов, Св. Цветанов, Н. Кючуков,  
В. Даскалов, Е. Атанасова, А. Димитрова, Г. Кесов,  
Т. Бадаров, Д. Петкова-Нелова, Д. Димитров,  
А. Гончаров, А. Иванчева, В. Петрова, В. Мегданова,  
Р. Павлова, Е. Адърска

София, 2014 г.

# СЪДЪРЖАНИЕ

I. ИСТОРИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - А.Иванчева, А.Гончаров.....	9
II. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НА ГЪРДАТА - А.Гончаров, Г.Байчев, И.Иванов, А.Иванчева.....	15
2.1. Ембрионално развитие.....	15
2.2. Анатомична и хистологична структура на гърдата.....	16
2.3. Лимфна система на млечната жлеза.....	17
2.4. Хистологична структура на млечната жлеза.....	20
2.5. Нормална ехографска анатомия на гърдата.....	24
2.6. Мамографска анатомия на нормалната млечна жлеза.....	25
2.7. Етапи в развитието на млечната жлеза.....	26
2.8. Особенности на гърдата при мъжа.....	28
III. ГЕНЕТИКА: РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - Н.Кючуков.....	31
3.1. Въведение.....	31
3.2. Генетична предиспозиция към РМЖ.....	32
3.3. Генетични тестове. Видове модели за генетична предразположеност.....	38
3.4. Изводи относно вероятността за наследствени видове рак.....	39
3.5. Синдроми на РМЖ.....	40
3.6. Специфични синдроми.....	42
3.7. Генетична перспектива.....	45
IV. ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ - И.Инков, Г.Байчев, Г. Кесов.....	48
4.1. Опипваща се туморна формация.....	48
4.2. Болки в млечната жлеза (масталгия).....	51
4.3. Секреция от зърното.....	56
4.4. Кожни промени в областта на зърното и ареолата.....	60
V. ДИАГНОСТИКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ГЪРДАТА - В.Йорданов, Г.Байчев, С. Сергиева, Д.Йорданов....	62
5.1. Клинични методи за изследване на млечната жлеза.....	62
5.2. Изобразителни методи.....	64
5.3. Патоморфологични (биопсични) методи.....	82
VI. ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - И.Инков, Г.Байчев, И. Иванов.....	91
6.1. Аномалии в развитието и растежа на млечната жлеза.....	92
6.2. Възпалителни и реактивни заболявания на гърдата.....	104
6.3. Доброкачествени тумори на млечната жлеза.....	118

VII. ФИБРОКИСТИЧНА БОЛЕСТ - Г.Байчев, И. Инков, И. Иванов, А. Димитрова .....	131
7.1. Етиология и патогенеза.....	131
7.2. Честота на фиброкистичната болест.....	134
7.3. Форми на фиброкистичната болест.....	134
7.4. Класификация според риска от развитие на карцином на гърдата .....	151
VIII. СКРИНИНГ НА КАРЦИНОМА НА ГЪРДАТА - Г.Байчев.....	156
IX. ВИСОКОРИСКОВИ СЛУЧАИ ЗА РАЗВИТИЕ НА РМЖ. ТАКТИКА - Г.Байчев, Св. Цветанов. ....	160
9.1. Високорискови жени. Оценка на риска от последващ карцином.....	160
9.2. Високорискови пациентки след перкутанна биопсия .....	163
9.3. Профилактични дейности .....	165
X. НЕОПЛАЗМИ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА .....	171
10.1. Епидемиология на заболяването и рискови фактори - Г.Байчев.....	171
10.2. Молекулярна патология на карцинома на гърдата - С.Поповска .....	176
10.3. Патоморфология на неоплазмите - И. Иванов.....	191
10.4. Прогностични и предиктивни фактори - Г.Байчев,Т.Бадаров .....	235
10.5. Клинични прояви и форми на РМЖ. TNM класификация и стадии - Г.Байчев,Н.Кючуков.....	241
10.6 Хирургично лечение - Г.Байчев, Д.Йорданов, И.Инков, Св.Цветанов.....	249
10.7. Хипофракционирано лъчелечение при карцином на млечната жлеза – основания за промяна на лъчетерапевтичния стандарт? - В.Първанова, И.Михайлова.....	272
10.8 Лекарствено противотуморно лечение при болни с рак на млечната жлеза .....	293
Ж.Михайлова, Д.Петкова-Нелова, В.Петрова, В.Мегданова	
10.9. Тактика за комплексно лечение на РМЖ - Г.Байчев, Ж.Михайлова, Д.Йорданов, В.Първанова .....	318
XI. РАК НА ГЪРДАТА И БОЛКА - И. Гиндева .....	324
11.1. Понятие за ракова болка.....	324
11.2. Механизми на болката .....	325
11.3. Болка при пациенти с рак, причинена директно от тумора .....	325
11.4. Болка, причинена от противотуморна терапия .....	330
11.5. Прогноза на хроничната постоперативна болка при рак на гърдата .....	333
11.6. Болка, несвързана с тумора или лечението му .....	334
11.7. Оценка на болката.....	335
11.8. Лечение на болката.....	337
XII. ДОПЪЛНИТЕЛНИ И АЛТЕРНАТИВНИ МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РМЖ - И.Инков, Н.Кючуков.....	346
XIII. BREAST UNIT – МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - Г.Байчев ,И.Инков, В. Даскалов .....	350

XIV. РОЛЯ НА МЕДИЦИНСКАТА СЕСТРА ПРИ ГРИЖА НА ПАЦИЕНТИ С РМЖ - И.Инков, Р.Павлова.....	353
XV. ПРАВНИ АСПЕКТИ - Д. Зиновиева.....	357
15.1 Нормативни актове .....	357
15.2 Профилактика, скрининг, регистри .....	358
15.3. Диагностика и лечение .....	360
15.4. Онкологична диагноза и следоперативни медицински грижи – правен режим .....	363
XVI. ПСИХООНКОЛОГИЯ: ПСИХОПАТОЛОГИЧНА И ПСИХОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИ С РМЖ - Е.Атанасова .....	365
16.1. История на психоонкологията – кратък обзор .....	365
16.2. Развитие на психоонкологията в България.....	366
16.3. Предмет на психоонкологията .....	367
16.4. Специфика на психичните процеси при пациенти с онкологични заболявания.....	371
16.5. Особенности на личността на пациенти с РМЖ по време на лечение.....	372
16.6. Психични разстройства при пациенти с онкологична патология.....	374
16.7 Качество на живот .....	377
XVII. ДУХОВНИ ИЗМЕРЕНИЯ НА БОЛЕСТТА - Д. Димитров.....	383
XVIII. РАКЪТ НА ГЪРДАТА И ОБЩЕСТВОТО - Е. Адърска.....	386

# IV

## ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ

При заболяванията на млечната жлеза основните клинични симптоми, насочващи пациентката към лекаря или установяващи се по време на преглед са:

- *опипваща се туморна формация*
- *болки в гърдата (масталгия)*
- *секреция от мамилата*
- *кожни промени в областта на зърното и ареолата*

Други по-редки симптоми са увеличаване размерите на жлезата, зачервяване на кожата в определен квадрант или квадранти, поява на болки в областта на гръбначния стълб.

Симптомите на РМЖ се установяват от повечето от болните. Същевременно поради различни социално-икономически и психологически фактори, както и поради липса на информация, немалка част от пациентките достигат късно до онколог.

### 4.1. Опипваща се туморна формация

Това е най-честият и обикновено първи симптом, поради който жените търсят лекарска консултация. По данни на американски автори, доброкачествените заболявания на млечните жлези водят до палпируема формация, която клинично се открива при всяка втора жена след 30-годишна възраст (25).

Въпреки предимството на образните и биопсихични методи, които са съответно втора и трета основна група при диагностиката на млечната жлеза, клиничният преглед остава най-ценният диагностичен метод, използван при оценка на гърдата.

Необходимо е също да се отбележи, че съществуват малко на брой и не чак толкова срещани аномалии, които могат да имитират патологична находка. Това разбиране може да спести на пациента много ненужни изследвания.

За щастие, въпреки че има много причини за поява на уплътнения в гърдите, няколко диагнози покриват голяма част от тях.

Поставянето на диагнозата касае два основни проблеми: първо дали бучката е вътре или извън спецификацията за нормалност и второ, дали формацията е патологична, т.е. доброкачествена или злокачествена.

Тази дилема стоят с цялата си важност както пред самата жена, така и пред лекаря.

Резултатите от практиката показват, че не всяка бучка означава, че е налице РМЖ. Само 5 % от формациите при жените под 50 години и 25 % от тези при жените на възраст над 50 години се дължат на раково заболяване (33), а 9 от 10-те новооткрити находки при пременопаузални жени са доброкачествени. (30)

#### 4.1.1. Клинична характеристика на „бучката“ в млечната жлеза

##### • Мамологична анамнеза

Тя е от особена важност при диагностика на млечната жлеза предимно по отношение на продължителна симптоматика на пациента, флукуация и болка по време на менструален цикъл.

