

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. Особености 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

VI

ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Доброкачествените заболявания на гърдата привличат вниманието поради:

- високата си честота и голямата хетерогенност
- влиянието, което оказват върху качеството на живот на жените
- рискът, който съществува при някои хистологичните типове за последващо развитие на РМЖ

Тяхното проучване, обаче е затруднено, защото клиничното и хистопатологичното разделяне между физиологичните и патологичните промени в млечните жлези невинаги е възможно. Етиологията на тези състояния не е напълно известна, но са познати редица фактори (генетични, хормонални, дитетични и др.), които имат отношение към развитие-

то им. Изучаването им подобрява разбирането на етиопатогенезата на бенигнените процеси на гърдите и подпомага предприемането на превантивни стратегии, целящи в крайна сметка намаляване на риска от последващо развитие на карцином.

▣ Видове доброкачествени заболявания на млечните жлези

На L. Hughes et al. (1987) принадлежи концепцията за отклоненията в нормалното развитие и инволюция (ANDI - Aberration of normal development and involution), която класифицира целия спектър на бенигнените заболявания на гърдата по патогенетичен принцип. По време на всеки период от развитието на жлезата настъпват промени, които се асоциират с възможни отклонения в развитието (табл. 6.1.1)

Табл. 6.1.1. Отклонения в нормалното развитие и инволюция на млечната жлеза (44).

Репродуктивен период	Нормални процеси	Доброкачествени нарушения	Доброкачествени заболявания	
Развитие (15-25 г.)	Развитие на каналите	Инверзия на зърното Обструкция на канал	Дуктална фистула	
	Развитие на лобулите	Фиброаденом	Гигантски фиброаденом	
	Развитие на стромата	Ювенилна хипертрофия		
Циклични Промени (25-40 г.)	Хормонална активност	Масталгия Възлообразуване		
	Епителна активност	Доброкачествен папилом		
Бременност и лактация (25-40 г.)	Епителна хиперплазия	Кръвенист секрет от зърното		
	Лактация	Галактоцеле и абнормална лактация		
Обратно развитие (35-50 г.)	Лобуларна инволюция	Кисти и склерозираща аденоза		
	Дуктална инволюция	Ретракция на зърното	Перидуктален мастит	
	Фиброза	Дуктектазия		
	Дилатация			
	Инволутивна епителна хиперплазия		Обикновена хиперплазия	Лобуларна хиперплазия с атипия
			Микропапиломатоза	Дуктална хиперплазия с атипия

Широко приложение в клиничната практика на мира и класификацията на L. O'Grady (1995), която ги разделя според локализацията на процеса (цит. по 1):

а заболявания на цялата млечна жлеза: травма (хематом; мастна некроза); инфекции

б на млечните канали: галакторея; галактоцеле; ектазия на мамарните канали; папилом

в на терминалната дуктуло-лобуларна единица (TDLU): фиброкистични заболявания; фиброаденом.

От онкологична гледна точка интерес представлява третата група, защото именно TDLU е мястото, откъдето води началото си карциномът на гърдата (6).

6.1. Аномалии в развитието и растежа на млечната жлеза

Според своя произход, аномалиите в развитието на гърдата се разделят на две основни групи: вродени заболявания и абнормалитети, причинени от невроендокринни фактори.

6.1.1. Вродени заболявания

Независимо, че честотата на конгениталната патология като цяло се увеличава през последните десетилетия, малформациите на гърдите имат сравнително малко клинично значение, поради своята рядкост. Познати са следните заболявания:

Amastia

Пълната липса на млечна жлеза и мамила е израз на конгенитална ектодермална дисплазия и е една от най-редките аномалии. Сравнително по-често се наблюдават малки рудиментарни гърди. Амастията може да бъде едностранна или двустранна и да се съчетава с други вродени абнормалитети на тялото (17).

Още от древността са описани различни доказателства, даващи данни за наличие на амастия. Първото регистрирано съобщение относно липсата на мамила е било записано в „Соломоновата песен на песните“ в Библията, което гласи „Ние имаме малка сестра, която няма гърда. Какво трябва да направим за сестра си в деня, когато дойдат сватовници за нея?“. Друг интересен пример може да се даде чрез амазонската нация, която е била съставена от жени, които премахвали една от гърдите си, за да получат конкурентно предимство в борбата с лък.

През 1939 г. Frogier първи съобщил за случай на амастия. Амастията е изолирана находка и най-често е част от синдрома на Поланд. Trier направил преглед в литературата през 1965 г. и описал три заключения на фона на 43 пациенти:

- двустранна амастия с вродени ектодермални ефекти
- едностранна амастия с променливо-свързани аномалии
- двустранна амастия с променливо-свързани аномалии

Съпътстващите малформации включват цепка на небцето, хипертелоризъм (увеличено разстояние между орбитите), аномалии на гърдните мускули, деформации на горния крайник и абнормалитети на пикочо-половия тракт. Микроскопското изследване при това състояние е практически безпредметно. Би потвърдило липсата на мамарен паренхим .

Синдроми с наличие на амастия са: ектодермална дисплазия - автозомно-доминантно наследствено заболяване; синдром на Майер-Рокитански-Куштер-Хаузер с вагинална агенезия на матката.

Хирургичната корекция на амастията трябва да се извърши след пубертета. Размерът и формата на млечните жлези, както разположението и диаметъра на комплекса ареола-зърно, може да се коригира с подобни параметри на здрава млечна жлеза и особеностите на тялото при достигането на тази възраст.

Козметичните резултати след операцията в повечето случаи са добри, но с течение на времето, поради инволутивните промени, които настъпват при възрастни, най-вече с развитие на птоза на другата гърда, може да се наложи повторна хирургична корекция, която често засяга и двете гърди. Ареолата може да бъде образувана от здрава тъкан или чрез помощта на кожен трансплантант, който дава добър визуален ефект (15).

Aplasia

Това състояние се отличава с наличието на мамила и много слабо развита до липсваща млечна жлеза.

Athelia

Означава липса на зърно и е сравнително рядко срещано нарушение на нормалното развитие. Открива се при различни синдроми, включващи съвкупност от ектодермални дисплазии. Ателията е част от синдрома на Al Awadi/ Raas Rotschild, летален автозомно-рецесивен лицево-скелетен-генитален синдром. В литературата има данни за пациент с атрезия на хоаните и индуцирана ателията, предизвикана от терапия с метимазол при лечение на хипертиреозидизъм по време на бременност (15).

Amasia

Характеризира се с липса на млечна жлеза и наличие на мамило-ареоларен комплекс. Обикновено е резултат от травматична увреда по време на детството, от радиация или вследствие от хирургични или термални интервенции (4).

□ Polythelia и polymastia

Тези дефекти се характеризират с увеличен брой мамили ("poly"-много, "theles" - зърно) или увеличен брой жлези. Могат да се предават по наследство. (Фиг.6.1.1)



Фиг. 6.1.1 Polythelia

Честотата им е 10 % от засегнатата популация и между 0,22 до 6 % от общата популация (15).

Необходимо е да се отбележи, че описаните хиперпластични промени се развиват в зоната на т.нар. ембрионална млечна бразда, която започва от аксилата и достига големите лабии.

Повечето от допълнителните (акцесорни) гърди съдържат само ареола и мамила. Тези, които имат жлезен паренхим могат да бъдат обект на всички заболявания, характерни за нормалната гърда. Макроскопски представлява надигнат, пигментиран издатък на кожата (8). Клиничното значение на полителията е свързано с предполагаемата и не напълно изяснена връзка на полителията с други нарушения в развитието на някои органи и предиспозицията към развитието на злокачествени тумори като бъбречно-клетъчен карцином, уротелен карцином, простатен карцином и др (7).

По своето устройство и хистологични характеристики, полимастията и аберантната млечна жлеза са сходни с нормалния мамарен паренхим, като епитела им търпи циклични и възрастови промени. Хистологична находка при полимастия е представени на *фиг. 6.1.2*

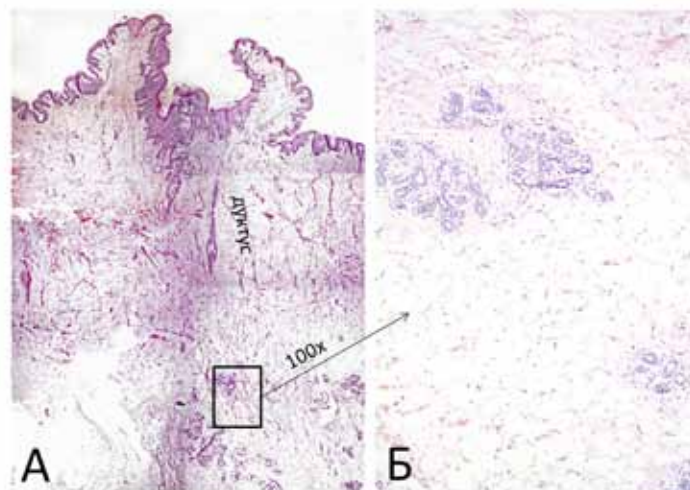
В случаите с аберантна гърда и полимастия е възможно възникването на злокачествени и доброкачествени тумори, които не се отличават от тези в гърдата.

Хистологично, допълнителните мамили не се отличават от нормалните. Характеризират се с наличие на гладка мускулатура, пило-себацейни единици, задебеляване на епидермиса и дори наличие на лактиферни канали (8).

При липса на ареола и мамила, а наличие само на

жлезна тъкан, се говори за аберантна гърда. Те са често обект на погрешна диагноза, като липомили други доброкачествени тумори. Тяхната мамарна природа проличава най-отчетливо в периода на бременност и лактация, когато размерите им се увеличават (1).

Резекцията трябва да се извърши преди пубертета, поради развитие на жлезна пролиферация, с елипсовиден разрез. Диагнозата полимастия се потвърждава чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (15).



Фиг. 6.1.2 **А)** Допълнителна гърда. Върху кожата се вижда абортивно оформена мамила, в която се отваря мамарен дуктус. В подкожието се откриват дукто лобуларни единици(ХЕ, колаж от 8 зрителни полета при увеличение 40x); **Б)** Лобули с обичайна хистологична структура, разположени в подкожието ХЕ; 100x

□ Синдром на Poland

Синдромът на Поланд или още наричан в литературата като ребрено - мускулен дефект представлява сложен генетично-обусловен комплекс от вродени аномалии. Той се състои от липса на m. pectoralis major et minor, частично или пълно срастване на пръстите (синдактилия), или тяхното скъсяване (брахидактилия), липса на мамила (ателия) или на млечна жлеза (амастия), деформация или отсъствие на няколко ребра, намаляване на дебелината на подкожната мастна тъкан и липса на окосмяване в подмишничната област. Наблюдава се при 1:30000 раждания (3). Засягат се както жени, така и мъже и е установена наследствена връзка.

Отделните компоненти на синдрома са описани за пръв път от Lallemand (1826) и Froriep (1839), обаче той бил посветен на името на Alfred Poland, английски студент по медицина, който за пръв път описал тази деформация през 1841г. Пълната ха-

рактеристика на ребрено-мускулния дефект е публикувана от Thompson през 1895 година (2).

Данните за етиопатогенезата на синдрома са недостатъчни и носят хипотетичен характер.

Лечението е хирургично. Методите за корекция на синдрома не са много и са свързани с алопластични техники за закриване на ребрения дефект и възстановяване на млечната жлеза. Тези методи нерядко са травматични и невинаги водят до дълготрайни резултати.

Благодарение на развитието на медицинските полимери се предлагат нови методи за корекция на сложните дефекти, основавайки се на разработване на различни ендопротези на фрагменти от млечната жлеза и гърдната стена. (виж Класификация "РМКЖ")

Показания за костно-пластични операции при синдром на Поланд

- дефекти в ребрата, водещи до остслабване на защитната функция на гърдната клетка
- деформация на гърдната клетка II - III степен

Показания за козметични операции при синдром на Поланд с използване на ендопротези

- дефекти в 1 или 2 ребра
- деформация на гърдната клетка I степен с отсъствие на функционално разстройство в кардио-респираторната система
- деформация на гърдната клетка II степен при отказ на болната от радикална костно-пластична операция и отсъствие на значителни функционални отклонения в сърцето и белия дроб
- различни варианти на аплазия на големия гръден мускул

- различни форми на недоразвити млечни жлези
- асиметрия в контура на гърдната клетка

Противопоказания за извършване на оперативни вмешателства

- наличие на общи тежки соматични заболявания като захарен диабет, левкоза и други

Операциите, извършени при синдром на Поланд са:

- Контурна пластика на m.pectoralis major
- Имплантиране на ребрени ендопротези
- Различни варианти на мамопластика
- Формиране на КАЗ (комплекс ареола-зърно)
- Вмешателства в контралатералната млечна жлеза

Практически препоръки за диагностика и лечение на синдром на Поланд

- Внедряване в практиката на разработена класификация по системата „РМКЖ“, която способства за систематизиране на пороците и степента им на изразеност, което позволява правилно определяне на обема и вида на предстоящата операция
- Реконструктивните вмешателства в гърдите трябва да се извършват при достигане на полова възраст
- С цел профилактика от усложнения всяка ендопротеза трябва да се дренира с вакуум-аспиратор (2).

Тубуларна или туберозна гърда

Туберозната млечна жлеза е термин, който за първи път е описан от Rees и Aston през 1976 г. Това е рядка едностранна или двустранна малформация

<p>Р⁰ - без изменения в ребрата</p> <p>Р¹ - хипоплазия на ребрата</p> <p>Р² - деформация на ребрата</p> <p>Р³ - дефектни ребра</p>	<p>М¹ - хипоплазия на голям гръден мускул</p> <p>М² - отсъствие на фрагменти от мускула</p> <p>М³ - пълно отсъствие на мускула</p>
<p>К⁰ - кожа и подкожие не са изменени</p> <p>К¹ - кожата не е променена, а подкожието е увеличено</p> <p>К² - хипоплазия на кожата, а подкожието е недоразвито</p> <p>К³ - кожата е рязко изтънена, ригидна, фиксирана към подлежащите тъкани при пълно отсъствие на подкожна мастна тъкан</p>	<p>Ж⁰ - нормална млечна жлеза</p> <p>Ж¹ - хипоплазия на млечната жлеза</p> <p>Ж² - аплазия на млечната жлеза</p> <p>Ж³ - амастия</p>

За систематизиране на пороците на гърдната стена, оценката на степента им на изразеност и избора на оптимален метод за хирургична корекция се прилага системата „РМКЖ“, където:

Р - пороци на ребрата; **М** - голям гръден мускул; **Ж** - млечна жлеза; **К** - кожа и подкожие.
Класифицирането се определя по стадий от 0 до 3.

на гърдата, проявяваща се по време на пубертета. Причините за нейното развитие са неясни. Млечната жлеза е разположена между трето и пето ребрени пространства и се проявява като птоза. Туберозната деформация се характеризира с малка по обем гърда, с цилиндрична или конична форма, относително намалена основа по вертикалната или хоризонталната оси, пристегнат пръстен, който херниира комплекса ареола-зърно, ареоларна хипертрофия и хипоплазия на долни мамарни квадранти. Туберозната гърда наподобява синдрома на Spooru.

Въз основа на класификацията на von Heimbarg и кол. през 1996 г., туберозната деформация се категоризира като:

- тип 1 - хипоплазия на долен медиален квадрант
- тип 2 - хипоплазия на долни медиални и латерални квадранти с достатъчно кожа в субареоларната област
- тип 3 - хипоплазия на долни медиални и латерални квадранти с недостиг на кожа в субареоларното пространство
- тип 4 - остра констрикция на гърдата с минимална основа.

Хистологичното изследване не е наложително. Установява нормален мамарен паренхим.

Тази деформация причинява много психологически смущения при пациентките и представлява предизвикателство за пластичните хирурзи. Някои хирурзи използват перiareоларна мастопексия с употреба на имплант. Други прилагат кожни експандери или провеждат реконструкция на долния полюс на гърдата, използвайки glandуларна пластика или Z - пластика (2).

Основните цели на хирургичното лечение са: (2)

- Възстановяване на нормалните размери на млечната жлеза,
- Корекция на хипоплазията на долните квадранти
- Репозиция на инфрамарната бразда
- Корекция на птозата и цилиндричната форма на гърдата
- Редукция на ареоларните размери (корекция на комплекса ареола-зърно и хернията) и постигане на добра симетрия и обем, сходни с контралатералната гърда и желанията на пациента.

Туберозната деформация на гърдата трябва да се смята като значителна малформация, поради негативното влияние, което оказва върху психиката на пациента. Прилагането на двустепенен подход, комбиниращ анатомични тъканни експандери със

силиконови импланти, е приемлив и технически нетруден подход. Резултатите, постигнати по този начин изглежда да бъдат надеждни и удовлетворяващи (2).

□ Идиопатична асиметрия на гърдата

Преждевременното увеличение на гърдите може да бъде едностранно и да продължи с по-бърза честота поради неясни причини. В повечето случаи гърдите се изравняват по обем до края на пубертета. Само при някои може да има лека степен на асиметрия (виж фиг.6.1.3) (15).

Идиопатичната асиметрия на гърдата е класифицирана в шест категории:

- едностранна хипоплазия
- асиметрична хипоплазия
- едностранна хиперплазия
- асиметрична хиперплазия
- хиперплазия или хипоплазия
- хипоплазия, свързани с нарушения в гръдната стена.

Едностранната хипоплазия е най-често срещаната категория и варира от лека идиопатична форма до тежък синдром на Поланд.

Етиологично асиметрията на гърдата се характеризира с хормонална стимулация по време на развитието, тумори, медикаменти и ятрогенни причини, включващи операции, радиация и травма. Асиметрията на гърдата може да причини както физически дискомфорт, така и психическо смущение. Ранната хирургична корекция е оправдана. Отлагането на корекционната хирургия при юноши със значителна асиметрия е психологически вредно и ненужно.

Хирургично лечение се състои от реконструктивни техники с цел подобряване на симетрията. Най-често се прилагат тъканни експандери. (15)



Фиг. 6.1.3 Идиопатична асиметрия на гърдата (15)

□ Инверзия на зърното

Това състояние за пръв път е описано през 1840 г. от д-р Astley Cooper.

Среща се при около 2 % от населението при жените и най-често е двустранно. Независимо, че повечето документирани случаи са вродени, се откриват и придобити като резултат от прекаран мастит, парциална мастектомия или проведени дренажни процедури. Инверзия на зърното се среща при синдрома на Robinow. Хистологичното изследване в тези случаи не е наложително и няма реално клинично значение. Наличието на хронични възпалителни инфилтрати в подлежащите тъкани вследствие на хронични иритативни въздействия е възможна находка (10).

Смущенията, свързани с обръщане на зърното варират от естетически до функционални и психологически. Жените често имат затруднения при кърменето. Въведени са многобройни пластични хирургични техники за корекция на инверзия на зърното (15).

6.1.2. Аномалии, причинени от невроендокринни фактори

Нормалното развитие на гърдите е под влияние на нервната и ендокринната система. Когато тяхното въздействие отсъства или е нарушено се наблюдават следните абнормности:

□ Хипоплазия

В литературата хипоплазията се характеризира като тежко недоразвитие на млечната жлеза с изразена редукция в обема и покривната тъкан. Най-честият белег е отсъствието на конусовидната форма на гърдата. В днешно време няма разработени критерии за разграничаване на хипоплазията от други нарушения, свързани с изразен дефицит в обема на млечната жлеза. Решението на този проблем е заложено в морфофункционалната генеза. В тази връзка, обикновено се считат следните възможности:

- вродена хипоплазия в съчетание с други вродени дефекти
- първична хипоплазия с хормонални нарушения
- вторична хипоплазия като резултат от външни въздействия
- естетическа хипоплазия без видими вродени и хормонални нарушения

За хистологичната находка при изследване на хипопластична гърда е характерно липсата на развитие на ацинарни структури. Мамарният паренхим е изграден от фибозна строма и разположени в нея дуктуси (14). Очевидно, тази диагноза не бива да бъде поставена в детска възраст и в началото на

пубертета при девойки.

Въпреки това пациентите се обръщат към хирурга, предимно с оплаквания от естетически дефект, водещ до значителен психоемоционален дискомфорт (4).

Пластичните операции при хипоплазия включват увеличаваща мамопластика (със собствени тъкани по съседство или отдалече; с използване на протези), намаляваща мамопластика на другата гърда или комбинация от двата вида операции.

□ Макромастия в периода на новороденото

Обяснява се с усилена секреторна активност под въздействието на майчините и детски хормони. Клинично гърдата е с размерите на лешник. Макроскопски се наблюдават дилатирани канали и кистични образувания, изпълнени със секрет.

□ Преждевременно развитие на млечната жлеза (Преждевременно телархе)

Доброкачествен процес, характеризира се с развитие на гърдата преди 8 годишна възраст. Това състояние обикновено е изолирано и рядко прогресира до преждевременен пубертет с матурация на хипоталамо-хипофизната ос и развитие на два или повече белега.

Някои изследвания показват различия в хормонално отношение при момичетата, засегнати от преждевременно телархе. Биологичните анализи са установили високи нива на естроген при момичетата.

Съществуват различни хипотези, които показват, че преждевременното телархе може да се смята като непълна форма на ранен пубертет.

Пример за това са различни мутации в GNAS-ген, стимулиращ G протеин; мутации в FSH-рецептор.

Преждевременното развитие на млечната жлеза може да бъде резултат от образуване на гонадотропин-независим естроген, както и повишена чувствителност на естрогенните рецептори и увеличена ароматизация на надбъбречните прекурсори.

Възможността за ендокринни нарушения, произтичащи от хипоталамуса, лезии на яйчниците, гранулозни клетъчни тумори, фоликуларни кисти и адренални тумори трябва да бъдат изключени и изискват внимателен разпит на пациента и физикално изследване.

Преждевременното телархе трябва да се разграничава от преждевременния пубертет, който включва естрогенизация на вагиналната мукоза и малките срамни устни, ускорен растеж и бързо развитие на костите. Около 18 % от момичетата с преждевременно телархе развиват преждевременен пубертет. Ако той е suspectен, детето трябва да се наблюдава

клинично от детски ендокринолог.(15)

□ Пубертетна макромастия

След достигане на нормалните си размери през пубертета, гърдите може да продължат да нарастват, едностранно или двустранно, и след 1-2 години да достигнат до огромни размери, предизвиквайки физически и психологични смущения (14).

На *табл. 6.1.2* е представена класификацията на Lalardrie и Jouglard за оценка на обема на гърдата.

Табл. 6.1.2. Обективна оценка на обема на гърдите. (цит. по 1)

1	Идеална	250-300 мм ³
2	Умерена хипертрофия	400-600 мм ³
3	Значителна хипертрофия	600-800 мм ³
4	Сигнификантна макромастия	800-1000 мм ³
5	Гигантомастия	>1500 мм ³

Патогенетично се предполага свръхчувствителност към естрогени при обикновено нормални серумни нива.

Хистологично е засегната предимно мамарната строма, като промените са по типа на псевдоангиоматозната хиперплазия. При някои случаи е различна и различно изразена епителна хиперплазия (8), както и липса на сформирани ацини.

Малигнеността е рядка и се наблюдава в 1,3 % от случаите.

Симптомите, асоциирани при пубертетна макромастия са болка в рамото, шията или гърба, ортостатични смущения, затруднено дишане в легнало положение, некроза на кожата. Целите на хирургичното лечение са оперативни техники намаляващи обема на гърдата със симетрия и анатомична корекция на комплекса ареола-зърно - редуционна мамопластика. Оперативното лечение трябва да се отложи до края на пубертета, когато растежът на гърдите е завършен.

В хода на операцията се премахва определен обем от жлезната тъкан на гърдата и се формира красив естетически релеф. Пластичната операция се явява ефективен и ефикасен метод за възстановяване нормалния обем на млечната жлеза.

Рискът от рецидив съществува след операцията, при което трябва да се мисли за хормоно-заместителна терапия или дори мастектомия и реконструкция с имплант.

□ Масивна хипертрофия при бременност

Това е рядко състояние, като обикновено уголемяването на гърдите настъпва в началото, през I-II гестационен месец, най-често след втората бре-

менност. Може да се съчетава с еритем, оток, болка и кожни улцерации. Наблюдавана е и придружаваща хиперкалциемия.

Гърдите са напрегнати, твърди и могат да се проявяват с големи повърхностни вени и кожни промени тип портокалова кора (17). Съществува тенденция да се прояви при повторни бременности. Хистологично се характеризира с хиперцелуларитет на стромата и промени по типа на псевдоангиоматозната хиперплазия (8).

Лечението на макромастията, причинена от невроендокринни фактори обикновено се състои от хормонална корекция и/или редуционна (намаляваща) мамопластика с транспозиция на мамилата (*фиг. 6.1.4*).

Операцията на гърдата, извършена по време на бременност може да застраши жизнеспособността или развитието на плода. Някои избират терапевтичен аборт, радикален, но лечебен избор. Bromocriptine се препоръчва след раждане, за да се индуцира инволюция и в някои случаи по време на бременността за отлагане на хирургичната терапия. Той намалява секрецията на пролактин и може да действа директно върху гърдата. Може да има тератогенен ефект върху плода (15).

□ Лекарствено-обусловена макромастия

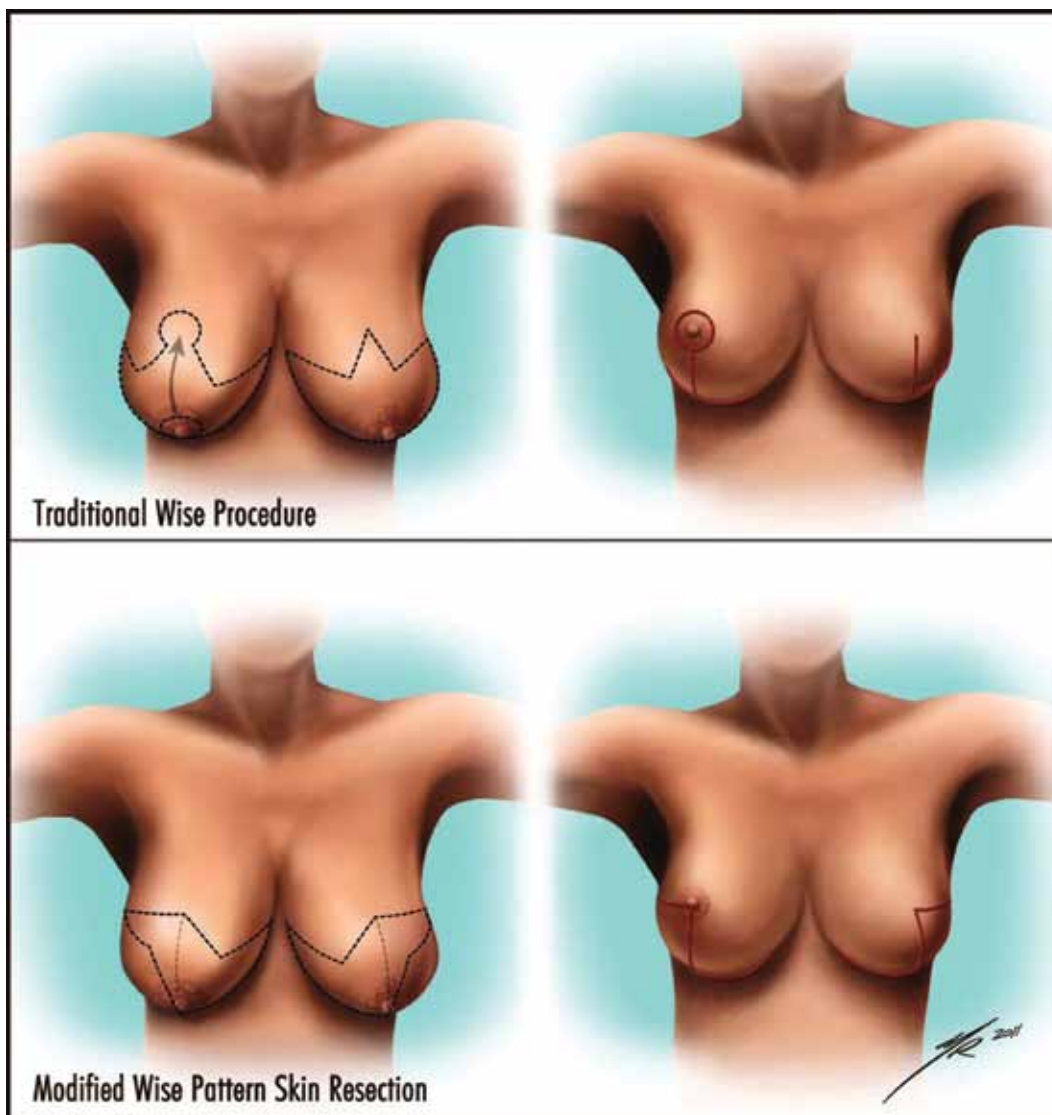
Някои случаи на макромастия могат да бъдат индуцирани от медикаменти. Хормонална терапия, кортикостероиди, марихуана, циметидин, Д-пенициламин и антиепилептичният медикамент сулперид могат да доведат до едностранна или двустранна гигантомастия.

Д-пенициламин е противовъзпалителен медикамент за лечение на ревматични заболявания, и е често съобщаван като причина за гигантомастия. Прекратяването на терапията с Д-пенициламин или с даназол могат да предизвикат обратимост на процеса (15). Хистологичната картина се характеризира предимно с промени в стромата. При един случай на кортизон индуцирана гигантомастия е описана предимно фиброза на стромата и дилатация на канали (8).

□ Гинекомастия

Гинекомастията представлява уголемяване на млечните жлези при мъжете в резултат на абнормна пролиферация на жлезната тъкан. Заболяването може да се прояви самостоятелно или да съпътства различни други болестни процеси (туморни, инфекциозни, токсични и др.)

- Честотата на гинекомастията в различни проучвания
 - 36 - 40% във възрастта между 12 - 17 години
 - 50 - 57%, при мъже над 50 години
 - Данните от аутопсионни серии варират от 4 до 55%



Фиг. 6.1.4 Редуционна мамопластика по повод на макромастия (преди и след оперативното лечение) (18)

□ Етиология и патогенеза

Водещ в етиопатогенезата на заболяването е хормоналният дисбаланс между андрогени и естрогени, като в над 35% от случаите е налице тестикулна недостатъчност. Значение особено при едностранната гинекомастия има и вродената повишена мастна тъканна чувствителност на glandulae mammae към нормалното количество естрогени, циркулиращи в кръвта. Високите стойности на соматотропен хормон (STH) също има хиперпластичен ефект върху жлезната тъкан на гърдата. В някои случаи (след психотравма, епилепсия, менингоенцефалит) за развитието на заболяването имат и неврогенни фактори.

□ Патология

Морфологично при гинекомастията се установява интралибуларна или перигалактофорна пролиферация на съединителната и ретикуларната тъкан на млечната жлеза. Галактофорните канали са увеличени на брой и са силно разклонени, а по-рядко се наблюдава и епително разрастване на жлезните

ацини. При хистологично проучване на серия от 83 пациенти оперирани по повод на гинекомастията J. Andersen и кол. установяват в 5 (6,5%) случая мултицентрични фокуси от атипична интрадуктална епителна хиперплазия, при която има повишен риск от последващо развитие на карцином на гърдата.

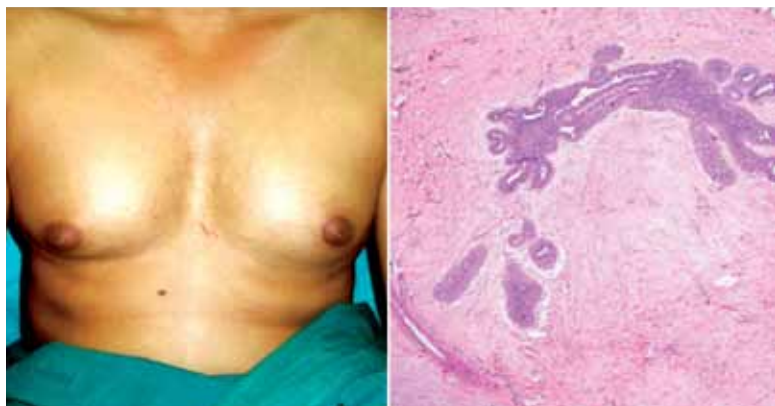
Класификация на гинекомастията

1. Тип I (пубертетна или доброкачествена adolescentна хипертрофия на гърдата)

Клинично се представя като плътна субареоларна формация с диаметър от 2 до 5 см. Често тя може да бъде болезнена, но в 90% от случаите претърпява спонтанна регресия за 1-2 години. Повечето автори определят тази гинекомастия като физиологична. (Фиг.6.1.5)

2. Тип II. Патологична

Представява едностранно или по-често двустранно (52 - 75%), обикновено неболезнено увеличение на паренхимата на гърдата. Размерите могат да варират като изпъкналостта и над повърхността на гърдния кош може да бъде от 1,5 до 6 см, а диа-



Фиг. 6.1.5 Пубертетна гинекомастия

метъра в основата на гърдата от 4 до 15 см. Мамилите почти винаги са уголемени. Еволюцията на заболяването най-често има тласъчен характер, с периодично нарастване и намаляване на жлезния паренхим. В редки случаи този тип гинекомастия може да претърпи злокачествено израждане, като този риск е най-висок (10 -20 пъти) при мъже със синдром на Klinefelter.

Според обуславящите я причини Тип II гинекомастията може да бъде:

а) Идиопатична. В 25 -50% от случаите причи-

ните за уголемяване на жлезите не могат да бъдат установени

б) Гинекомастия при някои вродени заболявания: хипогонадизъм; псевдохермафродизъм и др.

в) Съпътстваща редица други заболявания като: синдром на Klinefelter (първичен хипохондризъм); феминизиращата форма на адрено-гениталния синдром; злокачествени тумори; левкемия; хемофилия; хроничен гломерулонефрит; хипертиреозидизъм; чернодробна цироза и др.

г) След прием на някои медикаменти: амфетамини; анаболни стероиди; естрогени; кортикостероиди; дигиталисови препарати; алкилиращи цитостатици; резерпин; инсулин; антидепресанти; метадон и някои наркотици.

3. Тип III. Псевдогинекомастия при общо затлъстяване (обезитас)

Увеличението на мастната тъкан без истинско разрастване на жлезния паренхим се нарича още и липомастия.

4. Тип IV. Псевдогинекомастия дължаща се на хипертрофия на m.pectoralis major.

Табл. 6.1.3. Класификация на гинекомастията.(5)

Автори	Класификация
Nydick 1961	<ul style="list-style-type: none"> Жлезната тъкан е ограничена до ретроареоларната област Жлезната тъкан се простира до ръба на ареолата Увеличаване на обема на жлезата до ръба на ареолата
Tanner 1971	<ul style="list-style-type: none"> Стадий I - зърното проминира Стадий II - обемът на гърдата и зърното са леко увеличени и диаметърът на ареолата нараства Стадий III - Допълнително нарастване на гърдата и ареолата без отделяне на краищата им Стадий IV - Ареолата и зърното са уголемени и формират вторична издутин над гърдата Стадий V - Има изпъкналост на зърното след ретракция на ареолата от гръдната повърхност
Simon 1973	<ul style="list-style-type: none"> Малко видимо уголемяване на гърдите, без увисване на кожата Умерено уголемяване на гърдите без увисване на кожата Умерено уголемяване на гърдите с увисване на кожата Значително уголемяване на гърдите
Cohen 1987	<ul style="list-style-type: none"> Гландуларна гинекомастия Гландуларна гинекомастия с птоза Адипозна гинекомастия Адипозна гинекомастия с наличие на жлезист компонент
Rohrich 2003	<ul style="list-style-type: none"> Стадий I - Минимална хипертрофия (<250 г от гръдната тъкан) без птоза Стадий II - Умерена хипертрофия (200-500 г от гръдната тъкан) без птоза Стадий III - остра хипертрофия (>500 г от гръдната тъкан) + Стадий I и птоза Стадий IV - остра хипертрофия + Стадий II и птоза

□ Диагностика

След снемането на подробна анамнеза, включваща информация за предхождащи заболявания и прием на медикаменти, се извършва внимателен локален статус целящ отиференцирането на истинската гинекомастия от псевдогинекомастията (тип III и IV) и евентуален карцином на гърдата. При всички пациенти задължително се извършва и преглед на тестисите.

Лабораторните тестове включват изследване на чернодробната и ендокринна функции, включително измерване на серумния андростенедион, 17-ОН прогестерон или 24 часово съдържание на 17-кетостероиди и прегнандиол в урината; плазмен естрадиол и β човешки хорионгонадотропин (hCG), плазмени лутеинизиращ хормон (LH), тестостерон (T) и полов хормон, свързващ глобулините (SHBG). При високи стойности на LH и нисък T най-често се касае за тестикулна недостатъчност. При едновременно ниски LH и T причината за гинекомастията обикновено е повишена естрогенна продукция. Ако и двата хормона (LH и T) са над нормата се касае за андроген-резистентно състояние или за гонадотропин секретирал тумор. При съмнение за хипертиреоидизъм се препоръчва измерване на серумния тиреостимулиращ хормон (TSH) и свободния тироксин (T4).

Ехографското и евентуално биопсично изследване на тестисите е задължително при клинично съмнение за засягането им от неопластичен процес.

При високи стойности на hCG е необходима компютърна томография на гръден кош, корем и малък таз за локализиране на евентуален първичен тумор (1).

При плътна нарастваща ретроареоларна формация се препоръчва мамография с тънкоиглена аспирационна биопсия за изключване на карцином на млечната жлеза.

□ Лечение

Физиологичната гинекомастия обикновено не изисква никакви специфични мероприятия. Само когато уголемяването на млечните жлези е съпроводено със силна болка се препоръчват аналгетици, локално приложение на нестероидни противовъзпалителни средства, физиотерапия. Описани са случаи на психична депресия при младежи с чувство на малоценност, което налага консултация с психолог.

Вторичната гинекомастия се повлиява добре от лечение на основното заболяване. При пациенти с хипогонадизъм парентералното или трансдермално приложение на Testosteron обикновено дава добри резултати. Дозировката за възрастни е 200-300 mg i.m. през 2-4 седмици, а за юноши 10 -25

mg 2 -3 пъти седмично. Контраиндикации за това лечение са чернодробна или бъбречна недостатъчност, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, карцином на простатата.

Други препарати, използвани като втора линия медикаментозна терапия са: Tamoxifen, Danazol и Clomiphen.

Tamoxifen е естрогенов антагонист, който прилаган в доза 10 -20 mg per os 2 пъти дневно за 3 месеца води до частична или пълна ремисия в 80% от случаите. Страничните ефекти от това лечение са сравнително редки и се проявяват най-често с гадене и епигастрален дискомфорт.

Danazol е синтетичен дериват на тестостерона потискащ секрецията на LH и FSH и по този начин намаляващ синтезата на естрогени от тестисите. Препоръчаната дозировка е 2 пъти дневно по 200 mg per os. Страничните ефекти включват наддаване на тегло, акне, мускулни крампи, гадене.

Clomiphen стимулира освобождаването на питуитарни гонадотропини и намира приложение в случаи с резидуална гинекомастия след лечение на първичното заболяване. Противопоказания за Clomiphen чернодробни, бъбречни и тиреоидни заболявания, както и тумори на хипофизата.

През последните години активно се проучват и възможностите за лечение на гинекомастия със синтетични периферни ароматазни инхибитори, които блокират трансформацията на тестостерона и андростендиона в естрадиол и естрон. (1)

□ Хирургично лечение

Кандидати за хирургично лечение са пациенти с персистираща гинекомастия, неповлияваща се от медикаментозна терапия, особено в случаите с козметични и/или психологични проблеми, както и при съмнения за малигнена дегенерация. Целта на операцията е да се отстрани абнормалната хипертрофична мамарна тъкан като се използва периаареоларен разрез (по Webster). Резултатите от тази редуccionна мамопластика са много добри, като честотата на локалните усложнения (хематом, некроза на част от мамилата) е незначителна (<1%).

В случаите на Lipomastia (псевдогинекомастия) не се налага терапия, а се извършва липосукция, при която се отстранява ретроареоларната мастна тъкан (1).

Целите на хирургичното лечение са:

- Повдигане на млечната жлеза
- Премахване на инфрамамарната гънка
- Премахване на резидуална тъкан

- Симетрия между млечните жлези
- Правилно позициониране на комплекса ареола-зърно
- Намаляване на белезите

На базата на опита на хирурга, наличието или отсъствието на птоза се решава при избор на специфичен тип хирургично лечение (Табл.6.1.4). Степента на птозата се оценява според запазването на позицията на комплекса ареола-зърно по отношение на гънката.