Преди да пристъпи към физикално изследване, лекарят трябва да събере подробна информация за пациента относно неговото менархе, бременност, раждания, фамилност за карцином на гърдата, менструален период, прием на контрацептиви, менопауза, хормоно-заместителна терапия. (Табл. 4.1.1)

Табл. 4.1.1 Компоненти на мамологичната анамнеза. (23)

#### Компоненти на мамологичната анамнеза

##### Всички пациенти

- Възраст на менархе (първа менструация)
- Раждания
- Живородени
- Възраст при първо раждане
- Фамилна анамнеза за карцином на гърдата
- Анамнеза за предходни биопсии

##### Пременопаузални жени

- Дата на последна менструация
- Дължина и регулярност на цикъла
- Прием на контрацептиви

##### Постменопаузални жени

- Дата на менопаузата
- Прием на хормоно-заместителна терапия

- **Оглед**

Подробното и систематично изследване е от голямо значение особено за разпознаване на ранните признаци за злокачествено заболяване. Голяма част от признаците са добре познати, но две от тях, придърпване на кожата и ретракция (отдръпване) на мамилата, понякога могат да бъдат причинени от доброкачествени състояния.

Карциномът е вероятна диагноза, когато ретракцията на мамилата е вследствие на суспектна бучка в гърдата, но в някои случаи, две „бучки“ могат да причинят ретракция на зърното. Хроничният абсцес заедно с перидукталния мастит също могат да причинят отдръпване поради комбинацията на скъсен канал с оток на ареолата. Друга причина за ретракция могат да бъдат големи по размер кисти или фиброаденоми, централно разположени сред големите дуктуси, които чрез изместване водят до относително скъсяване на каналите.

В литературата Naagensen нарича това „фалшива ретракция“. Големите кисти или фиброаденоми могат да изместят лигаментите на Коопер и да доведат до отдръпване и разпъване на кожата, докато хроничният абсцес заедно с перидукталния мастит ще доведат до действително придърпване на кожата, оток и понякога портокалова кора. Болестта на Мондор също може да стане причина за поява на ретракция на зърното.

Вследствие на тези обстоятелства е необходимо лекарят да получи цитологично или хистологично потвърждение при всички случаи на съмнение за злокачествено заболяване. (цит. по 22)

- **Палпация**

Снемането на мамологична анамнеза преди палпацията на гърдата е от изключителна важност, поради нарастващата употреба на различни устройства, вариращи от импланти до пейсмейкъри. Нерядко се случва пациентът да забрави да ги спомене или също да предположи, че лекарят ще ги разпознае.

Всяка находка в млечните жлези трябва да бъде преценена по отношение на разположение (в кой квадрант и на каква дълбочина), големина, форма, консистенция, подвижност, състояние на ръбовете спрямо околните тъкани и състояние на надлежаща кожа (подвижност, еластичност).

Карциномът на гърдата по правило се опипва като неболезнена, плътна туморна формация, с неправилни и нерязко отграничени ръбове, с ограничена подвижност по отношение на околните тъкани. Консистенцията му е много плътна, понякога дори хрущялна, като тя зависи преди всичко от хистологичния строеж на тумора. Инвазивните дуктални („скирозни“) карциноми са значително по-плътни,

а медуларните - по-меки. Наличието на ретракция на ареолата или надлежащата кожа потвърждава клиничната суспекция за РМЖ. )(22)

За разлика от карцинома, находката при фиброкистичната болест има нееднородна структура. Олипващите се недобре ограничени уплътнения са обикновено болезнени предменструално и намаляват след мензис.

За да се отдиференцира неопластична туморна формация от мастопатични възли, редица автори препоръчват повторно клинично изследване след менструация, когато формата, големината и консистенцията на карцинома на гърдата остават непроменени, а фиброкистичните уплътнения намаляват, разделят се на по-малки фрагменти, стават по-меки и неболезнени (1, 4).

Особено важно е палпаторното изследване на регионалните лимфни басейни (аксиларни, подключични) за изясняване състоянието на лимфните възли, като се определя техния брой, големина, консистенция, подвижност, както помежду им, така и спрямо околните тъкани. Наличието на плътни, подвижни или фиксирани помежду си аксиларни възли потвърждават клиничната суспекция за рак на млечната жлеза.

За точна оценка на палпиращият се тумор, като втора стъпка след клиничния преглед, обикновено се извършва мамография (вж. глава 5.2)

При по-млада възраст вместо мамография се извършва ехографско изследване на млечните жлези

#### **4.1.2. Клинична характеристика на индивидуалните находки**

- **Изпъкнали мастни лобули**

Мастните лобули обикновено не се опипват трудно и понякога един лобул може да проминира (изпъква) над друг. Това може да забележи най-често в долен външен квадрант или над аксиларната опашка. Находката има гладка повърхност и консистенция, и не затруднява поставянето на диагнозата. Ехографията ясно показва проминиращите лобули като мастни джобове.

- **Изпъкнали ребра**

Рядко срещано състояние, което понякога е повод за тревога у пациентите. Появява се на фона на нормална гърдна тъкан, над която изпъква нормално ребро или костохондрално свързване. Ехографията в тази област води до успокоение на пациентите.

- **Акцесорни гърди**

Акцесорните или добавъчни гърди обикновено са локализирани под предна аксиларна гънка. В повечето случаи те са двустранни и могат да се забеле-

лежат по време на бременност или при пациенти с наднормено тегло.

- **Интрамамарен лимфен възел**

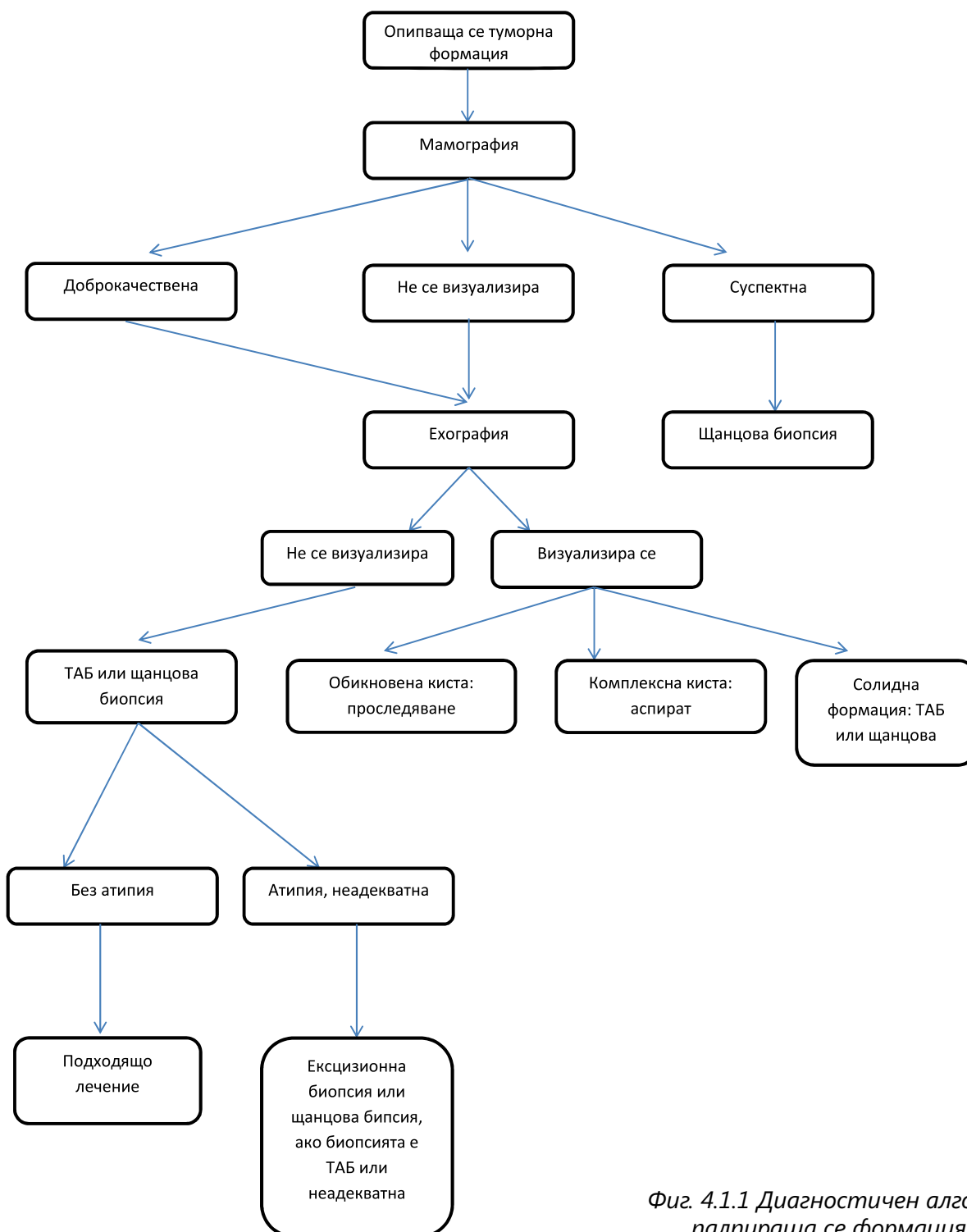
Интрамамарните лимфни възли обикновено са ограничени до аксиларната опашка на млечната жлеза и са непалпируеми, тъй като са малки по размер и са вградени в стромата. Понякога лимфните възли във външния квадрант на гърдата могат да се уголемят и да се палпират. Диагнозата се потвърждава чрез ехография или мамография.