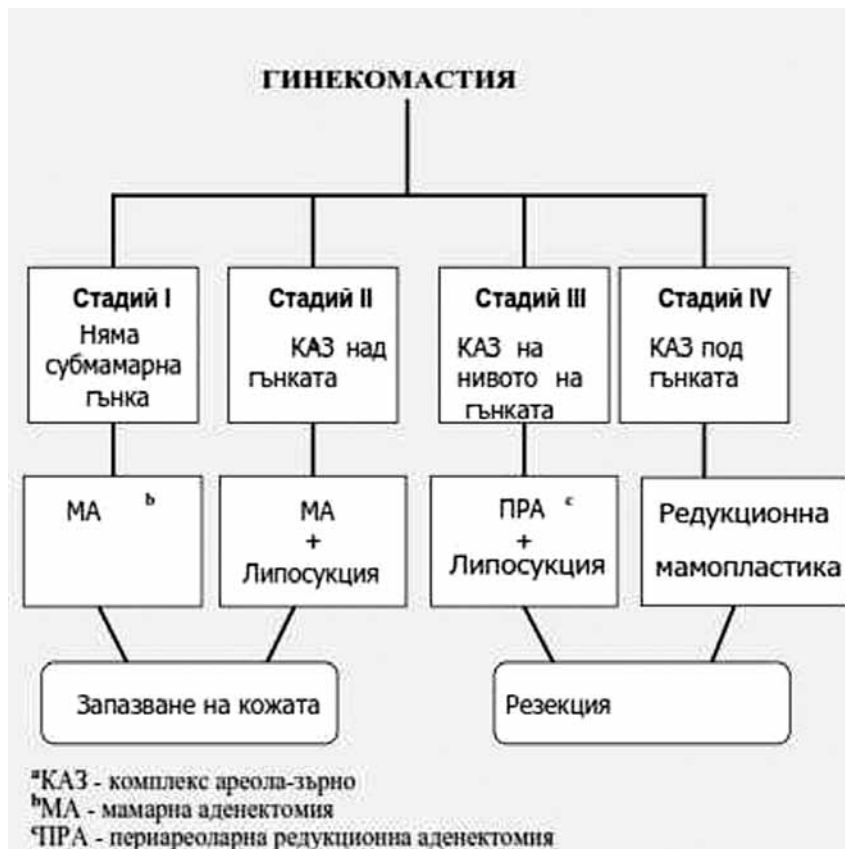
При I и II стадий на гинекомастия, където комплексът ареола-зърно е над гънката е възможно да се приложат техники, с цел запазване кожата включвайки минимални белези.

При III и IV стадий освен натрупването на адипозна или жлезна тъкан има излишна кожа, която трябва да бъде премахната, за да се постигне задоволително изравняване, въпреки че това може да доведе до по-големи белези.

I - ви стадий гинекомастия

Може да бъде едностранна или двустранна. Често засяга млади хора, включвайки увеличаване на диаметъра и изпъкналост на ареолата, няма възпаление на сгъвката, натрупване на мастна тъкан или излишна кожа. Лечението се състои в мамарна аденектомия чрез полукръгъл периареоларен разрез или ендоскопия; липосукция не се извършва (5).

Табл. 6.1.4. Алгоритъм за лечение на гинекомастия(5)



II - ри стадий гинекомастия

При него се включват всички случаи на гинекомастия, при които комплексът ареола-зърно е над инфрамамарната гънка, независимо от нарастването на обема на гърдата. Успешно се прилагат хирургични техники със запазване на кожата. При тях първоначално се извършва вакуум или ултразвукова-асистирана липосукция, последвана от мамарна аденектомия чрез полукръгъл периареоларен, интраареоларен или ендоскопски разрез. Вакуум или ултразвуковата-асистирана липосукция има важно място в хирургичното лечение на гинекомастията чрез постигане на хомогенно изравняване на гръдната стена и намаляване на белезите и постоперативните усложнения (5).

III - ти стадий гинекомастия

При този стадий първоначално се започва с липосукция (ако е необходимо), последвано от полциркулярна периареоларна аденектомия и след това се извършват периареоларни или ареоларни кожни резекции (5).

IV - ти стадий гинекомастия

Включва най-сложните типове гинекомастия, които за щастие не се срещат често. Те се характеризират с наличие на значителна птоза в комплекса ареола - зърно и са разположени повече от 1 см под гънката. Пациентите обикновено са с наднормено тегло. Хирургичното лечение при този стадий на гинекомастия често не е задоволително, поради остатъчните белези.

Затова трябва да се извърши редукиционна мамопластика за корекция на белезите (5). Табл. 6.1.4.

Усложнения

Най-често срещаните усложнения и рискове след операция по повод на гинекомастия са представени на Табл. 6.1.5

Хамартоми на гърдата

Хамартомите са доброкачествени лезии съставени от неправилно организирани тъкани, характерни за гърдата. Известни са с редица наименования (фиброаденолипома, липофиброаденома и аденолипома (12).

Макроскопски този тип лезии са окръглени, от части инкапсулирани, като цяло добре отграничени от заобикалящите ги тъкани, сивкаво-белезникави, жълтеникави с различна плътност (12). Хистологично, тези лезии са хетеро-

Табл. 6.1.5. Усложнения и рискове след гинекомастия (13)

Усложнения и рискове	Честота
Най-често срещани усложнения	
- инфекция	1 - 5 %
- кървене/хематом	
• малък	1 - 5 %
• голям (реоперативна евакуация)	0.1 - 1 %
- лимфоцеле	20 - 50 %
- необходимост от аспирация	1 - 5 %
- парестезия	
• временна	1 - 5 %
• постоянна	0.1 - 1 %
- некроза на кожно ламбо	1 - 5 %
- деформация/некроза/болка на ареола или мамила	1 - 5 %
- фантомна болка в гърдата	20 - 50 %
Рядко срещани усложнения	
- изтичане на лимфа	0.1 - 1 %
- оток на гръдния кош	0.1 - 1 %
- непълна ексцизия на лезията	0.1 - 1 %
- дехисценция	0.1 - 1 %
- мастна некроза	0.1 - 1 %
- пневмоторакс	< 0.1 %
Незначителни усложнения	
- болка/напрежение	
• остра (<4 седмици)	5 - 20 %
• хронична (>12 седмици)	<0.1 %
- белег	
• придърпване и деформация на кожата	1 - 5 %
• резидуална бучка в гърдата	0.1 - 1 %
- тръбен дрен	5 - 20 %
- излишък на аксиларна кожа	5 - 20 %
- посиняване	>80%
- кръвопреливане	0.1 - 1 %

генни и се характеризират с разпръснати лобуларни и дуктални елементи със съпътстващи промени (апокринна метаплазия, аденози и рядко дисплазии), гладка мускулатура, фиброзна тъкан, зряла мастна тъкан, хиалинизирана фиброза, псевдоангиоматозна хиперплазия (12, 14). (Фиг.6.1.6)

В зависимост от тъканите, които влизат в състава на тези лезии, някои автори разграничават миоидни хамартоми (съставени предимно от гладкомускулни влакна, жлезни елементи и зряла мастна тъкан и аденолипоми (вариращи по количество жлезни компоненти и мастна тъкан).

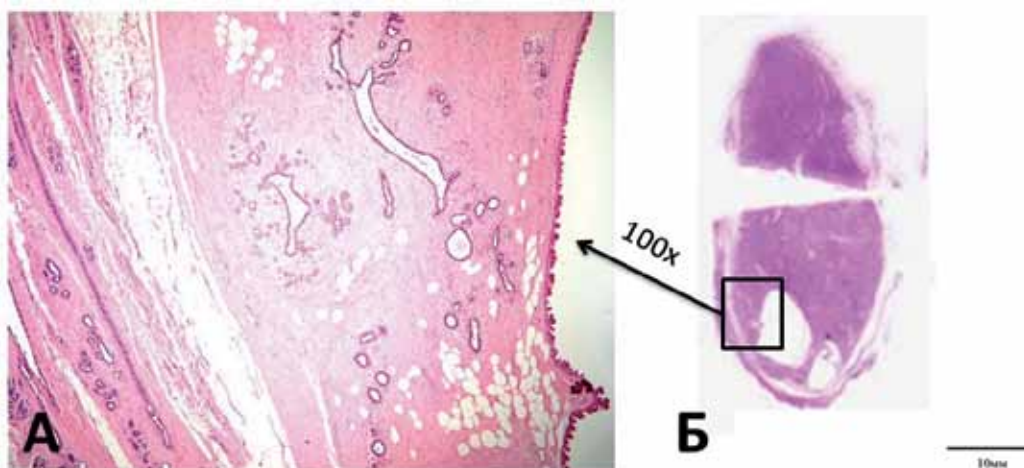
Хамартомите практически не могат да бъдат диагностицирани с тънкоиглена аспирационна биопсия, поради неспецифичната находка при тях. Хистологичният отговор изисква корелация с конкретната маммографска находка (14).

Промени в гърдата, свързани с процедури за промяната на пола

Смяната на пола е изява на свободната воля на индивида и реалност, която трябва да бъде познана от лекарите занимаващи се с мамарна патология. Познването на този аспект на мамарната морфология и хистопатология ще избегне възможните случаи на объркване и несигурност в клиничната практика.

Транссексуалната смяна на пола като цяло е съпътствана от целенасочени медикаментозни въздействия (хормонални) и хирургични корекции целящи да приведат изначалния фенотип на индивида към такъв, желан от него. Промяната в хормоналния статус и привеждането му към статус, сходен с този на желаната противоположен пол, води до някои хистоморфологични промени в гърдата. Типа на промените може да бъде разгледан в две основни направления: промени на пола от изначално женски към мъжки и промяна на пола от изначално мъжки към женски (11).

При транссексуални превръщания от изначално



Фиг. 6.1.6. Хамартом на гърдата

женски към мъжки фенотип, гърдата е изложена на андрогенно въздействие, след което може да последва или не мастектомия (11). Морфологичните промени в гърдата напомнят на промените в гърдата при менопауза, но съдържанието на мастна тъкан е по-малко от това, наблюдавано в гърдата на жени в менопауза (16). Хистологичната картина се доминира от атрофично-кистични промени в дукту-лобуларните единици и стромална колагенизация, изчезване на лобуло-алвеоларните структури и заместването им от съединителна тъкан (14,16). Може да се наблюдава и апокринна метаплазия. Експресията на стероидни рецептори в мамарния епител не се отличава значимо от тази на женската гърда (14). Важно е да се отбележи, че ако не бъде извършена мастектомия, индивида,

макар и с фенотип на мъж е препоръчително да бъде включен в скрининг за рак на гърдата (11).

При транссексуални превръщания от изначално мъжки към женски фенотип, гърдата е изложена на въздействието на естрогени. Като алтернативен вариант или едновременно с внасянето на екзогенни естрогени се прилага и химическа кастрация (11, 14). Rosen P обобщава промените в мамарната тъкан на шест пациенти, подложени на 18 месечна комбинирана терапия, като поява на добре развити лобуларни структури при всички пациенти и развитие на промени, сходни с промените при бременност при два от случаите, като се отбелязва възможността за развитие на карциноми при пациенти, подложени на подобна транссексуална промяна (14).

Книгопис:

1. Байчев, Г. Доброкачествени заболявания на млечната жлеза. В: Избрани глави от гинекологичната практика. Й. Попов (ред.), том 2, ИЦ МУ-Плевен, 2007, 120-160
2. Зураев ГЦ. Клиника и хирургическо лечение синдрома Поланда. Автореферат - дисертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва - 1997
3. Ушаков Н.Г. Эстетическая коррекция амастии при синдроме Поланда. Реконструктивная, пластическая и эстетическая хирургия молочной железы - IX Международный конгресс, Казань 3-5 сентября, 2009 г
4. Chang E. and Kahn DM. Congenital Disorders of the Breast. In: Aesthetic and Reconstructive Breast Surgery, Thaller S. and Panthaki ZJ (Eds.). Informa Healthcare 2012
5. Cordova A., Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2008) 61, 41-49
6. Dupont, W.D. and D.L. Page. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N. Engl. J. Med., 312, 1985, 3, 146-151
7. Galli-Tsinopoulou A, Stergidou D. Polythelia: simple atavistic remnant or a suspicious clinical sign for investigation? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;11(3):290-7.
8. Hoda SA. Normal breast and developmental disorders. Dabbs DJ ed. *Breast Pathology 2012* Saunders, Philadelphia, PA, pp:1-21.
9. Hughes, L.E., R.E. Mansel, D.J.T. Webster. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective

on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet*, 1987, 8571, 1316-13

10. Kim DY, Jeong EC, Eo SR, Kim KS, Lee SY, Cho BH. Correction of inverted nipple: an alternative method using two triangular areolar dermal flaps. *Ann Plast Surg.* 2003;51(6):636-40

11. Knezevich EL, Viereck LK, Drincic AT. Medical management of adult transsexual persons *Pharmacotherapy.* 2012;32(1):54-66.

12. Pawar VR, Shinde UV, Patil PP Breast Hamartoma *Indian Medical Gazette* 2013- January:37-38.

13. Rainsbury R., Coventry BJ, Giuliano A. et col. *Breast Surgery. In: Breast, Endocrine and Surgical Oncology*, 1st edition, Coventry BJ. (Eds.). Springer - Verlag London 2014

14. Rosen PP Abnormalities of mammary growth and development. Rosen PP Ed. *Rosen's Breast Pathology 3-rd ed.* Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009 pp.26-32

15. Shermak MA. Chapter 2 : Congenital and Developmental Abnormalities of the Breast. In: Jatoi I., Kaufmann M., editors. *Management of Breast Diseases.* 1st edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010

16. Slagter MH, Gooren LJJ, Scorilas A, Petraki CD, Diamandis EP. Effects of long-term androgen administration on breast tissue of female-to-male transsexuals. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2006; 54(8): 905-910.

17. Silverberg, S. G. and S. Masood. *The Breast.* In: *Surgical Pathology and cytopathology 3rd ed.* S.G. Silverberg (ed.). Churchill Livingstone, New York, vol.1 1997, 575-617

18. www.leftrightbrainllc.com

6.2. Възпалителни и реактивни заболявания на гърдата

При проучване на структурата на тази патология на млечната жлеза през последните няколко десетилетия прави впечатление снижаването на броя на хроничните специфични възпалителни процеси (туберкулоза, сифилис, саркоидоза, актиномикоза и др.). Същевременно поради нарастване на вътреболничните инфекции, безкритичното използване на антибиотици в следродовия период и недостатъчната профилактика има тенденция за увеличаване на честотата на острия мастит в пуерпериума и през лактацията.

6.2.1. Инфекциозни заболявания на гърдата

Най-честите остри и хронично протичащи инфекциозни заболявания на гърдата могат да бъдат разделени въз основа на своя причинител на бактериални, гъбични и паразитни.

□ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ

А. Възпалителни заболявания на лактиращата гърда. Остър пуерперален мастит.

а\ Етиология и патогенеза

Острият мастит е сравнително често усложнение през лактационния период. Честотата му варира от 9% през 40-те; 20% през 90-те и до 14% през 21-ви век. Среща при 6 % от бременните (1,25). В повечето от случаите той се появява през втората или третата седмица след раждането.

Основна роля за възникването му имат рагади в областта на мамилата, през които навлизат патогенни микроорганизми. Значение имат и закритите травми на гърдата (изстискване) и млечния застой. В 80 % от случаите като причинител се изолира *Staphylococcus aureus*, а по-рядко стрептококи или грам-отрицателни бактерии.

Според лабораторните тестове на A. Thomsen (1983) при стерилно мляко (бактерии -) и левкоцити под 106/1 ml се касае за галактостаза; при бактерии (-) и Leuc над 106/1 ml - за неинфекциозно възпаление на гърдата; при наличие на бактерии (над 103/1 ml) и Leuc над 106/1 ml - за инфекциозен мастит (9).

б\ Патоанатомия

Острото възпаление започва най-често в долния външен квадрант със серозен ексудат в междуклетъчните пространства и левкоцитна инфилтрация. В този начален стадий процеса е още обратим.

Хистологично се наблюдават масивни струпвания от неутрофилни гранулоцити около жлезни еле-

менти (дуктуси и лобули). Левкоцитните инфилтрати се откриват и интраепително. Могат да се наблюдават огнищни некрози. Епитела може да е с дистрофични промени или да показва различна степен на реактивна атипия (увеличени ядра, повисок ядрено-цитоплазматичен индекс и др.) (9).

При прогресиране преминава във флегмон с последващо тъканно стопяване и абсцесиране. Възникналите абсцеси са с различна големина и локализация: повърхностни (премамарни; субарелоларни), интрамамарни (паренхим; интерстициални) и ретромамарни (1).

При гноен и анаеробен инфекция може да се развие най-тежката форма на възпаление на млечната жлеза - гангренозен мастит.

в\ Клинична картина

Заболяването започва с разтрисане, субфебрилитет и болка. Локално флегмонът се проявява с плътен инфилтрат, а абсцеса, ако е повърхностен или по-голям - с флукуация. Гърдата е уголемена, а кожата е зачервена. Често е налице аксиларен лимфаденит. Поставянето на диагнозата обикновено не представлява трудност, а в диференциално-диагностично отношение трябва да се изключи инфламаторен карцином на млечната жлеза.

г\ Лечение

В началната фаза (на целулитна) поведението е консервативно и включва (1, 9):

- имобилизация (покой) на гърдата с нежно изстискване и изпомпване на кърмата
- противовъзпалителна физиотерапия
- антибиотици: най-често се използват цефалоспоринови; хинолони (*Ciprofloxacin*); *Augmentin*
- супресия на лактацията с *Bromocriptin*

Хирургичното лечение в ранната целулитна фаза е ненужно, поради нараняване на тъканите. Продължителната антибиотична терапия при наличие на абсцес може да доведе до разрушаване на тъканта, причинена от болестния процес. Погрешно е да се изчака за развитие на флукуацията поради нарушение на тъканта (25).

Навреме започнатата консервативна терапия обикновено е ефикасна и води до обратно развитие на инфилтратата.

При възникване на симптоми на абсцедиране могат да бъдат овладени и с пункционна аспирация.

Операцията цели отваряне на абсцеса чрез инцизия, евакуация на гноята, отстраняване на некрозите и поставяне на ефикасен дренаж с инстилация на антисептични разтвори.

• Лечение на целулитната фаза

По време на целулитната фаза, лечението с анти-

биотици трябва да доведе до бързо овладяване на процеса. Преобладаващата роля на *S.aureus* позволява рационален избор на антибиотична терапия без да е необходимо изчакването на резултатите от бактериологичната култура. Пеницилиназа-резистентни антибиотици се прилагат - flucloxacillin в доза от 500 mg, разпределена 4 пъти дневно. Ако пациентът е чувствителен към пеницилин се прилага еритромицин. Антибиотиците, които са секретирани в кърмата като тетрациклини, аминогликозиди, сулфонамиди и метронидазол не се препоръчват поради болестотворните ефекти, които се предават върху детето. Пеницилин, цефалоспорици и еритромицин се считат за безопасни.

• Лечение на абсцесната фаза

Абсцесната фаза се появява след 48 часа. Употребата на антибиотици може да причини временна регресия на симптомите без стерилизиране на абсцеса и също така да доведе до едно протрахирано заболяване. При някои случаи, когато развитието на абсцеса е несигурно, аспирирането на гноята трябва да се приложи под ехографски контрол. Антибиотиците се прилагат за намаляване на системната инфекция и локалния целулит(25).

• Дрениране на абсцес на гърдата

Дренажът се поставя под обща или локална анестезия с или без интравенозно седирание. Целта е да се дренира количеството гной в абсцесната кухина на гърдата. Обикновено абсцесите се третират с перкутанна аспирация и антибиотици.

Инцизия и дренаж на абсцеса се извършват при:

- наличие на характерна симптоматика от няколко седмици
- системно болен пациент
- голям по размер абсцес
- неправилно поставен дренаж

Интравенозно прилагане на антибиотици се изисква, когато пациентът не се чувства добре или е налице значителен целулит. Ако гърдата е лактираща, тя трябва да бъде експресирана с помпичка за млечна жлеза. Понякога пациентът може все още да кърми използвайки контралатералната гърда.

Разрезът се извършва непосредствено над абсцеса и гноята се дренира, иригира, и след това се поставя малък дрен, при което отворът или кухината се зашиват.

Зарастването обикновено отнема около 1-2 месеца (31).

• Анатомични положения

Абсцесите могат да се появят във всяка една област на гърдата. Ако те са локализирани периареолярно и особено ако пациентът е пушач, съ-

стояние може да се характеризира с перидуктална фистула. Фистулата се кюретира, за да се постигне по-бързо зарастване. Понякога инфектираните епидермоидни кисти или ареоларните жлезни (на Montgomery) кисти могат да нарастнат и да протичат като абсцеси (31).

• Усложнения

Усложненията, които възникват вследствие от дренирането на абсцеса са:

- хронифициране на раната
- рецидивиращ абсцес
- лактационна фистула
- перидуктална фистула
- системна инфекция
- неправилно нарастнал белег
- деформация на млечната жлеза

В случаи, когато раната е затворена над дрена или кожата е защитена твърде бързо в отворената кухина, е възможно абсцесът да рецидивира. Системната инфекция е рядка и се среща предимно при имунокомпрометирани хоспитализирани. Трябва да се селектират подходящи антибиотици, които да изолират микробиологичните организми. *S. aureus* и стрептококовите видове са най-често срещаните причинители. Неуперпалните абсцеси обикновено са поле за изява на анаероби. Антибиотици по избор са флулоксацилин, цефалоспорици, клиндамицин или ванкомицин. Ванкомицин е предпочитан антибиотик при бременни алергични към пеницилин.

Макар и рядка системната инфекция е най-важното усложнение след дрениране на абсцес на млечната жлеза. Когато абсцесната кухина е евакуирана, количеството гной трябва да бъде изпратено за микробиологична култура и чувствителност и съответно избрана подходяща антибиотична терапия за третиране на изолирания причинител. (Табл. 6.2.1)

• Субклиничен мастит

Това състояние се характеризира с промяна в отношението $Na^+ : K^+$ и редуция в произведеното количество мляко. Субклиничният мастит води до промени в тесните свързвания между луминалните епителни клетки, с последваща загуба на натрий. Нормално кърмата съдържа 5-6 ммол Na^+ , при субклиничен мастит тази концентрация се увеличава до 12-20 ммол Na^+ . Повишените нива се наблюдават при коластра (25).

Б. Възпалителни заболявания на нелактиращата гърда.

• Хроничен субареоларен абсцес

Най-често възниква като резултат от задръжка на

Табл. 6.2.1. Усложнения и рискове след дрениране на абсцес (31)

Усложнения и рискове	Честота
Най-често срещани усложнения	
- персистираща инфекция	20 - 50 %
- системна инфекция	1 - 5 %
- рецидивиращ абсцес	5 - 20 %
- кръвене/хематом	
• малък	5 - 20 %
• голям (реоперативна евакуация)	<0.1 %
- реоперация (реек்சизия, мастектомия, аксиларна дисекция)	
- тумор	20 - 50 %
- неспособност да кърми	1 - 5 %
• временна	50 - 80 %
• постоянна	0.1 - 1 %
Рядко срещани усложнения	
- болка в мамилата	0.2 - 1 %
- некроза на мамилата и ареолата	0.2 - 1 %
- ретракция/дерформация/инверзия на мамилата	0.2 - 1 %
- сексуални проблеми	0.2 - 1 %
- мамарна фистула	0.1 - 1 %
- секрет от зърното	0.1 - 1 %
- мастна некроза	0.1 - 1 %
- парестезия (увреда на сетивен нерв, гърда, мамила)	0.1 - 1 %
Незначителни усложнения	
- болка/напрежение	
• остра (<4 седмици)	5 - 20 %
• хронична (>12 седмици)	0.1 - 1 %
- белег	
• придърпване и деформация на кожата	50 - 80 %
• резидуална бучка в гърдата	5 - 20 %
• резидуална бучка в гърдата	1 - 5 %
- тръбен дрен	

секрет в дилатирани млечни синуси, епитела на които е претърпял плоскоклетъчна метаплазия. В литературата се среща под наименованията мамарна дуктална ектазия, перидуктален мастит, комедомастит и плазмоклетъчен мастит (6).

Обикновено засяга възрастта между 40 и 55 години и може да се съпътства от продължително лечение с фенотиазинови препарати или хиперпролактинемия (9, 17).

Патоморфологично освен един или няколко раз-

ширени млечни синуса, изпълнени с десквамирани епителни и псевдоксантомни клетки с перидуктална възпалителна реакция (лимфоцити, хистиоцити, неутрофили) и перидуктална фиброза и хипереластоза. С течение на времето може да се развие т.нар. облитериращ мастит, при който възпалителният инфилтрат обхваща стената на каналите и богатата на колаген съединителна тъкан стеснява силно лумена.

Клинично най-често се проявява със секречия от зърното, периодична болка и поява на субареоларно уплътнение, което с течение на времето абсцедира.

За разлика от острия пуерперален мастит, където най-често се изолира *Staphylococcus aureus*, тук инфекцията е смесена и освен стафилококи се откриват стрептококи, ентерококи, анаероби.

Плътната формация, често причиняващи и ретракция на мамилата, поставя в диференциално-диагностично отношение изключването на карцином на гърдата.

Ако лечението включва само инцизия, процесът много често рецидивира и фистулизира (17).

Необходимо е след параареоларен разрез и повдигане на ареоларното ламбо да се ексцизират патологично изменените млечни синуси, заедно с околната фиброзна тъкан и микроабсцеси. Подходяща антибиотична терапия е комбинацията цефалоспорин и Metronidazol, а също така хинолони или Clindamycin (17).

- **Субареоларен абсцес** - наблюдава се при жени през репродуктивния период и най-често се дължи на дуктална ектазия или перидуктален мастит

- **Периферен абсцес** - той е по-рядко срещан от субареоларния абсцес, проявява се при постменопаузални жени. Патогенезата на тези абсцеси е недоизяснена. Възможно е те да се свързват със степен на involутивна форма на дукталната ектазия при възрастни, където се наблюдават умерени дилатирани канали, явяващи се подходяща среда за възникване на микроорганизми (25).

- **Грануломатозен лобуларен мастит**

Това е рядко хронично възпалително заболяване на гърдата. Описано е за пръв път от Kessler и Wolloch през 1972 г. Клиничните и радиологични характеристики могат да симулират рак на млечната жлеза. Повечето от пациентите са млади раждали жени, които са приемали орални контрацептиви, но също така могат да се засягат и мъже. Възрастта на пациентите е между 20 и 50 г., но са регистрирани данни за пациенти от 11 до 83 г. Грануломатозният лобуларен мастит често се свързва

с бременност и лактация. Етиологията му не е ясна. Факторите, които са причина за възникването са локални дразнителни, вирусни, микотични и паразитни инфекции, хиперпролактинемия, захарен диабет, тютюнопушене и недостиг на алфа1-анти-трипсин. Често се установяват автоимунни механизми. Проявява се с неказеозни плътни грануломи, достигащи до 6-8 см в диаметър, едностранно и могат да се локализируют във всеки квадрант на гърдата (4).

Патогенезата на заболяването не е ясна, но е установен имунен отговор към локална травма, локални дразнителни или вируси. Най-често не се изолира бактериална флора (6). Макроскопски се откриват дифузни възпалителни инфилтрати (лимфоцити, плазмоцити) в и около жлезните лобули.

Диагностиката се потвърждава чрез клинично, цитологично и мамографско изследване. Използва се също и магнитен резонанс. Други причини за възникване на грануломатозен лобуларен мастит са: туберкулоза, бруцелоза, паразитни инфекции като филириаза, гъбични инфекции като актиномикоза и системни заболявания - саркоидоза, грануломатоза тип Wegener и гигантноклетъчен артериит (4).

Диференциалната диагноза включва туберкулоза и саркоидоза.

Хистопатологичното изследване играе важна роля в диагнозата.

Усложненията, които могат да възникнат при грануломатозния мастит са образуването на абсцес, фистула или хронични супурации. Понякога се наблюдават смесени аеробни и анаеробни инфекции след рецидив. (4)

След извършването на диагностична ексцизия някои автори препоръчват лечение с Prednisolone (9). Грануломатозният лобуларен мастит е заболяване, при което предоперативната диагноза е трудна и лечението е противоречиво. Рутинните образни изследвания не могат да доведат до поставяне на точна диагноза, но някои данни са насочващи за това възпалително заболяване на гърдата. Въпреки че тънкоигленната аспирационна биопсия е полезен диагностичен метод, той не винаги може да постигне желаните резултат. Предоперативната образна диагностика може да даде допълнителна важна информация за характера на патологичния процес. При необходимост от оперативно лечение се извършва широка ексцизия. Терапия с кортикостероиди може да бъде помощно средство за оптимално лечение. (4) (Фиг.6.2.1)

• Галактоцеле

Терминът галактоцеле е въведен от Fitzwilliams през 1845 г., който го описва като „форма на ту-



Фиг. 6.2.1 Грануломатозен лобуларен мастит, след инцизионна биопсия

мор, която произлиза от един млечен канал, образувайки киста". Галактоцелето се определя най-често като специфичен клиничен синдром, който се проявява с болезнено увеличение на гърдата с продължителност от няколко седмици до месеци след спиране на лактацията (25).

Наблюдава се обикновено между 6-10 месец след раждане, най-често при жени с непрекъсната лактация. Представява бавно еволюираща кистична дегенерация на млечен канал, с вторично възпаление и некроза.

Микроскопски в заобикалящата строма се открива изобилие от лимфоцити.

Ако при аспирацията се източи гъсто кремopodobно млечно съдържание по-нататъшно лечение не се налага. В някои случаи при възпалителна компонента може да се препоръча противовъзпалителна физиотерапия.

• Мастна некроза

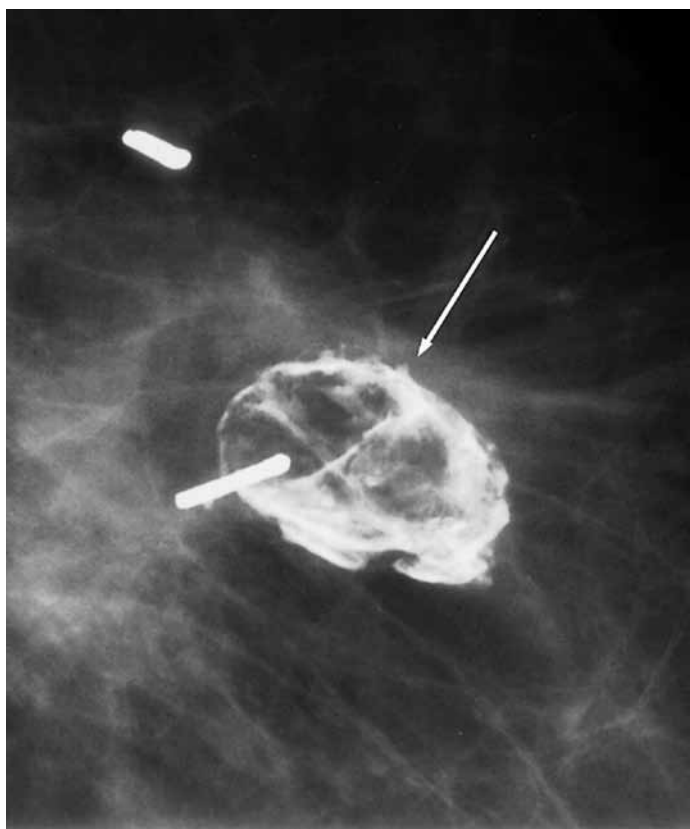
Тя се открива в по-големи млечни жлези, при анамнеза за предхождаща травма или патологични процеси, провокиращи възпалителна или некротична дегенерация. Може да се наблюдава след органосъхраняваща операция на гърдата по повод на карцином и да имитира рецидив.

Клинично и мамографски мастната некроза се представя като солидна формация.

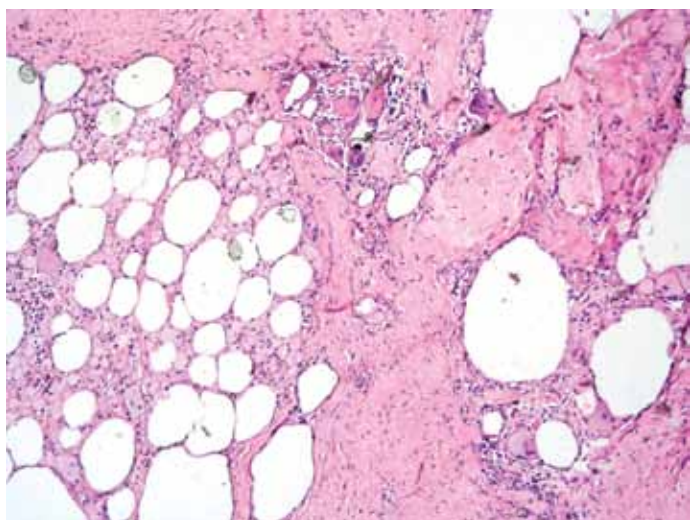
Макроскопският вид на мастната некроза варира, като тя може да изглежда хеморагична да бъде плътен, сивкав (фиброзен) възел с втечнена сърцевина или жълто-сивкави, фокално чевеникави маси (33).

Хистологично, мастната некроза търпи еволюция. Първоначално, се наблюдават зони с некротични адипоцити, заобиколени от натоварени с липиди

макрофаги (пенести клетки) и голям брой неутрофили. В следствие, се наблюдава пролиферация на фибробласти и съдове, пенестите клетки намаляват, за да се достигне до пълно заместване на некротичната тъкан от фиброзен цикатрикс или да се образува кистична формация. Може да се наблюдава отлагане на калций. (Фиг.6.2.2 и Фиг.6.2.3)



Фиг. 6.2.2 Калцификати след мастна некроза, които се визуализират рентгенологично



Фиг 6.2.3 А Хистологична картина след мастна некроза в гърдата. Изобилие от пенести клетки, фокално струпване на гигантски клетки тип "чуждо тяло", фиброза и единични лимфоцити. (ХЕ; 100x)

Перифокално в дуктусите и лобулите на гърдата може да се наблюдава плоскоклетъчна метаплазия (33).

Мембранозната мастна некроза е особен тип мастна некроза. В гърдата, тя най-често е свързана с предшестваща лъчетерапия. Може да се наблюдава при фиброаденоми, след иглена биопсия (14). Хистологично мембранно-кистичните лезии се наблюдават на фона на вече описаните промени при липофагиална некроза. Тези лезии са с различна форма, тапицирани с еозинофилна мембрана при рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин. Хистохимично, еозинофилната субстанция е позитивна при оцветяване със Sudan black и PAS или Ziehl-Neelsen. Мембранно-кистичните структури показват и автофлуоресценция на неочветени срези при изследване по метода на имунофлуоресценцията. Оцветителните свойства са характерни за цероиден пигмент.

Поведението в тези случаи включва диагностична ексцизия на suspectната формация, за да се изключи неопластичен процес.

• Инфекция на гърдата в областта на оперативната рана

Честотата им се колебае от 2,6 % до 10,8 %. Предразполагащи фактори са имunosупресия (предоперативна химио- или лъчетерапия), захарен диабет, затлъстяване, напреднала възраст. Периоперативното приложение на антибиотици от групата на цефалоспорините намалява раневите усложнения след мастектомия (10).

Раневите инфекции възникват обикновено между 3-ти следоперативен ден и започват като целулит. Установява се локално зачервяване и болезненост. При наличие на контактен дренаж може да има увеличена ексудация, като микробиологично най-често се изолират стафилококи или стрептококи. В над 50 % от случаите се отчита субфебрилитет.

Лечението започва консервативно (антибиотици, компреси, промивка на дренажа с антисептици).

При наличие на клинични данни за супурация на оперативната рана се налага снемане на шевове, ревизия, лаваж с разтвори на Jodasept или Hibitan, дренаж.

• Синдром на Mondor

Описан е през 1939 г. от Henry Mondor. Това е рядко доброкачествено заболяване, което се определя като повърхностен тромбозен флебит на предностраничната торакоабдоминална стена, най-често на торакоепигастралните, тораколатерални или супраепигастрални вени.

При прегледа на пациентките се установява бо-

лезнена вена, която може да се палпира като уплътнен шнур, от където идва и другото му название - шнуровиден тромбофлебит. Заболяването е сравнително рядко, обикновено се среща при болни с РМЖ или подагра.

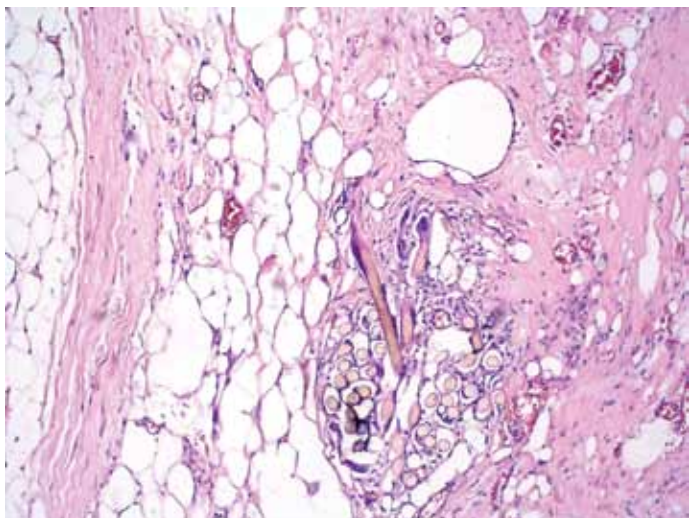
Синдромът на Mondor е клинично установен, че може да се появява при млади до средна възраст жени, 7-14 дни след проведена субфасциална увеличаваща мамопластика (25).

В литературата са съобщени случаи, при които синдромът на Mondor може да симулира шпигелова херния.

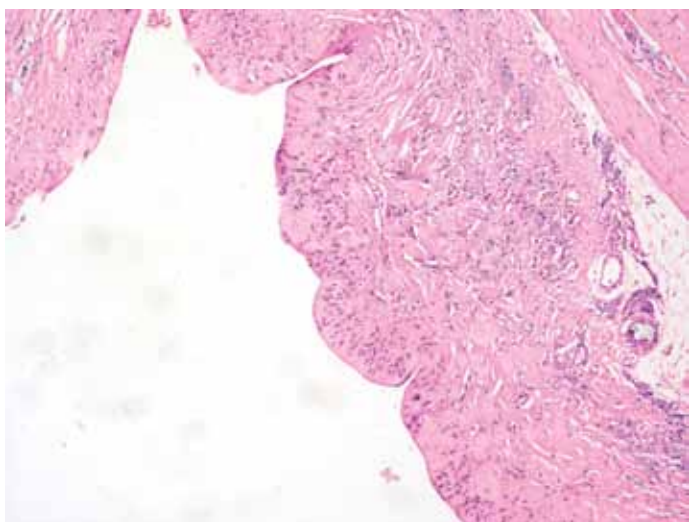
Той не води до тромбоемболични усложнения и за 20-30 дни изчезва спонтанно. Лечението следва терапевтичните принципи на повърхностните тромбофлебита. Прходимостта на вената не винаги се възстановява и може дълго да персистира неболезнено шнуровидно уплътнение.

Табл. 6.2.2. Макроскопски и хистологични и характеристики на реакция към хирургични конци, силиконов имплант и полиакриламиден гел (Виж и фиг. 6.2.4.)