- **Проминиращ ръб от предходна биопсия**

Пациентите могат да постъпват с оплакване за „бучка“ от страната на предишен белег, който се дължи на персистиращ наравност в гърдата, който понякога се появява след отстраняване на голяма част от гърдната тъкан. Най-често се срещат дълбоко до ареолата или мамилата.

- **Кисти**

Кистите в гърдите са най-честата дискретна формация открита при пациентите постъпващи в мамологичната клиника. Смята се, че 1 от 10 жени по време на репродуктивния живот развиват кисти. (Повече информация в Глава 7)



Фиг. 4.1.1 Диагностичен алгоритъм при палпираща се формация в гърдата

#### • **Изолирани аксиларни формации**

Трябва също да бъде отбелязана и възможността, при която доброкачествената аксиларна патология може да имитира карцином на гърдата. Реактивната лимфаденопатия и ANDI при аксиларната акцесорна гръдна тъкан са двете състояния, които могат да симулират вторичен карцином и да илюстрират важността на отделната оценка на аксиларните формации.

Най-често срещаната причина за клинично значима аксиларна формация и окултна малигненост, появяваща се или от гърдата (ипси - или контралатерално) или от други локализации на карцинома или лимфоидна малигненост. Доброкачествените причини включват реактивна лимфаденопатия (временна или асоциирана със състояния като ревматоиден артрит), липом или акцесорна гръдна тъкан, състояща се от различна патология. (22)

#### **4.1.3. Поведение след диагностична оценка или биопсия**

Като трета стъпка, за морфологично уточняване характера на опипващата се формация, се предприема цитологично изследване на материал, взет чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (FNA). (вж. Глава VII).

При наличие на диагностични затруднения и съмнения за неопластично заболяване се извършва ексцизионна биопсия с хистологично изследване на suspectната находка.

Поведението при наличие на опипваща се формация в млечната жлеза е представено на *фиг. 4.1.1*

### **4.2. Болки в млечната жлеза (масталгия)**

Болките в гърдата са вторият по честота симптом, поради който жените търсят лекарска консултация. В миналото са били използвани различни термини за описание на симптома като "mastodynia", въведен от Heineke през 1821 г. и "mazodynia", използван от Birkett през 1850 г. Понастоящем е прието да се прилага термина "mastalgia" (24).

Освен в резултат на някои процеси в жлезата (мастит, травма с последващ хематом и мастна некроза, руптурирала киста, склерозираща аденоза, карцином), те могат да се причиняват и от заболявания извън млечната жлеза, като остеохондрит (синдром на Tietze), плеврит, исхемична болест на сърцето и др.

Много често, в 67-87 % от случаите с болки в гърдата, те не се свързват с определено ограничено състояние, а се дължат главно на хормонални въздействия с различни хипотетични механизми (повишени нива на естрогени или пролактин, ниски

прогестини, нарушения в липидната обмяна, недостатък на серотонин или ендорфини). При тези пациентки болките могат да се съпътстват с тежест и възлообразуване в млечните жлези (24, 36).

Масталгията е често оплакване, особено във възрастта между 30-45 години, когато може да се наблюдава при над 50 % от жените. Необходимо е да се отбележи, че е нормално да се появява повишена чувствителност, тежест и уплътнения на паренхима няколко дни преди менструация.

Макар и рядко, този симптом може да се срещне и при мъжете.

По данни на D.Ader при 30 % от пациентките, болките са със средна силна степен и продължават 5 и повече дни от месеца.

Данните от друго проучване, което включвало 1,171 пременопаузални пациентки постъпили в гинекологична клиника, показало, че 69 % съобщили за редовен предменструален дискомфорт, 11% са имали средна до остра циклична масталгия, а 36 % са потърсили консултация поради наличие на оплакване. Цикличната масталгия може да наруши обичайната сексуална (48%), физическа (37%) и социална активност (12%). (13)

#### **4.2.1. Етиология на цикличната масталгия**

Причината за поява на цикличната масталгия не е установена. Има данни за хормонални теории свързани с болка по време на цикъл, които се обясняват с:

- повишени нива на естрогени
- ниски прогестеронови нива
- промени в съотношението естроген/прогестерон
- ниски нива на андрогени
- високи пролактинови нива

Въпреки това при изследването на нивата на естроген, прогестерон и пролактин, не са показани постоянни серумни нива. Също така няма данни за наличие на масталгия при задръжка на вода, психологични фактори или прием на кафе. (13)

##### **4.2.1.1. Рискови фактори: (17)**

- Диета, богата на наситени мазнини
- Повишено тегло
- Тютюнопушене
- Бременност
- Екзогенни хормони
- Големи увиснали гърди, които са резултат на разпъване на куперовите връзки



#### 4.2.1.2. Хормонални теории на масталгията: (31)

- ↑ Естроген
- ↓ Прогестерон
- Промяна в съотношението прогестерон/естроген
- Аномалии в чувствителността на рецептора
- Аномалии в нивата на ФСХ/ЛХ
- ↓ Нива на андрогени
- ↑ Нива на пролактин

#### 4.2.3. Патопатология на масталгията

Причините за появата на болки в гърдите са все още неясни. Смята се, че са свързани с хормонални или хранителни фактори.

Ако има наличие на фиброкистична болест, растежът и уголемяването на кистата с хормонална флукуация, могат да причинят болка.

Хормоналните фактори (хормонозаместваща терапия, орални контрацептиви, бременност, менструация, пубертет, менопауза) може да повлияят на различни условия, които да причиняват масталгия (17).

#### 4.2.4. Класификация на масталгията

Болката в гърдите е процес, който може да се раздели на четири основни групи: циклична масталгия, нециклична масталгия, болка в гръдната стена

Табл.4.2.1 Класификация на масталгия (13)

Болка в гърдата	Причина
Циклична болка	Хормонална стимулация на млечната жлеза преди менструален цикъл
Нециклична болка	Разпъване на Куперови връзки Травматична мастна некроза Гноен хидраденит Фокален мастит Перидуктален мастит Киста Болест на Мондор
Болка в гръдната стена	Синдром на Teitze Локализирана латерална болка в гръдната стена Дифузна латерална болка в гръдната стена Радикулярна болка от цервикален артрит
Болка извън гръдната стена	Исхемична болест на сърцето Жлъчно-каменна болест

и болка, основаваща се на причини извън гръдната стена (Табл.4.2.1)

Цикличната болка в млечните жлези е най-честият тип болка, който се среща при 2/3 от жените.

##### 4.2.4.1. Циклична масталгия

Болката по време на цикъл най-често се проявява по време на късната лутеална фаза на менструалния цикъл и се облекчава в самото му начало. Пациентите с циклична болка обикновено са пременопаузални и най-често са във възрастта между 30-40 години. Жените често описват тази болка като чувство на тежест и разпъване в гърдите 3 до 7 дни преди всеки менструален цикъл. Характера на болката се увеличава в средата на цикъла и се намалява по време на менструация. Болката обикновено е двустранна, описваща се със силна чувствителност при допир и най-често обхваща горен външен квадрант. Тя радиира към аксилата и надолу към медиалната страна на рамото. Физическата активност увеличава болката, особено при пациентки, които са подложени на усилен труд, свързан с продължително натоварване на ръцете.

При цикличен характер, болката обичайно се наблюдава с разстройство на хормоналните нива. Хормоналната теория на цикличната болка в млечната жлеза може да се обясни с примера, че по време на бременност или в постменопаузалния период тази болка спира.

Съществува връзка между цикличната масталгия и ПМС.

Масталгията по време на цикъл се различава от предменструалния синдром, който се характеризира с физически, психически и емоционални симптоми, свързани с менструалния цикъл. Двата процеса могат да съществуват заедно или независимо един от друг. Въпреки че масталгията е добре описан симптом в клиниката на ПМС, ПМС сам по себе си не е необходим да присъства при жени с циклична масталгия (13).