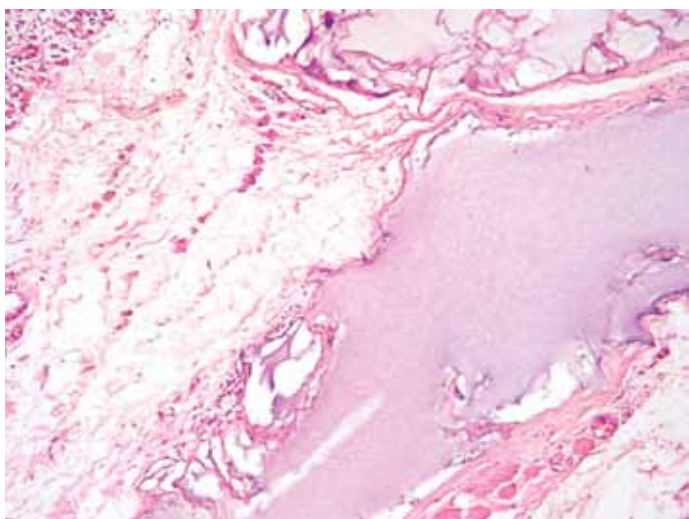
	Гранулом тип „чуждо тяло“ около шевни материали, марли	Реакция около силиконов имплант/не обвит (гелообразен) силикон	Реакция около полиакриламиден хидрогел
МАКРОСКОПСКИ			
Форма	Множествени Възелчета	Гладки/ грапави в зависимост от текстурата на импланта кистични формации / Мултикистични пространства, изпълнени с жълтеникава / белезикава субстанция	Слузеста субстанция сред кистичен паренхим
Цвят	Сивкаво-белезникав	Сивкаво-белезникав, жълтеникав	Безцветна
Консистенция	Плътна	Плътноеластична, песъчлива (калцификати)	Плътна (при достатъчна давност)
Наличие на видимо чуждо тяло	В голяма част от случаите (20).	Силиконов имплант и/или гелообразна субстанция (33).	Да, (желатиозна субстанция) (23).
ХИСТОЛОГИЧНО			
Хистиоцити и техни производни	гигантски клетки тип „чуждо тяло“ около хетероложния материал (най-често хирургични конци)	Фиброзна капсула (съставено от фибробласти, миофибробласти) с или без синовиален тип реакция, съставена от хистиоцити (с базално разположени ядра) около импланти с текстура може да се наблюдава така наречената „папиларна синовиална метаплазия“ Грануломи тип „чуждо тяло“ около изтекъл силикон. (33)	Езерца от хидрогел (оцветени в лилаво при H&E), заградени от гигантски клетки тип „чуждо тяло“ и макрофаги (13)
Промени в околните тъканите	хистиоцити, лимфоцитарни инфилтрати	Наличие на калцификати и лимфоцитарни инфилтрати (предимно Т лимфоцити) перикапсулно (33).	Инфилтрация от лимфоцити, плазматични клетки и малко на брой еозинофили (23).
Фиброза и инкапсулиране	различно изразена (20).	Засягане на лимфните възли, в които се откриват многоядрени гигантски клетки, вакуоли и реактивни, сходни с тези при силикон (18)	Слабо изразена, хидрогела може да мигрира между тъканите (13)



Фиг. 6.2.4 А



Фиг. 6.2.4 Б



Фиг. 6.2.4 В

Фиг. 6.2.4 Разновидности на реакцията към чужди тела в гърдата. А) Хирургични конци; Б) Силиконов имплант (синовиална реакция и наличие на силиконови капчици след руптура на импланта); В) полиакриламиден хидро гел

• Реакции тип “чуждо тяло”

В практиката са известни голям брой материали, които могат да бъдат използвани при процедурите за мамарна аугментация. Тъканната реакция в тези случаи е различно изразена, като съществува система за градиране на тежестта на реактивните промени. Те могат да варират от вяла реакция с единични възпалителни клетки до енкапсулиране на импланти и изразена реакция тип „чуждо тяло“. По правило, грануломите тип „чуждо тяло“ са реакция на организма към имунологично инертен ендегенен (кератин, холестерол, уратни кристали) или екзогенен (талк, силикон, марли и др.) материал (20).

Реактивните промени при гранулом тип чуждо тяло към хирургични конци сравнен с два от популявните методи на мамарна аугментация - силиконови импланти и полиакриламиден гел. (Табл 6.2.2)

Грануломите тип „чуждо тяло“ и реакцията към чужди тела в гърдата обичайно не са предизвикателство за хистологичната диагностика, но могат да създадат сериозни проблеми в диференциално диагностичен план с карцином, при клиничен преглед и при използването на образни методи на диагностика (рентгенографски и ехографски). (Фиг. 6.2.4)

• Тъканна реакция към метиленово синьо

Перитуморното инжектиране на метиленово синьо при сентинелна биопсия може да бъде свързано с развитие на изразени кожни некрози и мастна некроза по време на следоперативния период в зоната на апликация на багрилото (35).

Макроскопската картина се характеризира с наличието на зона на разязвяване на кожата, некроза, която може да бъде кистична или солидна, различна на цвят .

Хистологично картината варира в зависимост от давността на лезията. В ранните етапи се наблюдават разрушени адипоцити и кръвоизливи сред които се откриват хистиоцити. В последствие се наблюдават гигантски многоядрени клетки, липофаги . След седмици се сформира фиброза, като може да се наблюдават калцификати (дистрофична калциноза) (35).

• Олеогрануломи

През 20-ти век са описани редица случаи на олеогрануломи на гърдата при жени и транссексуални мъже. През последните години се откриват случаи на хомосексуални и/или транссексуални мъже, прибягнали до мамарна аугментация с минерални масла, които са създали сериозни диагностични проблеми.

При единият описан в литературата случай на мамарна аугментация с минерално масло, при транссексуален пациент, при който аугментацията се е усложнила с мастна емболия и развитие на остър респираторен дистрестрес синдром.

При друг описан случай, предходна биопсия от липогрануломи в следствие инжектиране на машинно масло е интерпретирана като „фиброкистични промени“.

Макроскопската картина ватира в зависимост от вида, обема на инжектирания материал и давността на инжектирането. При описаните в литературата случаи гърдите са плътни, твърди и „срастнали към подлежащите структури“. Срезната повърхност е жълтеникава,мазна, фиброзна, с множествена кистичност тип “пчелна пита” (8).

Хистологично картината варира според давността и наличието на насложена възпалителна реакция. При относително скорошно попадане на мастни разтвори в тъканите(месеци) находката се характеризира с наличието на празни пространства с различни размери сред тъканите, тапицирани от приплеснати макрофаги и гигантски клетки тип чуждо тяло. Стромата е умерено колагенизирана. Съпътстващия възпалителен инфилтрат е умерен, предимно лимфоцитарен.

При случаите с голяма давност (десетилетия) е налице екстензивна плътна хиалинизирана съединителна тъкан, организирана в малки завихряния около малки кухини, съдържащи остатъци от инжектирания материал. Възможни са фокуси на микро калцификати (8).

Използването на специални оцветявания (напр. Судан, би имало доказателствена стойност при случаите със свежи олеогрануломи.

• Туберкулоза

Този специфичен възпалителен процес се среща много рядко, от 0,5 % от всички лезии на гърдата. По-често се засяга възрастта от 20 до 50 години, обикновено едностранно. Среща се при имунокомпрометирани пациенти, особено при тези с ХИВ инфекция . Млечната жлеза се засяга по-често вторично, отколкото първично. Често се съпътства с казеозна аксиларна лимфоаденопатия.

Клинично се представя като флукуиращ абсцес, най-често с централна локализация или дълбоко разположена формация, предизвикваща ретракция на кожата, както при карцином, която може да фистулизира.

Патоморфологично Tewari M и Shukla HS разглеждат класификация на туберкулозата на гърдата, която може да бъде представена в пет форми - нодулоказеозен туберкулозен мастит, дисеминиран/ конfluиращ туберкулозен мастит, склерозиращ туберкулозен мастит, туберкулозен маститис облитеранс и остър милиарен туберкулозен мастит . Съответните форми се характеризират с определени макроскопски характеристики на лезията, които могат да варират от окръглена туморовидна лезия или множестве-

ни, сливащи се туберкулозни огнища до предимно уплътнена и фиброзира лезия. Характерното в макроскопския вид при туберкулозния маститис облитеранс е наличието на фиброза и изразени кистични промени на каналите (дуктусите) (5, 38).

При цитологично изследване могат да се наблюдават епителоидни клетки, некротична материя и гигантски многоядрени клетки.

Хистологичната картина при туберкулозния мастит се доминира от наличието на казеозна некроза (аморфна, зърниста, еозинофилна материя), епителоидно клетъчни струпвания, гигантски клетки тип Лангханс и лимфоцити, както и наличие на туберкулозни бацили при оцветяване по Цил-Нилсен (37). Така описаните промени са предимно около дуктусите. При туберкулозния маститис облитеранс, инфекцията се съпътства от пролиферация на дукталния епител и наличието на изразена перидуктална фиброза (38).

Jalali и кол. представят обзор от 50 случая, в който 60 % имали солитарна формация, 26 % находка в гърдата с лимфаденопатия, 8 % с дифузно увеличение на гърдата с аксиларна лимфаденопатия, 4 % с абсцес на гърдата и 2 % с находка в гърдата и аксиларна фистула. 64 % от пациентките вече били с доказана туберкулоза.

Туберкулозата на гърдата е по-често срещана по време на бременност. Патологичното изследване на тъканта показва грануломатозни реакции, които са неразличими при други грануломатозни заболявания.

Диагнозата на заболяването се потвърждава с хистологично изследване и посевка за доказване на *Mycobacterium Tuberculosis*.

Специфичното консервативно лечение е продължително и скъпоструващо, поради което се препоръчва мастектомия.

• Други хронични специфични инфекциозни заболявания на гърдата

Макар и много рядко, при млечната жлеза може да се наблюдава саркоидоза, сифилис, ехинокок, актиномикоза, хистоплазмоза и др.

• **Сифилис** - рядко заболяване на гърдата, което заслужава внимание поради исторически данни. Fitzwilliams цитирал научни съобщения на Buckley, който описал 1148 случая със сифилис на мамилата. Третичният сифилис може да афектира гърдата като дифузна фиброзна реакция или като сифилистична гума. Гумата обикновено се появява като подутина в мамилата, която изчезва след приложена антисифилистична терапия.

• **Филариаза** - относително често срещана инфекция при азиатците и също така лесно може

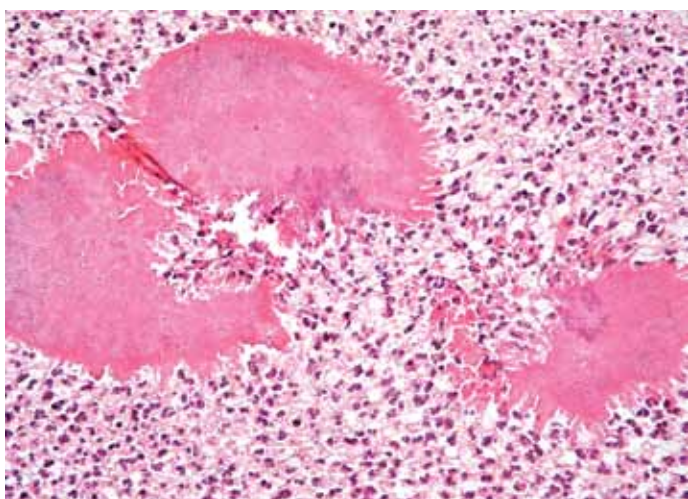
да бъде сбъркана с карцином. Съществуват различни форми - може да се открият червеи върху мамилата или лезията да бъде причинена от грануломатозна реакция. Диагнозата се потвърждава чрез тънкоиглена аспирационна биопсия. Като причинител на инфекцията се изолира *W.bancrofti*.

- **Бруцелоза** - Касае се за ендемична зооноза, която при животните често протича със засягане на млечните жлези. Засягането на гърдите при човека е екстремно рядко. Клинично гърдите са уплътнени, оточни без формиране на палпируеми лезии в гърдата (3).

При биопсиране на лезията хистологичната находка е близка до тази наблюдавана при туберкулозата, но липсва некроза. Освен това при бруцелозата се наблюдава инфилтрат от еозинофилни левкоцити. Тъй като в България се откриват единични случаи на бруцелоза и страната ни граничи с държави, в които има ендемични огнища тази макар и екзотична за нашата страна нозологична единица, не бива да се подценява в диференциално диагностичен план (3).

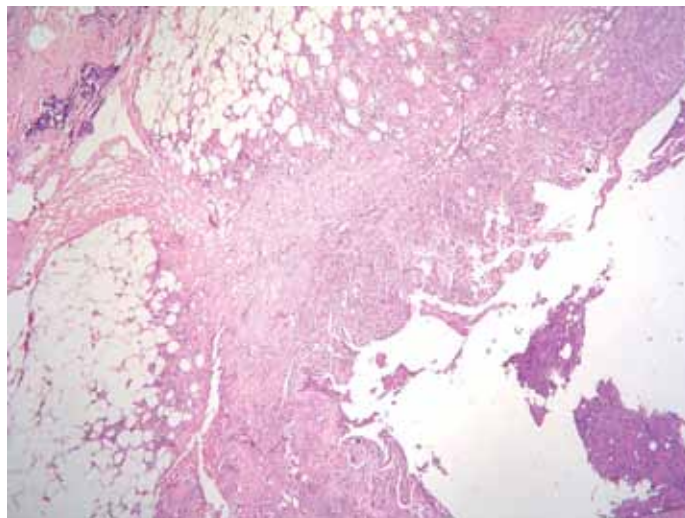
- **Актиномикоза** - Засягането на гърдата е много рядко, като обикновено проявите в гърдата са вторични вследствие на друго първично огнище. Диагнозата често се поставя след оперативна намеса (12). Макроскопски, при първична актиномикоза на гърдата, най често е засегната мамилата и е представена от рецидивираща, абсцедираща лезия с наличие на кръвенист секрет от мамарните канали и/или образуване на фистулни ходове, cicатризация и деформация на мамилоареолния комплекс (12)

При директно наблюдение на аспири от фистули оцветени по Грам, могат да се наблюдават къси Грам-позитивни нишки.

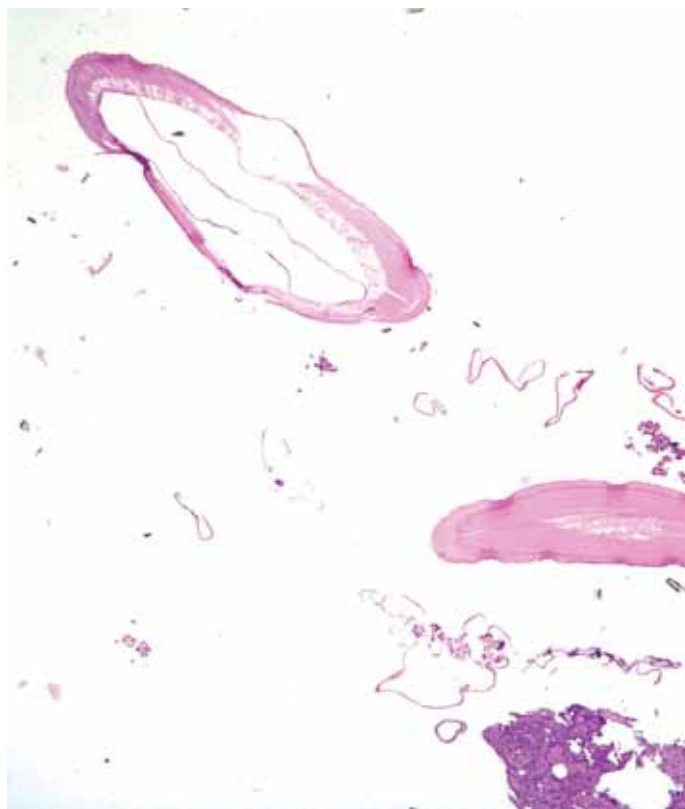


Фиг.6.2.5 . Хистологична находка при актиномикоза - бактериални колонии с реакция на Splendour-Ноерплеi, заобиколени от възпалителен инфилтрат предимно от неутрофили

Хистологично се установява наличието на бактериални колонии с реакция на Splendour-Hoepfle (аморфни, еозинофилни отлагания около патогени), заобиколени от възпалителен инфилтрат представен от неутрофили и гигантски клетки. (Фиг. 6.2.5).



Фиг. 6.2.6 А



Фиг. 6.2.6 Б

Фиг 6.2.6. Паразитоза (вероятно филариаза) А) изразени хронични възпалителни инфилтрати, представени от лимфоцити и плазматични клетки, хистиоцити, еозинофилни левкоцити и гигантски многоядрени клетки. ХЕ; 40х
Б) Паразит (кръгъл червей), който поради напречния срез, трудно може да бъде точно идентифициран. ХЕ; 100х

6.2.2 Микози на гърдата

Дълбоките микози на гърдата се наблюдават рядко. Случаите на дълбоки микози могат да протекат с оформяне на различна по големина палпируеми лезии или липса на отчетливо оформена маса.

Хистологичната и картина включват белези на епителоидно-клетъчни грануломи с или без оформяне на некротични зони и гигантски клетки (34).

Тъй като находката е сходна редица други грануломатозни заболявания, е препоръчително да се извърши оцветяване за идентифициране на микотичните причинители- хистохимично оцветяване по Грокот (Grocott) (34).

6.2.3 Заболявания на гърдата, причинени от паразити

С някои малки изключения, паразитозите засягащи гърдата са казуистична рядкост. Често подобен тип заболявания, най-вече хелминтози, са неочаквана находка и могат да създадат сериозни диагностични трудности в рутинната практика. Трудностите произтичат от това, че паразитите попадат в хистологичните препарати с различни свои сечения, което не винаги позволява тяхната прецизна идентификация. Друг проблем е липсата на опит с

част от паразитите от страна на патолозите. Най-честите хелминтози, засягащи гърдата са обобщени в *таблица 6.2.3*.

Макар и като казуистична рядкост, гореописаните случаи могат да бъдат диагностицирани и в нашата страна. (*Виж Фиг.6.2.6*)

6.2.4 Системни заболявания, засягащи гърдата

• Диабетна мастопатия

Диабетната мастопатия, още известна като склерозиращ лимфоцитен лобулит или лимфоцитна мастопатия, е състояние, което за пръв път е описано през 1984 г. от Soler и Khardori като форма на фиброза в гърдата, свързана с автоимунен тиреоидит и артропатия (25).

Наблюдава се при по-малко от 1% от всички доброкачествени заболявания на гърдата, като 13 % от пациентите са с инсулин-зависим захарен диабет (25).

Критериите за поставяне на диагнозата диабетна мастопатия са:

- ранно начало
- продължителен период (над 10 години)
- инсулин-зависим диабет при пременопаузални пациенти

Табл. 6.2.3. Хелминтози, които могат да засегнат гърдата

ЗАБОЛЯВАНЕ / ПРИЧИНИТЕЛ	ХИСТОЛОГИЧНА НАХОДКА В ТЪКАНИТЕ	МОРФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАРАЗИТА
ЕХИНОКОКОЗА / Echinococcus granulosus Човекът е междинен гостоприемник, заразяването става при поглъщане на яйца на паразита.	Хистологично се установява киста с фибро-колагенозна стена и мононуклеарни инфилтрати в тъканите, заобикалящи кистата (39, 41*, 42*).	При тънкоиглени аспирати от ехинококова киста могат да се открият следните характерни белези за тази паразитоза: фрагменти от ламинирани мембрани, с паралелна стрираност, разпръснати кукички, грануларни фрагменти и единични гигантски клетки. Хистологично при паразита се откриват мембранни кутикули и герминативен слой (патогномонични белези) (39, 41*, 42*).
ФИЛАРИАЗИ Wuchereria bancrofti B. malayi Заразяването става чрез ухапване от насекоми, които пренасят микрофилярии между два гостоприемника.	Хистологично установената клетъчна реакция при тези паразити най-често включва: изразени хронични възпалителни инфилтрати, представени от лимфоцити и плазматични клетки, хистиоцити, еозинофилни левкоцити и гигантски многоядрени клетки до формиране на грануломи. Около паразитите се открива фиброза. (7, 22, 41*, 44*)	Цитологичната находка (от тънкоиглени аспирати) включва наличие на епителни елементи, възпалителни клетки и микрофилярии. Микрофилярии на Wuchereria bancrofti се характеризират със следните особености: те са заоблени в предния край и изтънени в задния, като ядра се наблюдават по цялото протежение на тяло, без опашката. При микрофиляриите на B. malayi се наблюдават 2 терминални ядра в опашната част. Освен това, телата на микрофиляриите на Wuchereria bancrofti и B. malayi се различават по извивките на тялото и главовата част. Хистологично в тъканите се откриват както ларви, така и възрастни хелминти. Белезникави на цвят, прозрачни, нишковидни с гладка кутикула и заострени краища. Женските екземпляри достигат на дължина до 50-100мм, а мъжките до 40мм. Мъжките индивиди на W. bancrofti и B. malayi са трудно отличими, а женските са неотличими и тяхното разграничаване се прави при микрофиляриите. (7, 22, 41*, 44*)

ЗАБОЛЯВАНЕ / ПРИЧИНИТЕЛ	ХИСТОЛОГИЧНА НАХОДКА В ТЪКАНИТЕ	МОРФОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАРАЗИТА
<p>ТРИХЕНЕЛОЗА /Trichinella spiralis</p> <p>Заразяването става при поглъщане на инвазиоспособни ларви.</p>	<p>В литературата е описан интересен случай на ицистиран паразит сред мускулатурата и в огнище на инвазивен карцином на гърдата. Инфектираните мускулни влакна са оточни, загубват своята стрираност и оформят киста около ларвата.</p> <p>Ако ларвата не попадне в мускул, тя не може да образува киста и продължава своята миграция, предизвиквайки некроза и възпаление в тъканите. (41*, 44*)</p>	<p>В мускулите ларвата е завита спирално, обградена с лимонopodobна съединително тъканна капсула, като може да се наблюдава и калциране. Средни размери на трихinelната циста са обикновено 0.4x0.25 мм. (41*, 44*)</p>
<p>ШИСТОЗОМИАЗА (S. mansoni, S. japonicum, S. haematobium, S. mekongi, и S. intercalatum)</p> <p>Заразяването става чрез проникване на церкариите през интактна кожа по време на плуване и къпане във водни басейни.</p>	<p>Хистологично се откриват с витални яйца или останки от яйцата на паразита и двойки възрастни паразити във вени сред мамарните лобули. Описаната находка е заобиколена от изобилен инфилтрат от еозинофилни гранулоцити .</p> <p>Яйцата на паразита могат да са калцифицирали (11, 41*, 45*).</p>	<p>Шистозомите имат удължена, вретеновидна форма на тялото. Размерите им са варират от 0,6 до 25мм.Кутикулата им е гладка или снабдена с шипове. Паразитите се откриват сдвоени. Яйцата им притежават шип.</p>
<p>СПАРГАНОЗА / Spirometra mansoni, S. mansonioides</p> <p>Заразяването става при консумация на сурово месо от жаби и змии, но най-често при пиене на контаминирана вода (46).</p>	<p>Хистологично в тъканите, засегнати от паразита могат да се открият „малки коридорчета“ сред тъканите, породени от движението на паразита и съпътстващи се от мастна некроза.</p> <p>В тъканите около паразита може да се открие хронична възпалителна реакция, формиране на грануломи, абсцедиране и отлагане на калциеви соли (21, 46*) .</p>	<p>Паразитът се описва като панделковиден (плосък) червей с цвят слонова кост.</p> <p>При голямо увеличение паразитът показва рехавост строма и изпълнени с течност пространства, мезенхимни фибри, телца, изградени от калциев карбонат и надлъжни снопове от мускулни влакна.</p>

41* Даскалова М. Хелминти. Николов Г, Даскалова М, Атанасова М. Паразитология. Даскалова М ред 1-во издание, Издателски център ВМИ-Плевен 2004:65-122.