##### 4.2.4.2 Нециклична масталгия

Болката извън менструален цикъл се среща както при пременопаузални, така и при постменопаузални пациентки. Възрастта на пациентите е около 40 години. Болката може да бъде продължителна, да има случаен или дифузен характер. Често се описва като изгаряща или режеща болка. Нецикличната масталгия най-често може да се дължи на болезнена кистозна формация, перидуктален мастит, разтягане на куперови връзки, травма, болест на Мондор, склерозираща аденоза или карцином на гърдата (13).

##### 4.2.4.3 Болка в гръдната стена

Мускулоскелетната болка почти винаги е едностранна (92 %) и се описва с напрежение върху

специфичната област на гръдната стена. Болката ограничена до частична област често се описва като изгаряща или пробощаща и произлиза от гръдната стена(13).

#### 4.2.5 Масталгия и рак на млечната жлеза

Ракът на млечната жлеза рядко може да бъде причина за масталгия. Болката в гърдата, асоциираща се с РМЖ е нециклична, едностранна и добре локализирана(13).

Независимо, че само 7 % от пациентките с операбилен РМЖ са имали анамнесично предходеща масталгия (27), наличие на тази симптоматика изисква активно проследяване, защото е установено, че първият симптом на лобуларния карцином още в предклиничната му фаза, когато не се визуализира маммографски, може да бъде именно появата на болки в млечната жлеза (9).

#### 4.2.6 Диагностика на масталгията

##### 4.2.6.1. Анамнеза

- Разположение, продължителност, честота, присдружаващи симптоми, влошаващи или облекчаващи болката фактори
  - Пълна медицинска анамнеза с акцент върху гинекологията
  - Подробна фамилна анамнеза за оценка на риска от РМЖ
  - Диета

##### 4.2.6.2. Физикално изследване

- Систематично изследване на гърдите в изправено и седнало положение

- Оценка за промени по кожата на гърдата, симетрия и контур, вдлъбване, локализирана болезненост, посиняване, бучки, секрет от зърното и лимфаденопатия.

- Тъсене за признаци, предполагащи гърдата за злокачествено заболяване (17).

Диагнозата на масталгията се основава на типичните прояви и на изключване на органично заболяване, поради което се налага да се направи маммография, пункционна биопсия и някои други изследвания съобразно находката. (Табл. 4.2.2)

#### 4.2.7 Лечение

Медицинската литература изобилства от средства, предлагани за лечение на масталгия, като общо е мнението, че от многото пациентки с оплаквания от болки в гърдите само 5 - 15 % се нуждаят от медикаментозна терапия. В много случаи е достатъчно да се обясни на жената, че не се касае за сериозно органично заболяване, че няма рак и по преценка на лекаря се пристъпва към определено поведение (наблюдение, диета, лекарства).

##### 4.2.7.1. Нехормонално лечение.

По принцип винаги се започва с него и само при тежки, неповлияващи се случаи, като II-ра линия се използват хормонални препарати.

##### • Диета

Има проучвания, които доказват, че при ограничаване на приема на мазнини и кофеин чувствително се повлияват субективните оплаквания, особено при циклична масталгия. Смята се, че намаляването на телесното тегло също има благоприятно отражение (6, 32).

Табл.4.2.2 Диференциална диагноза на видовете масталгия

Особености	Циклична	Нециклична
Честота	по-честа, в 41-69 % от пременопаузалните	2 пъти по-рядко
засегнатата възраст	под 50 години	пре- и постменопаузални
Време на поява (спрямо цикъла)	преди мензис	не е свързана с цикъла
Времетраене	в 60 % до 4 дни, в останалите случаи - от 5 до 9 дни	транзиторна, епизодична
Местоположение	горен външен квадрант или цяла гърда; не е добре локализирана	субареоларно, вътрешни квадранти; обикновено е локализирана
Излъчване	към аксила и ръка	(-)
Характер на болката	тежест, парене; силна болка в 8 - 11 %	пробощдания, пулсираща
Поява на възли	Често	не е характерно
Маммография	(-)	(-)

Връзката между кофеина и масталгията е добре проучена. Установено е, че повишеното ниво на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) води до увеличена клетъчна пролиферация в гърдата и до поява болка. Въпреки че кофеинът има непряко действие върху сАМР, той може да увеличи нивото на катехоламините, които от своя страна повишават концентрацията на сАМР. Пациентите с болки в гърдите могат да имат повишена чувствителност към катехоламини, с повишени нива на бета-адренергични рецептори. Нивата на катехоламините могат да нарастнат от никотин, тирамин и стрес (емоционален или физически) (31).

- **Екстракт от иглика. (Primrose oil)**

Установено е, че той е богат източник на есенциални мастни киселини и по този начин с приемането му се коригират нарушенията в липидния метаболизъм, които се установяват при значителна част от жените с масталгия.

Има проувания за връзката между липидите и болките в гърдите. Първоначално се смятало, че повишеното телесно тегло води до увеличаване на нивото на естрогена и съответно болка. Това може да бъде обяснено с дисбаланс в съотношението между наситените и ненаситените мастни киселини. Много пациентки с данни за масталгия имат по-ниски плазмени нива на есенциалната мастна киселина - гама линоленова киселина (GLA). Това може да се дължи на инхибиране на конверсията на линолова киселина и GLA от увеличените нива на наситените мазнини. Този дефицит на есенциални мастни киселини може да повлияе на мембранните рецептори в гърдата, което води до увеличаване на чувствителност. (31)

В доза 3 пъти дневно по 1.0 г за 4-месечен период е отчетено обективно повлияване в 44 % от пациентките с циклична и в 27 % от тези с нециклична болка. Важно е да се отбележи и много добрата му поносимост (само в 1 % от случаите им гадене), за разлика от хормонотерапията, където се наблюдават различни странични действия в 25-45 % от жените (9, 15).

- **Agnus castus**

Според едно рандомизирано проучване на екстракт от *Vitis Agnus Castus* се установило, че жени, приемащи екстракта имат значителни подобрения при контролиране на симптомите при болки в гърдите по време на цикъл (20).

- **Витами (А, В6 и Е)**

Препоръчват се от повечето автори, но не винаги ползата от тях по отношение на масталгията е статистически достоверна. Независимо от това, заедно с Primrose oil това са най-често използваните средства като първа терапевтична линия.

- **Mastodynon (Bionrica Gmb H)**

Касае се за хомеопатично лекарствено средство, регистрирано и в България, което трябва да се приема най-малко в продължение на 3 месеца, в дозировка 2 x 30 капки дневно. Повлияване на симптоматиката в различна степен се отчита след шестата седмица. Препаратът се понася добре, като само в единични случаи е възможно да има прилошаване, позиви за повръщане или кожен сърбеж.

- **Диуретици**

Прилагат се при циклична пременструална болка (най-често Spironolacton по 100 mg дневно) във втората (лутеална) фаза на овулаторния цикъл (25, 35).

- **Нестероидни противовъзпалителни средства**

Използват се, както при болка свързана с някои органични заболявания, така и при масталгия, като при цикличната често се комбинират заедно с диуретици, а при нецикличната - с локални анестетици.

- **Хормонална терапия**

Както вече отбелязахме, това лечение е индицирано след неуспех от приложението на нехормонални средства. Като II-ра линия най-често се използват препаратите Danazol, Bromocriptin и някои прогестини, а като III-та линия се проучват антиестрогени, LHRH-агонисти и тиреоидни хормони.

В едно рандомизирано контролирано проучване е установено, че диклофенак гел като НСПВС превъзхожда плацебо при пременопаузални жени с циклична или нециклична масталгия (8).

#### 4.2.7.2. Хормонална терапия

Както вече отбелязахме, това лечение е индицирано след неуспех от приложението на нехормонални средства. Като втора линия най-често се използват препаратите Danazol, Bromocriptine и някои прогестини, а като трета линия се проучват антиестрогени, LHRH-агонисти и тиреоидни хормони.

- **Danazol**

Това е най-често използваният препарат за хормонотерапия в Западна Европа и САЩ и е единственият официално разрешен от Food and Drug Administration (FDA) за лечение на масталгия.

Представлява синтетичен дериват на тестостерона, който потиска хипофизарните гонадотропни LH и FSH. В доза 200-400 mg дневно в продължение на 4-6 месеца води до повлияване на субективните оплаквания в 70-80 % от случаите и намаляване в 81,4 % на мамографски отчитаната плътност на жлезния паренхим (6,34)

Според P.O'Brien (1999), приемането на 200 mg Danazol само в лутеалната фаза (14-28-ми ден) в 3 последователни месеца, невинаги е достатъчно за

лечение на пременструалния синдром, но е ефективно за копиране на цикличната масталгия. В тази дозировка страничните действия на препарата са най-малки. (24)

Установено е, че Danazol има по-добра ефективност в сравнение с Bromocriptine. (13)

Danazol е противопоказан при бременност, лактация и карцином на гърдата.

Страничните му ефекти се наблюдават при 30 % от пациентите и са резултат от прекъсване на терапията. (13)

Нежеланите лекарствени ефекти са свързани с някои андрогенни (акне, мазна кожа, задръжка на течности) и хипоестрогенни (аменорея, нервност, изпотяване) ефекти.

В България препаратът е регистриран като Danoval (KRKA Slovenia в сътрудничество със Sanofi) под формата на капсули от 100 и 200 мг, но поради високата му за нашите стандарти цена, липсват съобщения за натрупан клиничен опит с него.

• **Bromocriptin (Parlodel)**

Този специфичен пролактинов инхибитор се използва с добър ефект при циклична масталгия в дозировка 1,25-2,5 мг вечер преди лягане. Освен повлияване

на болката, Bromocriptine, редуцира в значителна степен и възловидните уплътнения в млечната жлеза. Има данни за възстановяване на симптоматиката съответно в 9% и 30% от случаите, на 3-ия и 12-ия месец след спирането на лечението (9).

При неуспех след терапия с Bromocriptine, N. Rea и кол. съобщават за повлияване на болката с последващо локално приложение на прогестини заедно със системни нестероидни противовоспалителни средства. {24}

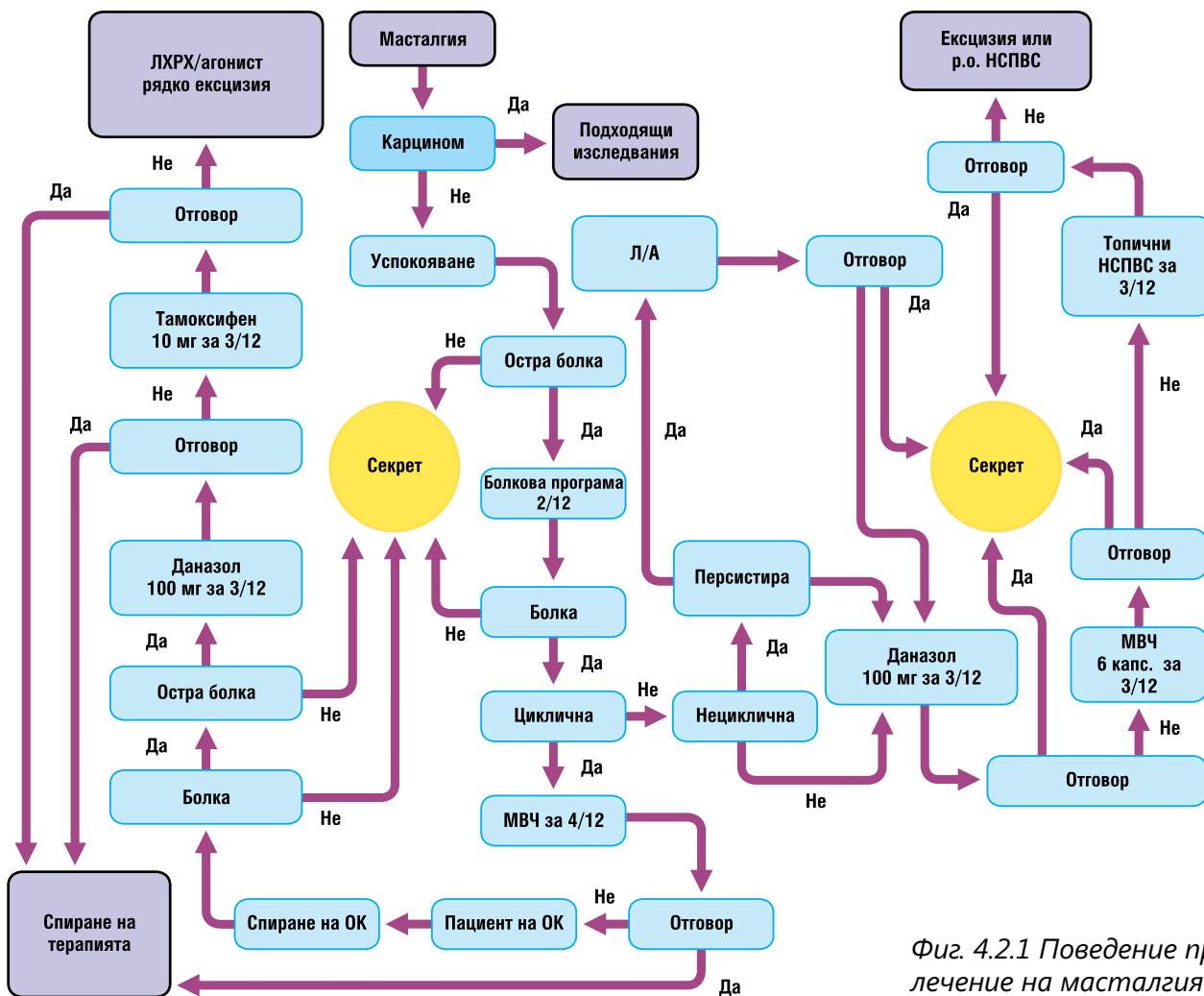
• **Прогестини**

Освен за перорално, от 16-ия до 25-ия ден на цикъла (Medroxyprogesterone 10 mg; Orgametril 5 mg и др.) има и форма за локално приложение (Progestogel), при които след леко масажиране на гърдата се абсорбира около 10% от дозата.

Резултатите от лечението с прогестини са противоречиви. Някои автори (11) отчитат добър ефект при циклична масталгия, докато според други (18) няма разлика между лекуваната хормонална група и контролната (плацебо). (9)

• **Tamoxifen (Nolvadex)**

Антиестрогените се препоръчват при силни, неполияващи се от други средства болки в млечните



Фиг. 4.2.1 Поведение при лечение на масталгия (20)

жлези, в дози от 10 мг един или два пъти дневно за кратък период от време (3 месеца) (15).

Нежеланите лекарствени реакции при доза 10 мг са повишаване на теглото, топли вълни, сухота на влагалището и менструални смущения.(13)

- **4-хидрокситамоксифен (4-ОНТ)**

Той е силен антиестрогенов метаболит на тамоксифен с по-добър афинитет към естрогеновите рецептори от тамоксифена. По последни данни от контролни проучвания формулата на перкутанния гел на 4-ОНТ (Afimoxifene) е установена, че превъзхожда плацебо при терапия на циклична масталгия в втора фаза на рандомизирани проучвания (13).

- **Goserelin (Zoladex)**

С този LHRH-агонист се съобщава се съобщава близо 100 % клиничен отговор при циклична и 70 % при нециклична масталгия. Поради високата му цена и големия процент (80 %) на случаи, при които се възобновяват оплакванията до 6 месеца след прекратяване на ежемесечните апликации, не е намерил широко приложение при лечението на болезнената гърда(9,15).

Възобновяването на симптоматиката в немалка част от пациентките на петия месец след спирането на лечението, прави уместно приложението на използваните препарати в режим два пъти годишно (2). (Фиг. 4.2.1)

### **4.3. Секреция от зърното**

Спонтанното изтичане на секрет от мамилата може да се дължи на някои заболявания на млечната жлеза, невроендокринен дисбаланс, прием на медикаменти и по-рядко на някои други причини.

След опипването на туморна формация в гърдата или появата на болка това е третият по честота симптом, който кара жените да търсят лекарска консултация.

Според някои статистики, секрецията от мамилата е била в 5 - 9 % от случаите причината, поради която е извършвана оперативна интервенция на жлезата (3, 9).

#### **4.3.1.Анатомия и физиология на дукталната система**

Прегледът на анатомията и физиологията на мамарната дуктална система е полезна за разбиране етиологията на секрецията от зърното. Женската гърда има приблизително около 15-20 радиално разположени дяла (lobi glandulae mammae), които се излъчват от зърното. Всеки дял има собствен млечен канал (ductus lactiferous), който се насочва към мамилата. Непосредствено преди навлизане в последната, каналът образува локално разшире-

ние, млечен синус (sinus lactiferous). Термоналната стеснена част на канала се разполага в самата мамила и се отваря в една млечна пора, самостоятелно или след сливането с друг канал.

Майчиното мляко се произвежда в терминалната дуктолобуларна единица (TDLU), която се изпуска в разклонена дуктална мрежа, водеща до проксималния канал. Проксималният канал се събира към ареолата и се изпуска в зърното. Млечните канали са покрити с активно делящи се епителни клетки. Отворите на зърното при на нелактиращи жени обикновено са блокирани от кератинов плугин, който предотвратява изтичане на нормалните дуктални секрети. По време на бременността, дуктална система пролиферира и секрециите се произвеждат в отговор на повишаването на естроген, прогестерон и пролактин (който се освобождава от предния дял на хипофизната жлеза). След раждането, кърменето се усилва от постоянно повишени нива на пролактин, и бързо спадане на нивата на естроген и прогестерон. Кърмачето причинява понататъшно освобождаване на пролактин чрез сукателния рефлекс, като по този начин се стимулира производството на мляко. Същите тези хормони могат да доведат до поява на физиологична секреция от зърното при нелактиращи жени (13).