42*. Cancelo MJ, Martín M, Mendoza N. Preoperative diagnosis of a breast hydatid cyst using fine-needle aspiration cytology A case report and review of the literature. J Med Case Reports. 2012;6(293).

43*. Chakrabarti I, Das V, Halder B, Giri A. Adult filarial worm in the aspirate from a breast lump mimicking fibroadenosis. Trop Parasitol 2011;1:129-31.

44*. Kristek J, Marjanović K, Dmitrović B, Krajnović, Šakić K. Trichinella spiralis and breast carcinoma –A case report. Coll. Antropol. 2005; 29(2): 775–777. UDC 616.995.132:618.19-006.

45*. Lima CA, Cavalcanti AC, Lima MMM, Piva N. Pseudoneoplastic lesion of the breast caused by Schistosoma mansoni Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2004; 37:63-64.

46*. Sim S, You JK, Lee IY, Im KI, Yong TS, A case of breast sparganosis The Korean Journal of Parasitology 2002; 40 (4) :187-189.

Табл. 6.2.3. Хелминтози, които могат да засегнат гърдата

Клинично се проявява като твърда, неболезнена, неравномерна дискретна подвижна формация, обикновено множествена и често билатерална (синхронна или метакронна), но понякога солитарна.

Лезиите са значително резистентни към тънкоиглена аспирационна биопсия, поради плътната фиброзна тъкан, тъй като материалът може да бъде получен при само 50%, а изследваните клетки ще бъдат доброкачествени.

Формацията може да се установи чрез клинично или мамографско изследване.

Макроскопската и клинична находка се характеризира с наличието на зони с изразена плътност в мамарния паренхим (27).

Хистологично, промените в гърдата при захарен диабет се характеризират с наличието на хронични възпалителни инфилтрати около дуктуси и лобули (лимфоцитарен дуктит и лобулит, периваскулит и изразена фиброза на стромата, която е подчертано колагенизирана, с вид на келоид. Стромата може да демонстрира наличие на повишен брой вретеновидни стромални клетки и епителоидни миофибробласти (27). Епителоидните фибробласти могат да демонстрират възловидна подредба.

Връзката на диабета с лимфоцитния лобулит е внимателно изследвана от Kudva и кол., които установили ясна връзка с диабет тип 1 и корелация с ретинит и невропатия, но нямало последваща малигненост. Интересен е фактът, че те открили слаба връзка с аутоимунен тиреоидит.

Tomaszewski и кол., изследвали 8 пациенти, които ги сравнили с инсулин-зависими пациенти с фиброза и хроничен мастит. Те открили клетки, които не се наблюдавали при други форми и ги наименовали като епителоидни фибробласти. Тези клетки са установени при келоидо-подобен матрикс с В-клетъчна лимфоцитна инфилтрация около лобулите и дуктусите.

Диабетната мастопатия може да бъде имунна реакция към абнормния матрикс. Ако лимфоцитният мастит се наблюдава при неинсулин-зависим захарен диабет, това показва по-хетерогенен модел с по-малко възпаление и фиброза.

При мъже състоянието симулира гинекомастия (25).

• **IgG4-отнасящ се склерозиращ мастит**

Характеризира се с лезии, които образуват формации в различни органи, съставени от плътни лимфоплазмоцитни инфилтрати и стромална склероза; повишен титър на серумния IgG4 и увеличен брой тъканни IgG4 плазматични клетки.

Заболяването се среща изключително рядко, като до момента са публикувани само 4 случая. Пациентките били азиатци на възраст 37 до 54 години, които се оплаквали от неболезнени формации в двете гърди.

Хистологично, опипващите се формации съдържали плътни лимфоплазматични инфилтрати, с проминираща стромална склероза и липса на лубули. Плазматичните клетки представлявали значителна част от хроничния възпалителен инфилтрат.

Тези абнормни състояния се диференцират от диабетната мастопатия, при която фиброзата преобладава над лимфоцитната инфилтрация и характеристично е ограничена до една стеснена зона около лобуларни единици, дуктуси и съдове, и плазматични клетки.

След поставяне на диагнозата няма данни за рецидивирание след хирургична ексцизия (33).

• **Системен лупус**

Лупус еритематозус е автоимунно заболяване, засягащо множество системи в организма. Засягането на гърдата е необичайна проява на *lupus erythematosus profundus* (лупусен панникулит), характеризираща се със засягане на подкожната мастна тъкан (22).

Макроскопски, лезиите в гърдата при системен лупус са представени от подкожни или дълбоки, единични или множествени възли, наподобяващи клинично и мамографски карцином (22,40). Хистологичната находка при системен лупус се характеризира с така наречения „лупусен панникулит“ (*lupus panniculitis*), включващ хиалинна мастна некроза, лимфоцитни инфилтрати, заобикалящи

некротичните фокуси, перисептален лобуларен панникулит и микрокалцификати (40). Други съпътстващи промени са тези в подлежащата кожа-перивазални и периаднексиални лимфоцитни инфилтрати, хиалиноза на субепидермалните папиларни зони (40). Наличието на анамнестични, клинични и лабораторни данни за лупус еритематозус подпомага диагностиката и следва да се отразява в документацията, придружаваща тъканната проба.

• **Дерматомиозит**

Дерматомиозита е рядко срещано хронично протичащо автоимунно заболяване, характеризиращо се с мускулна слабост в проксималните мускулни групи и характерни кожни лезии.

Според данни от случая описан от Prendergast M и Hopkinson N. Макроскопски, лезията в гърдата при дерматомиозит се характеризира с оформяне на плътна формация и наличие на мамографски установени калцификати (30).

Хистологично се открива панникулит и микрокалцификати. Хистологичната картина е сходна с тази на системния лупус еритематозус (30). За правилната диагноза са необходими подробни клинични данни за пациента и неговото основно заболяване.

• **Амилоидоза**

Амилоидозата е заболяване, протичащо с екстрацелуларно отлагане на фибрилерна протеин-съдържаща субстанция, наречена амилоид. Въпреки че амилоида има сходен морфологичен вид, физични и оцветителни свойства, химическият му състав е хетерогенен. Често, амилоидозата е съпътствана от мамографски установими микрокалцификати, които са suspectни за малигнен процес и са причина за биопсиране на лезията (16).

Според Said SM и сътр. амилоидозата на гърдата е предимно тип AL (съставен от капа леки вериги на антитела) и е свързана със системна амилоидоза в близо половината от случаите и с малигнено хематологично заболяване, засягащо гърдата в над половината от случаите.

Макроскопската находка може да бъде неспецифична (16) или да е представена като възловидна формация (15).

Цитологичната находка е свързана с наличието на амилоид (аморфен, с хиалинна плътност) и гигантски клетки (15).

Хистологично, при рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин, амилоида е представен от аморфна, еозинофилна материя около дуктуси, лобули и около съдове. Около зоните на отлагане на амилоид, могат да се наблюдават микрокалцификати. Амилоидните отлагания се позитивират при хис-

тохимичната реакция Конго ред (Congo red) (16). Около зоните на отлагане на амилоид се наблюдават и гигантски клетки тип "чуждо тяло", които могат да бъдат съпътствани от перидуктална лимфоцитна инфилтрация. Описан е и случай на амилоид-тумор със зони на костна метаплазия (15).

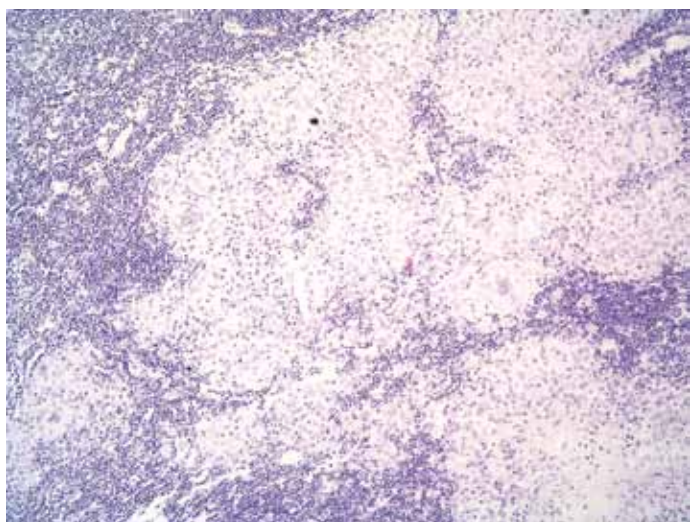
• Саркоидоза и саркоидоподобна реакция

Засягането на гърдата при саркоидоза може да бъде класифицирано като засягане на гърдата при пациенти със саркоидоза, пациенти със саркоидоза и рак на гърдата и пациенти с рак на гърдата и съпътстваща саркоидоподобна реакция в гърдата.

По своята същност, саркоидозата е идиопатично системно грануломатозно възпалително заболяване. Засягането на гърдата е екстремно рядко, но когато е факт, то може да създаде диференциално диагностични проблеми. Макроскопски, саркоидните огнища са сивкаво-белезникави, умерено плътни.

Хистологичната картина при саркоидозата се характеризира с наличие на грануломи, съставени от гигантски многоядрени клетки тип Лангханс, епителоидни клетки, единични лимфоцити (19). Някои автори описват наличието на малки некротични фокуси (които не са казеозна некроза) (19), други не наблюдават подобни изменения (5) (Виж Фиг.6.2.7)

Възможно е мамографската находка при саркоидоза да е неотличима от тази при инвазивен лобуларен карцином. Хистологичното установяване на неказеифициращи грануломи (без казеозна некроза, виж туберкулоза) в мамарния паренхим и дрениращите гърдата лимфни възли, не бива да става повод за игнориране на потенциалното наличие на съпътстващ тумор. Тъкмо обратното, според Moller DR, наличието на неказеифициращи грануломи може да се наблюдава в съседство с тумори и по-рядко в дрениращите локорегионал-



Фиг. 6.2.7 Саркоидна реакция в лимфен възел представена предимно от епителоидни клетки и единични клетки тип Лангханс

ни лимфни възли, така наречената саркоидна реакция се наблюдава най-често при лимфоми, рак на гърдата, първичен белодробен рак, бъбречно-клетъчни, овариални и стомашни карциноми (26). Хистологично, саркоидна реакция е неотличима от саркоидозата, като категоризирането на хистологичната находка е препоръчително да става в контекста на пълното познаване на данните от извършени инструментални изследвания, клиничните и анамнестични данни за конкретния пациент.

• Грануломатоза на Вегенер

Грануломатозата на Вегенер (Wegener's granulomatosis) е форма на некротизиращ васкулит, характеризира се класически с остри, некротизиращи грануломи на горни и долни дихателни пътища, фокален некротизиращ васкулит, засягащ горни и долни дихателни пътища и фокален или дифузен гломерулонефрит.

Макар и рядко, грануломатозата на Вегенер, може да бъде наблюдавана в гърдата. Макроскопската находка при Вегенеровата грануломатоза в гърдата, е представена от Rambakian H и сътр. като окръглена, плътна маса с пъстра, сиво-белезникава срезна повърхност (28).

Хистологичните характеристики включват наличие на Вегенеровата грануломатоза в гърдата включват зони на некроза, изразена инфилтрация от хистиоцити, плазматични клетки, лимфоцити, левкоцити, оформяне на грануломи, съставени от гигантски клетки тип Лангханс и разрушаване на малки дуктуси. Съдовите стени са с белези на активно възпаление и наличие на фибриноидна некроза (28).

Поставянето на диагнозата грануломатоза на Вегенер на гърдата е трудна задача, поради широкия диференциално диагностичен спектър на заболявания и състояния, които трябва да бъдат изключени (28).

В някои случаи, проявите на това заболяване са първоначално в гърда (28) и в тези случаи поставянето на правилна диагноза е от съществено значение.

6.2.5 Циркулаторни нарушения на гърдата. Инфарциране

Възникването на спонтанно инфарциране в гърдата е рядко срещано състояние, което в голяма част от случаите се свързва с бременност, като се наблюдава не рядко при бифазни тумори (24).

Спонтанно инфарциране на бифазни тумори може да се наблюдава като в случаи свързани с бременност, така и при жени в менопауза и след тънкоиглена аспирационна биопсия.

Макроскопска характеристика на инфарктите в гърдата зависи от тяхната давност и наличието на съпътстваща находка. Находката може да бъде описана като сиво-белезникаво-жълтеникави възелчета с периферни зони на хиперемично-хеморагични промени (24).

Хистологичната находка при инфарктите на гърдата е описана подробно от Lucey JJ. Според тези описания, инфарктираните зони се характеризират с наличие на коагулационна некроза и запазени съединително-тъканни компоненти на лобулитите и ацините. При лезиите с известна давност по периферията могат да се наблюдават натоварени сидерофаги, лимфоцити, плазматични клетки и начал-

но образуване на грануляционна тъкан. Възможно е наличието на калциеви отлагания. Възможно е да се открият съдове с интимална фиброза и тромбозирали съдове, като тромбите могат да са с различна степен на организация (24).

В литературата е описан случай на хеморагично инфарктиране на гърдата след антикоагулантна терапия (5).

Книгопис:

1. Таков, Р., Б. Алексиев. Възпалителни процеси на млечната жлеза. Хирургия, XLII, 1989, 1, 19-22
2. Торосян А Белодробна туберкулоза Тишева С Ред. Вътрешни болести Първа част Издателски център МУ-Плевен, Плевен, 2013: 435-471.
3. Akay H, Girgin S, Ozmen CA, Kilic I, Sakarya H. An unusual bilateral mastitis in a postmenopausal woman caused by Brucellosis. *Acta chir belg*, 2007, 107, 320-322.
4. Akcan, A., Akyildiz, H., Deneme, MA. et al. Granulomatous Lobular Mastitis: A Complex Diagnostic and Therapeutic Problem. *World J Surg* (2006), 30, 1403-1409
5. Banik S, Brun C. Haemorrhagic breast infarction complicating anticoagulant therapy. *Postgrad Med J* 1982;58:41-42 doi:10.1136/pgmj.58.675.41.
6. Bassler, R. Mastitis. Classification, histopathology and clinical aspects. *Pathologie*, 18, 1997, 1, 27-36
7. Basu A, Gon S, Bera S, Chakravarti S Breast filariasis: A rare cytomorphological diagnosis *J PAK MED STUD* 2013; 3 (2) 103 -105.
8. Beggs FD, Loosemore T, Knowles S, Kark AE Oleogranuloma of the breast simulating carcinoma. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1985; 78:493-494.
9. Beller, F.K. Infections of the breast. In: Infectious diseases. S.L. Gorbach, J. G. Bartlett (eds.) WB Saunders Comp., 1992, 894-896
10. Bertin, M.L., J. Grove, S.M. Gordon. Determinants of surgical site infection after breast surgery. *Am. J. Infect. Control.*, 26, 1998, 1, 61-65
11. Chau HHL, Tang APY, Tse GM, Ma TKF, Chan SK Breast schistosomiasis presenting as mammographic calcifications *J HK Coll Radiol*. 2010;13:43-5.
12. Chavan DR, Kullolli G, Metan BB, Javalgi AP. Primary Actinomycosis of Breast in Post-Menopausal Woman: A Case Report. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2014; Vol. 3, Issue 19, May 12; Page: 5279-5282, DOI: 10.14260/jemds/2014/2588
13. Christensen L.H., Breiting V.B., Aasted A., Jørgensen A, Kebuladze I Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 111: 1883, DOI: 0.1097/01.PRS.0000056873.87165.5.
14. Coyne JD, Intraductal Membranous Fat Necrosis in a Fibroadenoma: A Case Report *INT J SURG PATHOL* 2013, doi: 10.1177/1066896913513835.
15. Deolekar MV, Larsen J, Morris JA Primary amyloid tumour of the breast: a case report. *J Clin Pathol* 2002;55:634-635.
16. Díaz-Bustamante T, Iribar M, Vilarrasa A, Benito A, López-Ríos F. Primary amyloidosis of the breast presenting solely as microcalcifications. *AJR* 2001;177:903-904.
17. Dixon, J.M. Outpatient treatment of non-lactational breast abscesses. *Br. J. Surg.*, 79, 1992, 56-57
18. Dragoumis DM, Assimaki AS, Vrizas TI, Tsiptsoglou AP. Axillary silicone lymphadenopathy secondary to augmentation mammoplasty *Indian J Plast Surg.* 2010;43(2): 206-209. doi: 10.4103/0970-0358.73453.
19. Fiorucci F, Conti V, Lucantoni G, Patrizi A, Fiorucci C, Gianunzio G, Di Michele L. Sarcoidosis of the breast: a rare case report and a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006; 10: 47-50.
20. Hashim H, Alli K, Faridah Y, Rahmat K Cotton-ball granuloma mimicking axillary lymphadenopathy in a breast cancer patient *Biomed Imaging Interv J* 2011; 7(3):e19. doi: 10.2349/bij.7.3.e19.
21. Hong SJ, Kim YM, Seo M, Kim KS. Breast and scrotal sparganosis Sonographic findings and pathologic correlation *J Ultrasound Med* 2010; 29:1627-1633
22. Kaur R, Phillip KJ, Masih K, Kapoor R, Johnny C. Filariasis of the breast mimicking inflammatory carcinoma. *LabMedicine* 2009; 40:683-85.
23. Leung KM, Gary Yeoh PS, Chan KW, Breast pathology in complications associated with polyacrylamide hydrogel (PAAG) mammoplasty *Hong Kong Med J* 2007;13:137-40
24. Lucey JJ. Spontaneous infarction of the breast *J. clin. Path.* 1975; 28:937-943.
25. Mansel RE., Webster DJT., Sweetland HM. *Benign Disorders and Diseases of the Breast.* 3rd edition. Elsevier Limited 2009
26. Moller DR. Rare manifestations of sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005; 32: 233-250
27. Neetu G, Pathmanathan R, Weng NK Diabetic mastopathy: A case report and literature review. *Case Rep Oncol* 2010;3:245-251. DOI: 10.1159/000318641.
28. Pambakian H, Tighe JR Breast involvement in Wegener's granulomatosis *J. clin. Path.*, 1971, 24, 343-347
29. Paredes-Lopez, A., G. Moreno. Non-puerperal mastitis. *Clinical study of 30 patients.* *Gynecol. Obstet. Mex.*, 63, 1995, 226-230
30. Prendergast M, Hopkinson N. Breast calcinosis, panniculitis and fat hypertrophy in a 35-year-old woman with dermatomyositis *Rheumatology* 2007; 46 (8): 1378-1379. doi: 10.1093/rheumatology/kem144
31. Rainsbury R., Coventry BJ., Giuliano A. et col. *Breast Surgery.* In: *Breast, Endocrine and Surgical Oncology*, 1st edition, Coventry BJ. (Eds.). Springer - Verlag London 2014
32. Ramdial PK, Chetty R. Vasculitis-induced membranous fat necrosis. *J Cutan Pathol.* 1999 Sep;26(8):405-10.
33. Rosen PP *Inflammatory and Reactive Tumors.* Rosen PP Ed. *Rosen's Breast Pathology* 3-rd ed. Lippincott Willtams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2009 pp.33-70.
34. Salfelder K, Schwarz J. Mycotic „pseudotumors“ of the breast. Report of four cases. *Arch Surg.* 1975; 110:751-754
35. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *International Seminars in Surgical Oncology* 2005, 2:26 doi:10.1186/1477-7800-2-26
36. Shelat VG, Pandya GJ, Dixit R. Tuberculous mastitis with rib erosion. *JIACM* 2005; 6(1): 82-85
37. Sriram KB, Moffatt D, Stapledon R. Tuberculosis infection of the breast mistaken for granulomatous mastitis: a case report *Cases Journal* 2008, 1:273 doi:10.1186/1757-1626-1-273.
38. Tewari M, Shukla HS Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features and management. *Indian J Med Res.* 2005; 122:103-110
39. Uncu H, Ereku S. Hydatid cyst of the breast *Acta chir belg*, 2007, 107, 570-571
40. Wani AM, Hussain WM, Fatani MI, Shakour BA. Lupus mastitis - peculiar radiological and pathological features. *Indian J Radiol Imaging.* May 2009; 19(2): 170-172. doi: 10.4103/0971-3026.50834.