#### **4.3.2.Честота**

Пациентите със секреция от зърното имат по-висок относителен риск за развитие на РМЖ, в сравнение асимптоматичното население. РМЖ е установен като причина за патологична секреция от зърното при 4-21 % от случаите, въпреки доброкачествената компонента на секрета като етиология (13).

#### **4.3.3.Видове секреция**

Кърменето при бозайниците изобщо, и при човека в частност е плод на еволюция в продължение на милиони години и е сложен процес, който зависи от взаимодействието на хормонални въздействия, инстинкти и рефлексии. Този процес започва с образуването на кърма в алвеоларните клетки (лактогенеза) и продължава с поддържане на млечната секреция (лактопоеза), като е доказана централната роля на хипофизата в регулацията на млечната секреция.

Освен нормално лактиращата гърда се различават още няколко вида секреция от зърното при нелактиращи жлези.

#### **а\ Физиологична секреция от зърното.**

Тя обикновено е двустранна и рядко е спонтанна, а се проявява след масаж или след създаване на отрицателно налягане с помпичка. Произхожда от няколко жлезни канала, като секретата има най-често серозен характер. Може да се причинява от често изследване на гърдите, сексуална стимулация,

овулация или стрес.

Цветът на секретата може да варира от млекообразен до жълтеникав, сив, кафяв или тъмнозелен в зависимост от компонентите и причината за възникване на физиологичната секреция. По-тъмно оцветените секрети са асоциирани с повишени серумни нива на естроген и холестерол. Причините за възникване на този вид секреция са показани на *табл. 4.3.1* (13)

*Табл. 4.3.1 Причини за поява на физиологична секреция от зърното (13)*

1. Хормонални
2. Бременност/Постлактационен период
3. Механична стимулация
4. Галакторея
5. Дуктална ектазия
6. Кръвенист секрет при бременност
7. Фистула на зърното (болест на Зуска)
8. Секреция от жлезата на Монтгомъри
9. Фиброкистична болест

## 6\ Галакторея

Терминът galactorrhea произлиза от гръцките думи „galaktos” - мляко и “rheo” - тека и с него се означава нефизиологичната лактация (при некърмеща жена). Млечният произход на белезникавия, често опалесциращ секрет от зърното се потвърждава чрез микроскопско откриване на множество липидни капчици в него. Галактореята често се описва с триадата: аменорея, олигоменорея и безплодие. R. Fromel и J. Chiari и кол. независимо един от друг описват синдрома на послеродовата аменорея с персистираща лактация. По-късно A. Forbes и кол., установяват, че пациентките със синдром на галакторея и аменорея имат ниско съдържание на

фоликулостимулиращ хормон (FSH) в урината, което насочва за връзка между изтичащата млекообразна течност от гърдата и хипофизна дисфункция (16).

### □ Физиология и патофизиология на пролактина

Това е основният хормон, който стимулира лактацията. Синтезира се в предния дял на хипофизата, като пролактин-секретиращите клетки представляват 10-25 % от нормалната хипофиза и се увеличават до 70 % по време на бременност.

При галакторея се установява хиперпролактинемия в над 90 % от случаите. Освен някои физиологични предпоставки (бременност; т.нар. пролактинов рефлекс при сукане; коитус), стимулиращи секрецията на пролактина важна регулаторна роля има хипоталамуса и по-специално отделения от него допамин, който инхибира синтезата и освобождаването му. Естрогените и тиреотропния релизинг хормон (TRH) повишават нивото на пролактина (12).

Най-важните причини, които могат да предизвикат хиперпролактинемия и съответно галакторея са представени на *табл. 4.3.2*

В сравнително малкото случаи на млекообразна секреция от зърното при липса на хиперпролактинемия (под 75-100 ng/ml) и без смущения в менструалния цикъл е прието да се говори за идиопатична галакторея. Тя се обяснява с повишена чувствителност на жлезата към нормалните серумни нива на пролактин.

### □ Лечение на галактореята

Когато галактореята се дължи само на повишени нива на пролактин, без наличие на хипофизарен тумор и при редовен менструален цикъл, някои автори препоръчват само периодично наблюдение, без активна лекарствена терапия или лечение с Bromocriptin. Това е полусинтетичен препарат от групата на ергоалкалоидите и има изразена допаминергична активност. Препоръчаната дозирова-

*Табл. 4.3.2 Фактори, обуславящи повишена секреция на пролактин*

Патологични процеси	Фармакологични агенти
1. Заболявания на хипоталамуса, водещи до намаляване на допамина: краниофарингиом, глиом, саркоидоза, туберкулоза	1. Естрогенна терапия: орални контрацептиви, хормонозаместващо лечение
2. Хипоза: пролактином	2. Лекарствени средства, водещи до намаляване на допамин: фенотиазини, метоклопрамид, резерпин, опиати
3. Хипотиреоидизъм (повишаване на TRH)	3. Стимулатори на серотонинергичната система: амфетамини
4. Бъбречна недостатъчност: намален пролактинов клирънс	
5. Ектопична продукция на пролактин: белодробен карцином, хипернефром	

ка е 1,5-2,5 мг дневно. Поради някои странични действия на този специфичен инхибитор на пролактиновата секреция (гадене, световъртеж и хипотензия) е желателно драже да се приема вечер преди сън (9,16).

При съчетаване на галакторея с хиперпролактинемия и аменорея, медикаментозното лечение е задължително, поради високият риск от развитие на остеопороза в тези случаи.

Лечението на хипофизарните тумори трябва да бъде прилагано своевременно, преди да са настъпили необратими хормонално-метаболитни нарушения и разстройства в зрението. Прилагат се следните методи: високоенергийна лъчетерапия или стереотаксично имплантиране на радиоизотопи в областта на sella turcica; хипофизектомия; терапия с Bromocriptin.

#### **в) Дуктална ектазия**

Дукталната ектазия е една от най-честите причини за изтичане на секрет от зърното, особено при жени в постменопаузалния период. Секрециите могат да бъдат зеленикави, серозни, кръвенисти и водят началото си от няколко канала (10).

#### **г) Фистула на зърното (Болест на Zuska)**

Някои инфекции на гърдата могат да се представят с гноини или зловонни материали, изтичащи от зърното. Тези заболявания са лекувани както други инфекции на гърдата. Наблюдават се големи абсцесни кухини, които трябва да бъдат дренирани. Пример за това е връзката между целулитата и изтичането на секрет от зърното. Като първоначална терапия се прилага антибиотично лечение. Секретът сам по себе си може да бъде полезен източник за микробиологично изследване. Фистулата на зърното е процес на хроничен периареоларен абсцес с образуване на кухина и често резултира в интермитентен секрет от зърното или инфекция. Ек்சизия на цялата дуктална система на засегнатата страна често се свързва с най-малко рецидиви. Този проблем се наблюдава при повечето пушачи (10).

#### **д) Кръвенист секрет при бременни**

Макар и рядко може да се наблюдава изтичане на секрет от зърното с наличие на кръв при бременни. Това явление може да се срещне в трети триместър на бременността или в послеродовия период. Секретът често е едностранен и изтича от няколко канала. Изтичането на кръв от зърното често се асоциира с увеличени по обем гърди.

Много от регистрираните случаи показват спиране на кръвенето от третия месец след раждането. Цитологичното изследване на секрета от зърното по време на бременност и в послеродовия период често разкрива аномално появяващи се клетки, които са резултат на промени в нормалния епител по време на лактация. Тези клетки могат да бъдат погрешно

интерпретирани като произхождащи от рак и следователно цитологичното изследване на секрета трябва да се тълкува с погрешно внимание (10).

#### **е) Гинекомастия и секрет от зърното**

Секретът от зърното при мъжете се третира по същия начин както и при жените. Пубертетът при юношите, а също така и лекарствата и различните заболявания, които предизвикват гинекомастия при мъжете, може да доведе до изтичане на секрет от зърното. Изследването трябва да включва маммография в допълнение с внимателно снета анамнеза и физикален статус. Всяка суспектна находка или маммографска аномалия следва да бъде биопсирана. В проучване на Leis на 6200 пациенти, 5 от 24 (20,8%) мъже, диагностицирани с рак са имали секрет от зърното като симптом. Диагностиката е задължителна за пациенти от мъжки пол с патологична секреция, особено когато са свързани с опипваща се формация, поради повишен риск от рак, тъй като намалява преживяемостта на пациентите от мъжки пол с инвазивен рак на гърдата (10).