6.3 Доброкачествени тумори на млечната жлеза

Бенигнените тумори произхождат от епитела или стромата на гърдата. Най-чести и с най-голямо клинично значение са фиброаденомът и папиломът. Останалите формации са редки и включват различни видове аденоми и някои мезенхимални образувания. Въпреки, че филоидният тумор има вариращ агресивен потенциал, той също се включва към доброкачествените лезии на млечната жлеза.

От морфологична гледна точка, бифазни тумори на гърдата е сборна категория, обединяваща доброкачествени и злокачествени лезии, характеризирани се с едновременна пролиферация на епителната и стромалната компонента на гърдата (24). В основните източници, посветени на патологията на гърдата няма единодушно мнение кои лезии попадат в тази категория, като само две от обособените нозологични единици се повтарят- фиброаденоми и филоидни тумори (24,32,43,44). Освен фиброаденомите и филоидните тумори, Rosen PP разглежда фиброаденоматоидна мастопатия (склерозираща лобуларна хиперплазия), като бифазен тумор на гърдата (32). Tavassoli FA и Eusebi V пък разглеждат три основни нозологични единици- фиброаденоми, филоидни тумори и перидуктални стромални тумори, като фиброаденоматозната (-тоидната) хиперплазия се споменава, като честа съпътстваща находка при фиброаденоми (44). В последното, четвърто, актуализирано към 2012 година издание на "СЗО класификация на туморите на гърдата" хартумите се разглеждат редом с фиброаденомите и филоидните тумори (47). Moinfar F разглежда бифазните тумори като фиброаденоми и филоидни тумори (24).

В настоящето изложение, като бифазни тумори на гърдата ще бъдат разгледани фиброаденоматоидна мастопатия, фиброаденоми, филоидни тумори и перидуктални стромални тумори.

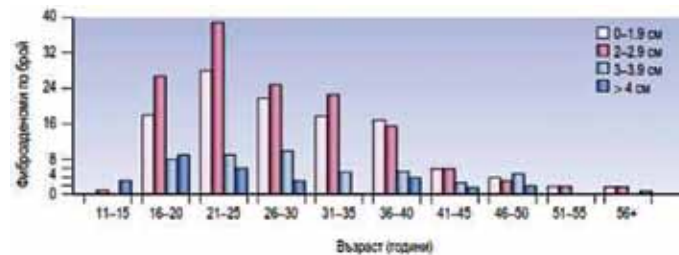
6.3.1. Фиброаденом

СЗО определя фиброаденома като „дискретен доброкачествен тумор, който се състои от съединителна тъкан и епителна пролиферация“.

В своята класическа форма, фиброаденомът е едно от най-често срещаните, добре разпознаваеми и сравнително лесно третирувани доброкачествени нарушения (21).

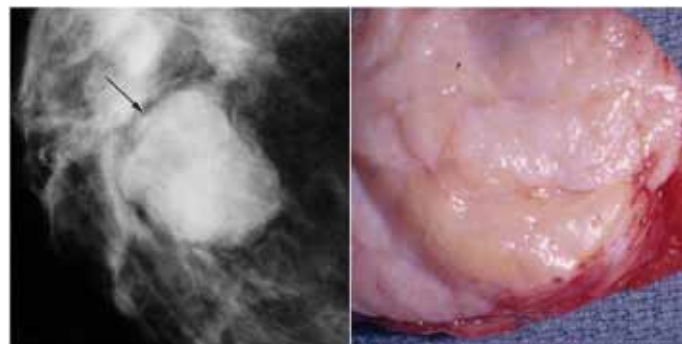
Това е плътен, добре ограничен бенигнен тумор, съставен от епителни и мезенхимни компоненти на лобулите. Честотата му при жените варира от 15 до 23 %, като по-често се среща при чернокожи, в сравнение с бели. Обикновено се диагностици-

ра между 25 - 35-годишна възраст (фиг.6.3.1). Има бавно протичане, с изключение на ювенилния подтип, характерен за юношеската възраст, за който е типичен бързия растеж (4,8).



Фиг. 6.3.1 Честота на фиброаденомите според размера и възрастта. (21)

Фиброаденомът е най-често локализиран в лявата гърда (виж фиг. 6.3.2).



Фиг. 6.3.2 Мамографски и макроскопски вид на фиброаденом

Лобуларният произход обяснява много характеристики на фиброаденома като например защо най-често се среща при млади жени по време на интензивно лобуларно развитие и защо стромата играе такава важна роля при фиброаденомите. Той произхожда от хормоно-зависимата строма на лобула, а не от фиброзната съединителна тъкан на паренхимата на млечната жлеза. Също така се обяснява и защо повечето от случаите на рак на млечната жлеза при фиброаденом са от по „доброкачествен“ тип - лобуларен карцином ин ситу (LCIS).

Тази концепция е подкрепена от проучването на Archer и Omar, които установили, че всички клетъчни елементи на фиброаденома са нормални при конвенционална хистология и електронна микроскопия. Епителните и миоепителни клетки поддържат нормална взаимовръзка. Туморният обем се дължи на увеличаване в размера на фибробластите, фиброцитите и колагена, и всички показали нормални характеристики. Noguchi и сътрудници установили, че фиброаденомите са поликлонални, тъй като те имат повече хиперплазия отколкото неоплазия, за разлика от филоидните тумори, които са моноклонални. Поликлоналността на фибро-

аденомите се състои в епителната и мезенхимна компонента, докато при филоидните тумори има наличие само на строма в млада възраст (21).

Фиброаденомът е хормоночувствителен тумор, който зависи от менструални нарушения и нараства бързо по време на бременността.

Високите нива на естрогеновия рецептор са във връзка с епителната пролиферация, ниските нива съответно на мезенхимна клетъчна пролиферация (4,8).

Етиологията на фиброаденома е неясна, но се отразява фактът, че лобуларната пролиферация е в отговор на естрогенната стимулация.

Интересна хипотеза са повишените нива на bcl-2 гена в епителните клетки на фиброаденомите. Генът се среща в голям брой тъкани и тумори и играе роля при удължаване живота на клетката чрез предпазване от възникване на апоптоза. Той се открива само в епителните клетки и е важен фактор в развитието на фиброаденомите (21).

Тютюнопушенето се явява протективен фактор в патогенезата на доброкачествения тумор. В едно проучване от Canada, е установен нисък относителен риск от 0,49 (0,28-0,98) при активни пушачи. Baildam et al. установили връзката на фиброаденома с циклоспорин А при бъбречна трансплантация.

При пациенти с фиброаденом се откриват понижени серумни нива на фоликуло-стимулиращия хормон (FSH), а нивата на пролактин и естрадиола са повишени (21).

Повечето фиброаденоми са от 2 до 5 см по размер. На срез те имат изпъкнала, лобулирана, сиво-бяла срезова повърхност с цепковидни пространства. Наблюдават се и смесени области.

Хистологично се различават два типа фиброаденоми - периканаликуларни и интраканаликуларни. При изразена стромална пролиферация и деформация на жлезните компоненти, които стават цепковидни, се касае за интраканаликуларен фиброаденом (проминиране на стромата в каналите). В случаите, при които стромата расте около жлезни-

те структури, които са с окръглен лумен, лезията се означава като периканаликуларен фиброаденом. (Фиг. 6.3.3)

Като цяло, фиброаденомите могат да демонстрират голямо разнообразие от структурни вариации. Това разнообразие включва: повишен целуларитет на двете фази на тумора (ювенилен фиброаденом), лактационни промени, апокринни промени, сквамозна метаплазия в епитела, наличие на гигантски многоядрени клетки, белези на фиброкистични промени, строма с изразена клетъчна компонента, изразени миксоидни промени, инфарциране, фиброкистични промени, хиалинизация на стромата, наличие на калцификати в стромата, наличие на компоненти от зряла мастна, хрущялна, костна, гладкомускулна тъкан в стромата, наличие на различна степен на атипия в епителната компонента (21,45,47).

Клинично фиброаденомът при млади жени се проявява като малко, кръгло или лобулирано, твърдо, дискретно уголемяване с голяма подвижност. Повишената му мобилност се дължи на неговата енкапсулираност. При възрастни жени клиничната картина далеч не е толкова ясна както при млади, поради инволутивните фибротични промени. Туморът е малък, твърд, камъковиден с умерена подвижност.

Понякога може да има значително увеличение в размера на тумора при бременни. Това се свързва с общата жлезиста хиперплазия, дължаща се на инфаркция или стромална хиперплазия.

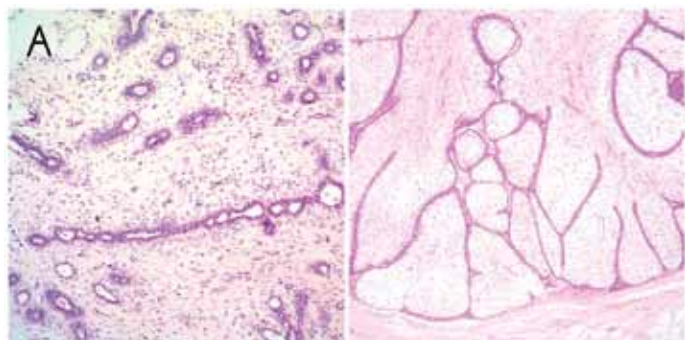
След менопаузата се предполага, че туморите инволуират. По време на този процес може да се появят калцификати. Devitt докладвал 4379 жени над 55 годишна възраст с оплакване от болка в гърдата. Само 8 са били с фиброаденом и 4 от тях с калцификати (21).

Поставянето на диагнозата обикновено не представлява проблем. Понякога може клинично да бъде сбъркан с дебелостенна киста. В този случай тънкоиглената аспирационна биопсия подпомага диагнозата.

Поведението включва проследяване в динамика - клинично и ехографски при млади жени и мамографски след 40-годишна възраст. При бързонарастващи фиброаденоми или липса на възможност за контролни прегледи се извършва енуклеация. (4)

Класическото хирургично лечение е ексцизия на формацията чрез малък разрез над фиброаденома. При тумори под 3 см се прилага периареларен разрез. Описани са различни минимално-инвазивни техники като най-често срещана е вакуум-асистираната щанцова биопсия.

Има тенденция фиброаденомите да се лекуват с хормонална терапия като - тамоксифен, даназол



Фиг. 6.3.3 Периканаликуларен (А) и интраканаликуларен(Б) фиброаденом ХЕ; 100x

и прогестогени. Поради липса на хистологични резултати и дългосрочно проследяване, липсват резултати. Viviani et al. публикували данни за резултатите от лечението на 65 пременопаузални пациентки, които приемали различни дози тамоксифен за 50 дни. Пациентите, които получавали 20 мг дневно показали значително намаляване в размера на туморите, като фиброаденомът бил ексцизиран в края на проведения период (21).

В момента са в ход клинични проучвания за лечение на фиброаденоми с високочестотен ултразвук (HIFU).

6.3.1.1. Фиброаденом при бременност

Фиброаденомите често се проявяват с увеличение в размерите по време на бременност и секреторни промени при лактация, и показват регресия след раждане. Azzopardi документирал научни съобщения демонстрирайки подобни секреторни промени по време на лактация при пациенти, получавали високи дози прогестогени (21).

6.3.1.2. Миксоиден фиброаденом

Това е наследствено състояние, при което фиброаденомите се свързват с миксоми на сърцето и кожата. Тези промени са описани при синдром на Карни (21).

6.3.1.3. Фиброаденом с многоядрени гигантски стромални клетки

Powell и кол. са описали 11 случая на фиброепителни тумори, които съдържали многоядрени гигантски стромални клетки, установени при незабележителни промени в гърдата (21).

6.3.1.4. Фиброаденом и рак на млечната жлеза

Има три клинични аспекти на връзката между фиброаденом и рак на млечната жлеза, които трябва да бъдат обсъдени. Това са:

- връзка на рака с фиброаденома
- наличие на последващ рак на гърдата при пациенти с фиброаденом
- възможна прогресия на фиброаденома до филоиден тумор (21).

6.3.1.5. Фиброаденом при мъже

Макар и рядко, се наблюдават при пациенти, провеждащи терапия с естроген при лечение на карцином на простатната жлеза. В резултат на стимулация на естроген при мъжа може да се развият следните състояния: гинекомастия, фиброаденом, филоиден тумор и фиброаденоматоидна хиперплазия. Последната се среща често при терапия със спиринолактон (21).

6.3.2. Гигантски фиброаденом

Гигантски фиброаденом е тумор, който надвишава 3 см в своя диаметър. Някои автори в миналото описвали случаи с тегло 500 г. и диаметър от 5 до 10 см. Днес в практиката повечето тумори са около 10 см, срещат се през репродуктивния живот, 5 години след менархето и едно десетилетие преди менопаузата (21).

6.3.2.1. Гигантски фиброаденом при юноши

Това състояние се определя като фиброаденомоподобен тумор, надвишаващ 5 см в диаметър и се появява най-често между 11 и 20 годишна възраст. Те са по-често единични отколкото множествени. Диагностичните проблеми, които могат да настъпят варират от недостатъчно разпознаване на лезията до объркване с малигненост или хипертрофия. Екстремна форма на единичния гигантски фиброаденом се наблюдава при бременни като форма на макромастия.

Клиничните симптоми започват в началото или скоро след пубертета, с внезапен растеж, проминиращи вени и улцерации по кожата. Пациентите често съобщават за циклични промени в засегнатата гърда, пременструална болка и нарастване размера на гърдата с болезненост по време на менструация.

При тези тумори са открити широк спектър от промени в епителните и съединителнотъканните елементи. Епителният елемент показва различна степен на хиперплазия, докато стромата варира от фиброзна до клетъчна с или без митотична активност. Няма данни за атипични клетки.

Прието тези тумори да се третират на базата на клиничната диагноза чрез енуклеация. Образната диагностика и биопсията не повлияват лечението и често могат да доведат до фалшива диагноза на малигненост и обсъждане на ненужно радикално лечение.

Гигантските фиброаденоми обикновено са разположени по-дълбоко в гърдата, поради което най-подходящ метод за тяхното премахване е чрез субмамарна инцизия. Това дава отличен козметичен резултат. Комплексните реконструктивни процедури като вмъкване на деепителизирана кожа или силиконова протеза, редуccionна мамопластика или вмъкване на експандер са неподходящи (21,32).

6.3.2.2. Гигантски тумори на гърдата в перименопаузалния период

Гигантските тумори на гърдата показват втори пик в честотата на пре и перименопаузалния период. Такива тумори се нуждаят от внимателна клинична и хистологична оценка и се разделят на: (21)

- Гигантски фиброаденом - огромна туморна маса, която има ясни данни за доброкачествен фиброаденом. Третира се както другите тумори в по-младата възрастова група, но не може да е нуклеира, поради асоциираната инволутивна фиброза. Туморът може да рецидивира.

- Фиброаденоматоидна хиперплазия - състояние, при което гърдата съдържа много фокални огнища, които са хистологично идентични с фиброаденома.

- Цистосаркома филоидес
- Сарком
- Карцином

6.3.3. Ювенилен фиброаденом

Това е бързорастящ, често двустранен тумор, наблюдаващ се при млади момичета в годините около менархето. Може да бъде болезнен и да доведе до асиметрия на гърдите вследствие големите размери, които достига.

Патоморфологично е характерна активната пролиферация на епителните и съединителнотъканни компоненти.

Лечението на тези тумори най-често е оперативно. Важно е да се отбележи, че фиброаденомите в пубертета показват склонност към рецидивирание (33).

6.3.4. Филоиден тумор (Cystosarcoma phylloides)

Понятието Cystosarcoma phylloides е предложено от J. Muller през 1838 г., който е автор на една от най-ранните класификации на неоплазмите на млечната жлеза. За дефинирането на този фибро-епителиален тумор са използвани над 60 различни определения. В класификацията на СЗО от 1981 г. той е отбелязан като "филоиден тумор" (1).

Среща се сравнително рядко, от 0,3 до 1,0 % от всички тумори на гърдата. Най-често се диагностицира в перименопаузална възраст - 40 - 50 години. При азиатците филоидните тумори се срещат и в по-млада възраст - 25-30 години. Клинично филоидните тумори се появяват като едностранни, твърди, безболезнени образувания, които не са прикрепени към кожата (35).

Характеризират се с начален бавен растеж и следващо бързо развитие, при което може да достигне големи размери (10 - 15 cm). В тези случаи палпаторно се установяват плътни участъци и мековати зони, включително кистични структури. Кожата над тумора може да бъде улцерирана (26).

Макроскопски лезията е окръглена, лобулирана, но не инкапсулирана. Размерите и вариат от ня-

колко сантиметра до няколко десетки сантиметра в диаметър. Тя е сивкаво-белезникава, жълтеникава на цвят, солидна или кистична срезна повърхност, с макроскопски видими листовидни проекции в кистите, а според Rosen PP, предимно при малигнените варианти, могат да се наблюдават участъци на некроза, кръвоизливи и инфаркти (32).

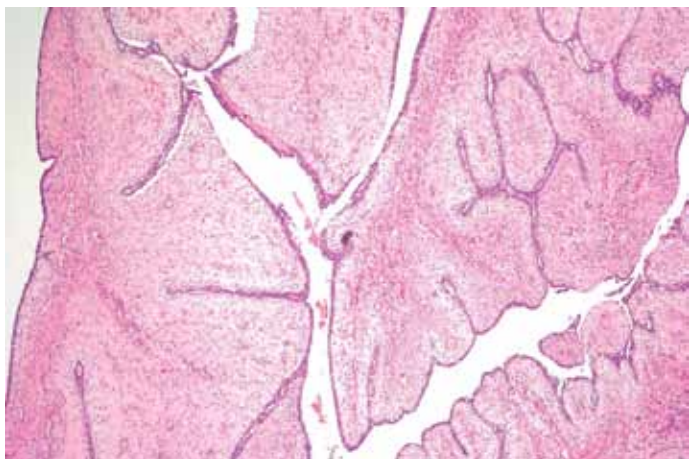
В последното издание на СЗО от 2012год. се препоръчва изготвянето и изследването на 1 хистологично блокче за всеки сантиметър от най-големия диаметър на тумора (47)]. Това означава, че от един тумор с диаметър 7cm би следвало да се изготвят и изследват поне седем хистологични блокчета, за да могат да бъдат обхванати голяма част от хетерогенните полета на тези тумори. Друг вариант е прибягването към употребата на големи хистологични срези(включващи целия тумор)(нагледни примери могат да се открият в (32).

Като цяло микроскопската картина е разнообразна и варира в широки граници. Класическата хистологична находка включва наличието на различно изразена клетъчна мезенхимна компонента (съставена предимно от източени клетки) и епителни компоненти, съставени от епителни и миоепителни клетки, които са организирани в листовидни протрузии в оформили се в тумора кистични и цепковидни пространства (24,32,44). Въпреки че експресията на пролиферативния маркер Ki-67 е свързана с митотичната активност, тя няма пряко отношение към прогнозирането на риска от рецидиви.