#### **ж) Патологична секреция от зърното.**

Касае се за едностранно, по-често спонтанно, с интермитентен характер изтичане на течност, водеща началото си най-често от един канал. Типът на секретата е кръв, серозно-кръвенист, серозен или зеленикаво-сивкав. Когато причината е карцином на гърдата обикновено се касае за кръв или серозно-кръвениста течност. (Фиг.4.3.1)

*Фиг. 4.3.1. Патологична секреция от зърното*



При поява на секреция от мамилата основният въпрос, който стои пред клинициста е дали касае за физиологично или патологично състояние. При суспекция за патологичен процес най-важната задача е изключването на карцином на гърдата.

Ексфолиативната цитология, при която се изследва секрет от мамилата и дуктографията (инжектиране

Табл. 4.3.3 Характеристика на физиологична и патологична секреция (10)

Характеристика	Физиологична секреция	Патологична секреция
Локализация	Двустранна	Едностранна
Канали	Множество	Един
Спонтанност	Експресирана	Спонтанна
Цвят	Многоцветна, млекообразна, сива, зелена, кафява, жълта	Кръвениста, серозна
Консистенция	Гъста	Водниста

Табл. 4.3.4 Диференциална диагноза между най-честите заболявания на млечната жлеза, които могат да се проявят с патологична секреция от зърното (9,16)

Заболяване	Локализация	Брой засегнати канали	Вид на секрет	Поведение
Папилом	Често едностранно	Един	Кръвенистосерозен	Ексцизия
Дуктална ектазия	Често друстранно	Няколко	Жълтозеленикав или кафяв	Наблюдение или ексцизия
Карцином	Едностранно	Един	Кръвенист или серозен	Органосъхраняваща операция или мастектомия

на контрастно вещество в секретиращите канали) са двата най-често използвани неоперативни методи за поставяне на диагнозата (5, 29).

През последните години активно се проучват възможностите на мамарната дуктоскопия и дукталния лаваж за оценка на патологичната секреция от зърното (виж Глава V), Табл. 4.3.3

Според анатомичната си локализация, заболяванията, които могат да предизвикат този симптом се разделят на две големи групи:

#### □ От зърното и ареолата

Аденом на мамилата; екзема; болест на Paget; инверзия на зърното, придружена с мацерация

#### □ От жлезните канали

Дуктален папилом, дуктална ектазия, карцином (in situ или инавазивен); фиброкистична болест.

Изброените патологични процеси от втората група са по-чести и имат по-голямо клинично значение, в сравнение със заболяванията на зърното и ареолата.

Някои характерни особености на процесите, произхождащи от жлезните канали са предствени на табл.4.3.4

Независимо, че в повечето случаи секрецията от зърното не се причинява от РМЖ (само в 10-15 % от карцином), наличието на спонтанно изтичане на кръвенист или серозен секрет, едностранно, от един канал, особено при палпираща се туморна формация, изисква внимателно уточняване: цито-

логично изследване на секрет, дуктография и евентуална диагностична ексцизия след предоперативно визуализиране на засегнатия канал с Patent blue или друг оцветител.

#### □ Папилом

Голям процент от патологичната секреция на зърното се дължи на папилом или папиломатоза. Папиломите са най-често централно разположени субареоларно. Солитарните папиломи произлизат от по-големи канали в сравнение с по-малките, често множествени папиломи, които са по-периферно локализиращи и произлизат от TDLU. Периферните папиломи са двустранни и имат по-висока честота за рецидив от ексцизия от солитарните централно разположени.

В миналото е имало много противоречия дали папиломите са преканцероза. Постепенно се приема, че централните солитарни папиломи имат малък малигнен потенциал и трябва да бъдат напълно отстранени, за да се избегне рецидив. За разлика от това, папиломи, възникващи от малки, по-периферни канали, могат да бъдат асоциирани с карцином. Ohuchi изследвал биопсии на пациенти с патологичен секрет от зърното и установил, че карциномът се свързва с 37,5 % от периферните папиломи, но не и с централните. Нои и кол. показали, че 70 % от злокачествените заболявания на дукталната система са били разположени над 2 см от зърното (10).

Пациентите със секрет от зърното, които са установени, че имат периферни лезии на дуктография,

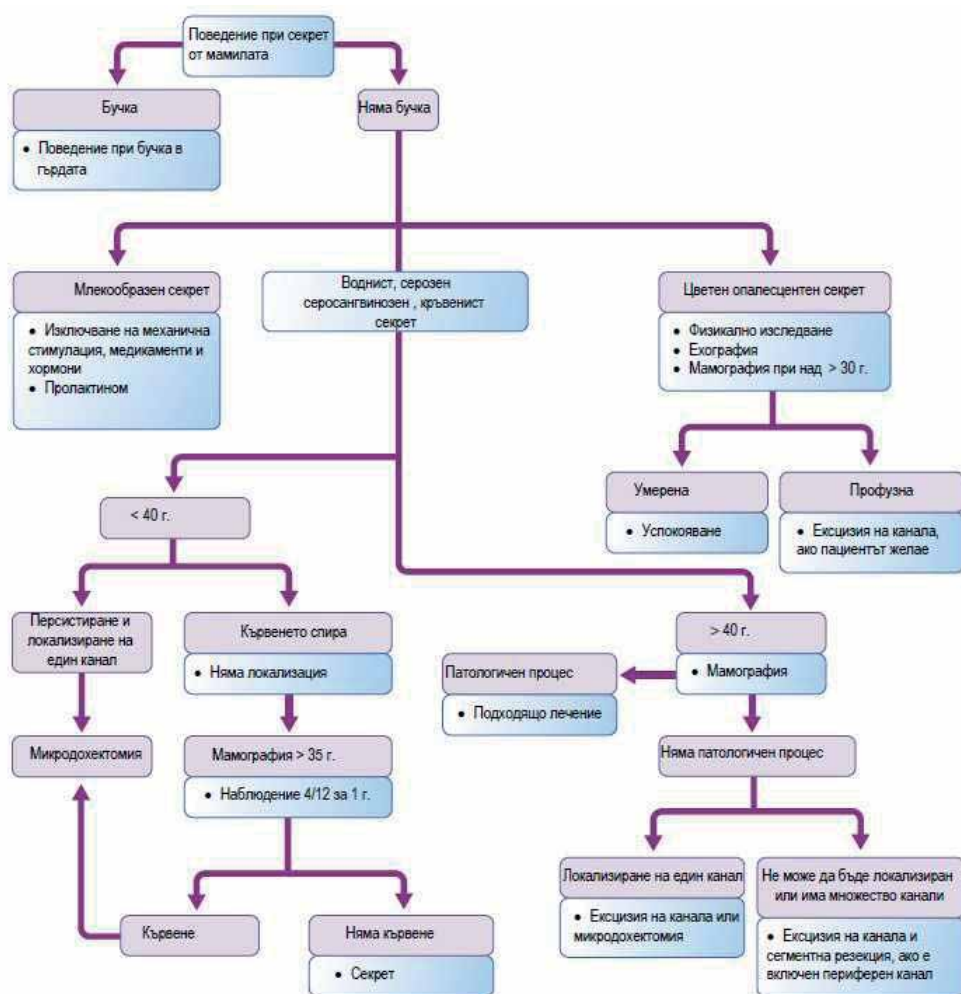


трябва да бъдат внимателно диагностицирани и след това насочени към хирург за биопсия. Тези пациенти също трябва да са внимателно проследявани, тъй като рискът от повторна поява или развитие на рак е по-висока от тази за централни лезии (10).

#### 4.3.4 Диагностика на секрет от зърното

Много диагностични тестове са на разположение за оценка на пациенти със секрет от зърното. Преди да се изпълват повечето от тях, на първо място трябва за поставяне на диагнозата трябва да са получени данни от медицинската история на заболяването, включително възраст на пациента, гинекологична и сексуална анамнеза, употреба на лекарства и хормони. Характеристиката и етиологията на секрета от зърното трябва да бъдат добре документирани - разположение, брой канали включени, цвят, консистентност. Физикалният статус трябва да включва изследване на млечните жлези, оценка за опипваща се находка, лимфаденопатия, промени по кожата. Информацията получена от внимателна анамнеза и физикален статус често води до правилно поставяне на диагнозата и ограничаване използването на инструменталните методи за диагностика.

#### 4.3.5. Поведение при секрет от зърното (фиг. 4.3.2)



#### 4.4 Кожни промени в областта на зърното и ареолата

Тези изменения са сравнително редки и най-често се свързват с болестта на Paget. Тя започва едностранно, като малка крустозна плака на мамилата с еритемен или яркочервен цвят, с добре ограничени заоблени и леко надигнати ръбове. Повърхността ѝ може да бъде покрита със сквами или малки сивкави крусти, под които има ерозии. Описаната лезия нараства периферно, като може да се разпростира по ареолата и съседната кожа и най-често предшества появата на палпируем тумор в гърдата (1, 14).

Диференциалната диагноза на болестта на Paget включва:

##### а\ Екзема на гърдата

Тя най-често е двустранна, лезиите не са рязко ограничени и нямат надигнат ръб. Протичането им е флукуиращо, с бързо подобряване след приложение на локални кортикостероиди (21).

##### б\ Болест на Bowen

Представява потенциално малигнена, добре ограничена, персистираща плоска червеникава плака, с десквамация и/или крусти, дължаща се на интраепидермален карцином. Това е рядко заболяване, което може да се среща навсякъде по тялото.

в\ Базалноклетъчен карцином, и по-специално неговата повърхностна (пейджетоидна) форма. Касае се за червеникаво-кафеникава, рязко ограничена плака с неправилна форма. Често по периферията ѝ се открива слабо надигнат ръб, а в центъра - гладък атрофичен цикатрикс (1).

Болестта на Bowen и базалноклетъчният карцином се разграничават без проблеми от болестта на Paget при хистологично изследване след биопсия.

##### г) Верукозна мамила

Зърното и ареолата могат да бъдат засегнати от верукозна промяна. Това е доброкачествено състояние, при което мамилата се проявява с хиперкератоидно удебеляване с тъмна пигментация. Наблюдава се при млади момичета преди пубертета, но може да се представя и с невоидна форма при млади момичета след пубертета. Подобно на-

рушение може да се наблюдава и при мъже, които провеждат терапия с естроген за лечение на рак на простатата (21).

#### Д) Коричка на зърното

Този симптом се представя с изсъхнали секрети, които се обрават най-често при ретракция на зърното.

В някои случаи той може да прикрива скрита лезия на зърното като болест на Paget, екзема на зърно-

то или ерозивна аденоматоза (21).

Във връзка с диференциалната диагноза на кожните промени на млечната жлеза е уместно да напомним известния афоризъм на П. Попхристов, че *"... що се касае до мамиларните или перимамиларните лезии, до 20-годишна възраст болната вероятно има краста, от 20 до 40 години - екзема, а след 40 години - най-вероятно се касае за карцином на гърдата"*.

---

#### Книгопис:

1. Ботев, И. Епидермални тумори. В: Дерматология. Н.Б. Зладков (ред.), Арсо, София, 1997, 433-445
2. Делийски, Т., Г. Байчев, Г. Горчев и кол. Лечение на циклична масталгия - сравнително проучване между препаратите Bromocriptin и Geritamine. Акушерство и гинекология
3. Киров, Ст. Рак на млечната жлеза. Мед. и Физк., София, 1982, 223 с.
4. Ader, D.N. and M.W. Browne. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in United states clinic-based sample. Am. J. Obstet. Gynecol., 177, 1997, 1, 126-132
5. Ambrogetti, D., D. Berni, S. Catarzi et al. The role of ductal galactophy in the differential diagnosis of breast carcinoma. Radiol Med. Torino, 91, 1996, 3, 198-201
6. Be Lien, R.M. Mastodinia. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 21, 1994, 3, 461-477
7. Bleicher RJ. Management of the Palpable Breast Mass. In: Diseases of the Breast, 4th edition, Harris HR., Lippman ME., Morrow M. et al. (Eds.). Lippincott Williams and Wilkins 2010
8. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z et al. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mastalgia treatment. J Am Coll Surg. 2003, 196:525-30
9. De Vane, G.W. Breast disfunction: galactorrhea and mastalgia. In: Breast disease. R.E. Blackwell, J. C. Grotting (eds.), Blackwell Science, Cambridge, 1996, 19-76
10. Dietz, JR. Nipple Discharge. In: Jatoi, I., and Kaufmann, M., editors. Management of Breast Diseases. 1st edition.. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
11. Eulms, D.M. and C. Uyehara. Influence of parenteral progestones on the prevalence and severity of mastalgia in premenopausal women. J. Am. Coll. Surg., 184, 1997, 6, 596-604
12. Frohman, L.A. Diseases of the anterior pituitary. In: Endocrinology and metabolism. 3rd ed. P. Felig, J.D. Baxter, L.A. Frohman (eds.), Mc Graw-Hill Inc., USA, 289-385
13. Goyal, A., Mansel, RE. Mastalgia. In: Jatoi, I., and Kaufmann, M., editors. Management of Breast Diseases. 1st edition.. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
14. Harris, J., M. Morrow, L. Norton. Malignant tumors of the breast. In: Cancer: Principles & Practice of oncology, 5th ed., V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds.), Lippincott Raven Publ., Philadelphia, 1997, 1557-1606
15. Holland, P.A. and C.A. Gateley. Drug therapy of mastalgia. Drugs, 48, 1994, 5, 709-716
16. Kaplan, C.R. and R.S. Schenken. Endocrinology of the breast. In: The female breast and its disorders. G.W. Mitchell, L.W. Bassett (eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, 22-44
17. LaraTorre, EM., Murchison, A, Weiss, P. Mastalgia. In: Domino, F.J., Baldor, RA., Golding, J et al., editors. 5 Minute Clinical Consult. 19th edition. Lippincott Williams & Wilkins, and Wolters Kluwer business, 2011
18. Maddox, P.R., B.J. Harrison, J.M. Horobin et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. Ann. R. Coll. Surg. Eng., 72, 1990, 71-76
19. Mansel, RE., Webster, DJT., Sweetland, HM. Chapter 8. Breast Pain and Nodularity. In: Benign Disorders and Diseases of the Breast. 3rd edition. Elsevier Limited 2009
20. Mansel, RE., Webster, DJT., Sweetland, HM. Chapter 10. Breast Pain and Nodularity. In: Benign Disorders and Diseases of the Breast. 3rd edition. Elsevier Limited 2009
21. Mansel, RE., Webster, DJT., Sweetland, HM. Chapter 12. Disorders of the nipple and areola. In: Benign Disorders and Diseases of the Breast. 3rd edition. Elsevier Limited 2009
22. Mansel, RE., Webster, DJT., Sweetland, HM. Chapter 5. The approach to diagnosis and assessment of breast lumps. In: Benign Disorders and Diseases of the Breast. 3rd edition. Elsevier Limited 2009.
23. Morrow, M. Chapter 4. Physical Examination of the Breast. In: Diseases of the Breast, 4th edition, Harris HR., Lippman ME., Morrow M. et al. (Eds.). Lippincott Williams and Wilkins 2010
24. O'Brien, P.M.S. and I.E.H. Abukhalil. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase only danazol. Am. J. Obstet. Gynecol., 180, 1999, 1, 18-23
25. O'Grady, L., K. Lindfors, L. Howell et al. The palpable breast mass. In: A Practical approach to breast cancer. L. O'Grady, K. Lindfors, L. Howell, M. Rippon (eds.), Little, Brown and comp., USA, 1995, 107-118
26. O'Grady. The painful breast. In: A Practical approach to breast cancer. L. O'Grady, K. Lindfors, L. Howell, M. Rippon (eds.), Little, Brown and comp., USA, 1995, 119-130
27. Preece, P., M. Baum, R. Mansel et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. Brit. Med. J., 284, 1982, 1229-1302
28. Rea, N., F. Bove, A. Gentile et al. Prolactin response to thiotropin - releasing hormone as a guideline for cyclical mastalgia treatment. Minerva Med., 88, 1997, 11, 479-487
29. Rongione, A.J., B.D. Evans, K.M. Kling et al. Ductography is a useful technique in evaluation of abnormal nipple discharge. Am. Surg., 62, 1996, 10, 785-788
30. Sabel, MS. Chapter 3. The Breast Mass, Breast Biopsies and Breast Lesions of the Breast. In: Essentials of Breast Surgery. 1st edition, Mosby, 2009
31. Sabel, MS. Chapter 4. Breast Pain and Fibrocystic Disease. In: Essentials of Breast Surgery. 1st edition, Mosby, 2009
32. Sharma, A.K., S.K. Mishra, M. Salila et al. Cyclical mastalgia - is it a manifestation of aberration in lipid metabolism? Indian. J. Physiol. Pharmacol., 38, 1994, 4, 267-271
33. Van Kaick, G. and D. Von Fournier. Diagnosis of breast cancer - current radiological procedures. In: Current cancer research in DKFZ. Darmstadt, Steinkopff, 1998, 92-98
34. Von Fallois, J., B.U. Etterly, E.M. Schindler et al. Danazol for treatment of fibrocystic mastopathy. Zentralbl. Gynakol., 117, 1995, 9, 457-465
35. Wang, M. Treatment of premenstrual syndrome with spironolactone. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 74, 1996, 10, 803-808
36. Wetzig, N.R. Mastalgia: a 3 years Australian study. Aust. N.Z. J. Surg., 64, 1994, 5, 329-331.