От практическа гледна точка е по-удобно, хистологичните характеристики на филоидните тумори да бъдат разгледани в контекста на техния малигнен потенциал. С важна роля от прогностична гледна точка са типа на растеж (инфилтративен или експанзивен); целуларитета на лезията, наличието на клетъчен атипизъм и броя на митозите (24,47).

За бенигнените филоидни тумори (Фиг. 6.3.4) е характерен като цяло нисък митотичен индекс, който обаче, варира при отделните автори от 3 до 5 митози на 10 зрителни полета при сборно увеличение 400 х. Според Tan PH и сътр. (47) и обобщените от Al-Atrooshi SA данни, митотична активност <5 митози на 10 зрителни полета при сборно увеличение 400х е горната граница за попадане в категорията „бенигнен“ . Според други автори митозите следва да са по-малко от 3 , а според Rosen PP, до 1-2 митози на десет зрителни полета 40х. За бенигнените филоидни тумори е характерен предимно експанзивен растеж, слабо изразена атипия, липса на свръх разрастване на стромата (stromal overgrowth) (24,32,47)]. Епителната компонента не показва съществени отклонения от нормалната морфология. Наличието на некрози и/или еди-

нични гигантски клетки в стромата (мезенхимната компонента) на филоидните тумори не е белег за малигненост. Обикновено малигнените филоидни тумори са тези, при които митотичната активност е ≥ 10 митози на 10 зрителни полета при увеличение 400x [3,22] или > 3 митози [17,23] или > 5 митози (32). Освен това, при тях се наблюдава инфилтративен или експанзивен тип на растеж, наличие на свръхрастване на стромата (не се откриват епителни компоненти по цялото зрително поле на малко увеличение -20-40x), клетъчната атипия е умерена или силно изразена, като се наблюдават различни саркоматозни компоненти (24,47)



Фиг. 6.3.4 Бенигнен филоиден тимор 100x

Някои ръководства поставят между тези две категории междинната група на филоидните тумори с гранична степен на малигненост (32,47), докато други, избягват обособяването на група с гранична степен на малигненост (24,44). При авторите, разглеждащи туморите с гранична степен на малигненост, прага на митотичната активност, за да бъде приета за такава е от пет до девет митози, включително на десет зрителни полета или между 2 и 5 митози на десет зрителни полета. Тези лезии са с умерен целуларитет и клетъчен атипизъм на мезенхимната компонента, напомящи за стромален сарком с ниска степен на малигненост или фиброматоза (32,40).

Докато доброкачествените и филоидните тумори с гранична степен на малигненост предимно рецидивират локално, малигнените филоидни тумори притежават и метастатичен потенциал (24,40,47)

При рецидивирание филоидните тумори могат или да се проявят като лезии със същата степен на диференциация или като по-недиференцирани. В редки случаи рецидивите могат да имат вид на позрели лезии в сравнение с първичния тумор.

При предоперативно изследване туморните маркери (CA15.3 и СЕА) са почти винаги в нормални стойности. Имунохистохимично може да бъде установена експресия на PgR в стромата на част от

филоидните тумори на гърдата, но експресията на ER е значително по-рядко срещана (32).

Диференциалната диагноза включва ювенилен фиброаденом, метапластичен карцином и карциносарком на млечната жлеза.

Лечението на филоидните тумори е оперативно. Възрастта е важна при поведение на тези лезии. Под 20-годишна възраст те могат да бъдат лекувани чрез енуклеация. Naagensen публикувал един от най-големите научни доклади относно оперативното лечение при филоидните тумори. Той препоръчва широка локална ексцизия първоначално за лечение на доброкачествени филоидни тумори. Имал 28 % честота на локалните рецидиви от 43 пациенти с локална ексцизия, с минимално 10-годишно проследяване. Само 3 от рецидивите наложени извършване на вторична мастектомия на втория етап (21).

При малки размери (под 3 cm) се извършва квантанектомия, за да може резекцията да бъде направена на поне 2 cm в здрава тъкан. В останалите случаи метод на избор е семплата мастектомия.

Аксиларна дисекция по принцип не се налага, защото малигнените варианти не метастазират лимфогенно, а хематогенно (бял дроб). В единични случаи, когато се палпират възли в аксилата се прави лимфаденектомия на I и II ниво. При пациентките с мастектомия не се препоръчва адювантна лъчетерапия (16, 33).

Поради инфилтративния растеж в 20 - 30 % от случаите с цистосарком след биопсия се установяват рецидиви.

Средният интервал от време между поставянето на диагнозата на първичния и рецидивирания доброкачествен тумор е 2 години. Относително малък брой пациентки със злокачествен филоиден тумор ще развият хематогенни метастази с локализация в бял дроб и скелет. Метастазите в аксиларните лимфни възли са редки, но са били описани в 10-15 % от случаите със системни метастази (36).

Локалните рецидиви при бенигнените типове не оказват влияние върху преживяемостта на пациентките.

6.3.5. Перидуктални стромални саркоми

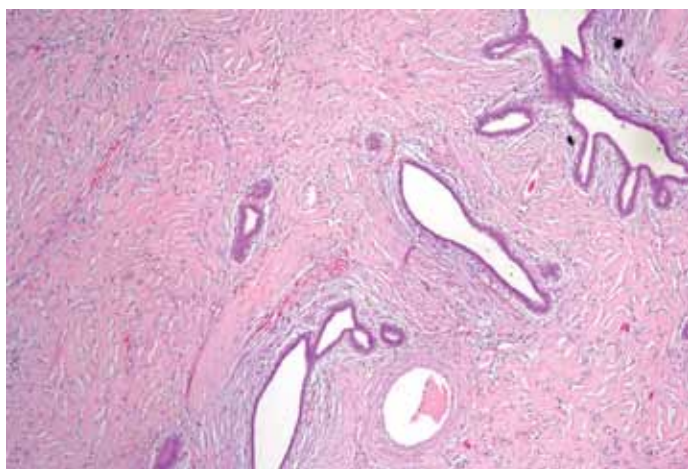
Перидукталните саркоми на гърдата са изключително рядко срещани неоплазми. Смята се, че последните произхождат от дукталната строма. Клиничната картина и находката от образните изследвания са неспецифични.

Перидукталните саркоми на гърдата могат макроскопски да се проявят като маса с неправилен контур и неясна отчасти набелязана граница от околния паренхим (44)

Хистологично се установява бифазност на лезията, представена от епителна и мезенхимна компонента. Епителната компонента е съставена от жлезни единици с обичайна структура, които не показват характерните за филоидния тумор листовидни проекции. Мезенхимната компонента е представена от епителоидни или източени клетъчни пролиферации около каналите, като туморните клетки са със слабо изразени белези на атипия. Туморните клетки са позитивни за CD34 (миофибробластен произход) (43) Митотичната активност на стромалните клетки варира от 3-5 до над 10 митози на 10 зрителни полета [14,23]. В диференциално диагностичен план трябва да се имат предвид също миоепителен карцином и малигнен филоиден тумор. Съществува и доброкачествено състояние „перидуктална стромална хиперплазия“, при което миофибробластните пролиферации са без белези на атипия (43).

6.3.6. Псевдоангиоматозна стромална хиперплазия

Псевдоангиоматозната хиперплазия (PASH) е процес, който се характеризира с хормоно-зависими стромални промени на гърдата, причинени от пролиферация на миофибробласти, изглеждащи като съдови лезии поради наличието на малки цепковидно подобни пространства. Засяга пременопаузалните жени и се появява при мъже с гинекомастия. Често се открива случайно, но може да присъства като мамографска или палпируема находка при млади пациентки. Класическата PASH лезия се състои от пролиферация на цепковидни пространства без еритроцити в плътна келоидо-подобна строма. Някои пространства са покрити от единичен слой от вретеновидни миофибробласти,



Фиг. 6.3.5 Псевдоангиоматозна стромална хиперплазия - малки цепковидни, капиляроподобни пространства, тапицирани с източени клетки(миофибробласти), заобикалящи жлезни елементи XE 100x

изглеждащи като ендотелни клетки. (35) (Фиг. 6.3.5) Това състояние е доброкачествен стромален тумор, който симулира съдова увреда и трябва да бъде разграничен хистологично от ангиосарком. Лезиите най-често произлизат от ефектите на ендогенни или екзогенни хормони върху миофибробластите. Anderson et al. установяват, че те експресират прогестеронови рецептори и считат прогестероновата стимулация като етиологичен фактор. Семплата ексцизия е адекватна. Една непълно ексцизирана лезия може да регресира спонтанно (21).

6.3.7 Фиброаденоматоидна мастопатия (склерозираща лобуларна хиперплазия)

Фиброаденоматоидна мастопатия е доброкачествено пролиферативно състояние на гърдата, протичащо безсимптомно или с нехарактерни симптоми, съчетаващо в себе си характеристиките на фиброаденома и фиброкистични промени на гърдата, като често е съпътсваща находка при фиброаденоми (33,44). Клинично, лезията може да протече безсимптомно и да бъде открита инцидентно при мамография (суспектна лезия с наличие на калцификати) или да се прояви като неболезнена бучка или формация с повишена чувствителност. Макроскопски фиброаденоматоидна мастопатия е представена от плътен възел, жълто-кафеникав, белезникав на цвят, срезната му повърхност е хомогенна, като могат да се наблюдават, разпръснати цепковидни пространства (33).

При тънкоиглена аспирационна цитология микроскопската находка включва умерен целуларитет, съставен от нормално изглеждащи епителни клетки подредени в струпвания и неразклонени тубуларни фрагменти, може да се открият и единични стромални фрагменти. Фона е слабо представен.

Хистологично се установява, увеличаване на лобулитите, които са с по-голям брой, изградени от епителни и миоепителни клетки. Не се наблюдава обособена капсула. Възможна е епителна хиперплазия в жлезните компоненти. Интралобуларната строма е подчертано колагенизирана, а интерлобуларната строма може да бъде засегната от фиброза в различна степен.

Развитието на фиброаденоматозната хиперплазия и фиброаденомите вероятно се обуславя от сходни фактори или може да се приеме като фаза от формирането на фиброаденомите (44)

В контекста на казаното, една лезия на гърдата, която напомня макроскопски и хистологично на незавършил своето развитие периканаликуларен фиброаденом (виж периканаликуларен фиброаденом), може да бъде класифицирана като „фиброаденоматоидна мастопатия“.

6.3.8. Доброкачествени папиларни лезии на гърдата

• Централни и периферни папиломи

Папиломите са доброкачествени тумори на епитела на каналите на гърдата. Могат да бъдат разделени на периферни и централни (33,43).

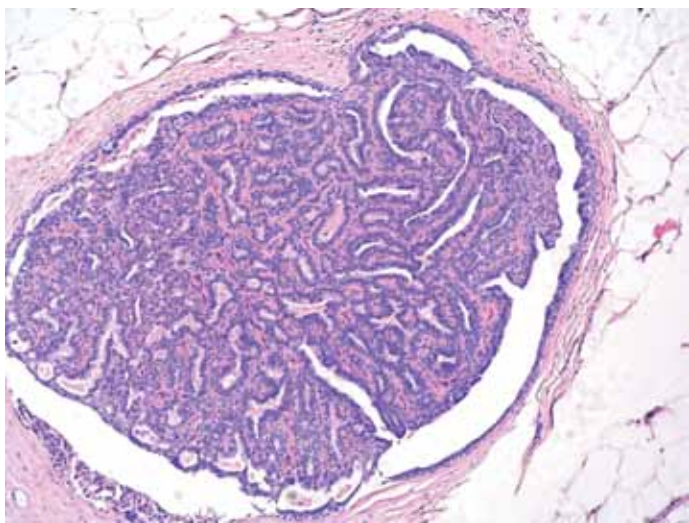
Централните папиломи са солидни, разположени в голямокалибрени канали и се срещат най-често при жени от 3-та до 5-та декада (33). Централните папиломи на гърдата могат да се срещнат и при мъже.

Периферните папиломи водят началото си от терминалната дуктулобуларна единица, срещат се при относително по-млади пациенти от централните папиломи и по-често от тях са свързани с дисплазии на епителната компонента. Периферните папиломи, произхождащи от терминалната дуктулобуларна единица не са очаквана находка в гърдата при мъже.

Клиничните прояви при папиломите зависят от тяхната локализация. При централно разположените папиломи (в близост до мамилата, в големи дуктуси) проявите са предимно свързани с едностранна патологична секреция от зърното, като секретът най-често е кръвенист. Възможно е да се открие палпируема лезия (24,43).

Периферно разположените папиломи (дистално от мамилата, в терминалната дуктулобуларна единица) могат да се проявят с патологична секреция от зърното и палпируема находка, но най-често са безсимптомни (24,43).

Макроскопската находка при папиломите също може да бъде разгледана в контекста на тяхната локализация. Централните папиломи са оформени възловидни структури, с папиларни проекции,



Фиг. 6.3.6. Дуктален папилом, периферен тип XE 100X

разположени в дилатиран канал, захванати за стената на канала. Периферните папиломи са неотличими макроскопски (24,43).

Цитологични препарати могат да се изготвят както от аспирати от тънкоиглена аспирация, така и от дуктални лаважи. Цитологичната находка варира в зависимост от наличието на атипични промени, но като цяло общо за папиларните лезии е наличието на повишен целуларитет, цилиндрични епителни клетки, разположени по единично или струпани на групи (папили) (18).

Хистологичната картина при периферните и централните папиломи е сходна. При централните обичайно е засегнат един канал. При периферните папиломи, лезията засяга няколко терминални дуктулобуларни единици и е възможно да се разпространи към голям канал. Хистологичната находка е представена от наличие на съдово-фиброзни стебла, тапицирани с миоепителни клетки (имунопозитивни за p63, CD10, calponin) и луминален епител. Важно е да се отбележи, че миоепителните клетки се откриват както в папилите на лезията, така и в стената на канала, от който тя произхожда. Луминалният епител може да претърпи различни видове метаплазия. (Фиг.6.3.6)

Възможно е да се наблюдават зони на фиброзиране, в които остатъчният епител напомня на инвазивен карцином. При съмнения е силно препоръчително да се прибегне към използването на имунохистохимично оцветяване за миоепителни клетки (p63, CD10, calponin) (24,43).

Ултразвуковото изследване може да бъде полезно при определяне на кистичната или солидна природа на папиларната лезия. Галактографията е безопасна и семпла техника за изобразяване на засегнатата дуктална система в случаите на секрет от зърното. Интрадукталният папилом може да се види като обструкция на поток от контрастна материя. Мамарната дуктоскопия е полезна ендоскопска техника, която може точно да характеризира интрадукталните лезии. В случаите, които се извършва дуктоскопия се препоръчва и дуктален лаваж. Ядрено-магнитният резонанс е сравнително нов избор на метод за диагностика на патологичните находки.

Въпреки че всяка от тези изобразителни техники може да бъде полезна в поставянето на диагноза на папиларната формация, нито мамографските, нито ултразвуковите данни са достатъчни да позволят точна диференциация между доброкачествени и злокачествени папиларни лезии.

Централните папиломи, които не се асоциират с епителна атипичия са доброкачествени. В едно голямо ретроспективно проучване, което включва 372 солитарни папилома, след период на просле-

дяване средно 16 години - пациентите със солитарен папилом без епителна атипия имали повишен шанс за развитие на карцином на гърдата, което наподобява риска на пациенти с пролиферативна фиброкистична болест без атипия.

В миналото папиломите са били считани за пре-канцерози и хирургичната ексцизия е показана за лечение на тази лезия. В последните години, ултразвуковата и стереотасичната щанцова биопсии постепенно изместват хирургичната ексцизия в диагностиката на палпируемите доброкачествени нарушения.

Лечението на интрадукталния папилом е оперативно - локална ексцизия.

Прогнозата е добра. За разлика от мултиплената папиломатоза в рамките на фиброкистичната болест, която е с релативен риск от 1,5 - 2 пъти за развитие на РМЖ, при солитарните папиломи малигнената дегенерация е изключително рядка.

• Папиломатоза

Тя се определя като периферни или множествени интадуктални папиломи, които се характеризират с многобройни терминално дуктуло-лубуларни единици или с дистални разклонения на дукталната система. Папиломатозата често се развива двустранно и обхваща младата възраст. Честотата му е по-малко от 10 %. Секретът от мамилата се появява, когато лезията е локализирана в субарелоларната област.

Морфологичните или цитологични характеристики на множествените интрадуктални папиломи са сходни с тези на солитарния или централен интрадуктален папилом.

Папиломатозата има малко по-висок риск за развитие на карцином на гърдата, отколкото при солитарния интрадуктален папилом.

През 1977 години Carter установил, че 6 от 64 пациенти с доброкачествен интрадуктален папилом развили карцином при клинично наблюдение от 5 до 17 години. Честотата била по-висока при пациентите със папиломатоза отколкото при тези с придружаващата ги пролиферативна фиброкистична болест. Друго по-голямо проучване е било това на Mayo Clinic, което включвало 372 пациенти и показало, че рискът за развитие на карцином бил от 3 до 7 пъти по-висок при пациенти с множествени интрадуктални папиломи, отколкото при тези със солитарен папилом.

Освен повишения риск за развитие на карцином на гърдата, при пациентките с папиломатоза трябва да се извърши диагностична мамография на контралатералната гърда. Ако находката не може да се определи мамографски или пациентката е

пременопаузална, се извършва отворена бипсия, за да се изключи диагнозата ин ситу или инвазивен карцином.

• Ювенилна папиломатоза

Ювенилната папиломатоза (ЮП) на гърдата (болест на швейцарското сирене) е пролиферативна епителна лезия, която се среща предимно при млади жени. В литературата има само 8 описани случаи на мъже с това заболяване.

Клинично тя се разпознава като солитарна, твърда, едностранна формация, разположена в горен латерален квадрант на гърдата. Поради младата възраст на пациентите не се препоръчва мамографско изследване.

На ултразвук ювенилната папиломатоза се изобразява като нехомогенна, хипоехогенна находка с множество разположени кисти.

Пациентите с ЮП често са фамилнообременени и имат повишена честота за развитие на рак на гърдата. Видовете карцином на млечната жлеза, които може да се срещнат са интрадуктален карцином, инфилтриращ лобуларен карцином, лобуларен карцином ин ситу (LCIS), инфилтриращ дуктален карцином и секреторен карцином.

Хистопатологичните критерии за диагнозата на това доброкачествено нарушение са определени от Rosen и кол. и са подредени както следва: (1) дуктална папиломатоза с или без епителна хиперплазия; (2) кисти и апокринни кисти с папиларна апокринна хиперплазия; (3) склерозираща аденоза и (4) дуктална стаза и дуктална ектазия.

Кистите и дукталната хиперплазия са най-често срещани.

В повечето случаи, дукталните пролиферативни промени се състоят от обикновена дуктална хиперплазия, която често е флоридна и показва огнища на некроза. Може да се наблюдава и атипична дуктална хиперплазия. Понякога дукталната хиперплазия се придружава от склероза, която може да имитира радиален белег. Епителът на кистите или дукталната хиперплазия често показва апокринна метаплазия.

Цитологичните характеристики на ЮП са неспецифични и наподобяват фиброкистични промени, а откриването на групи от хиперпластичен епител, макрофаги и апокринни клетки в контекста на възрастта и клиничната находка, подкрепят диагнозата (28).

Хистологично се откриват дилатирани канали, съдържащи течност и интрадуктални папиларни епителни пролиферации. Възможно е наличие на апокринна метаплазия и обикновена дуктална хиперплазия (9).

Въпреки че ювенилната папиломатоза е рядко срещано доброкачествено нарушение, тя се счита като маркер за увеличен риск от развитие на карцином на млечната жлеза.

Хирургично патологичната формация се отстранява чрез извършване на широка локална ексцизия. Неадекватната ексцизия може да доведе до поява на рецидив. Необходимо е годишно проследяване на пациентките.

6.3.9. Аденоми на млечната жлеза.

Това са редки доброкачествени лезии, изградени основно от епителни елементи и различна стромна компонента. Честотата им варира от 0,2 - 0,3 % от всички доброкачествени и пролиферативни образувания на гърдата. Аденомите се появяват във възрастта между 18-25 г., рядко след 30-35 години. В някои случаи могат да се развият и в първите месеци от бременността (33).

Аденомите имат добра прогноза и не рецидивират след отстраняване.

• Дуктален аденом /Склерозиращ интрадуктален папилом с изразена аденоматозна характеристика/

Дукталният аденом може да се определи като солидна доброкачествена лезия, разположена поне частично в канал, при която епителната компонента напомня на тази при склерозираща аденоза. Всъщност, дукталните аденоми могат да се развият във връзка със склерозираща аденоза, или да са продукт от развитието на склерозиращ интрадуктален папилом (20,27).

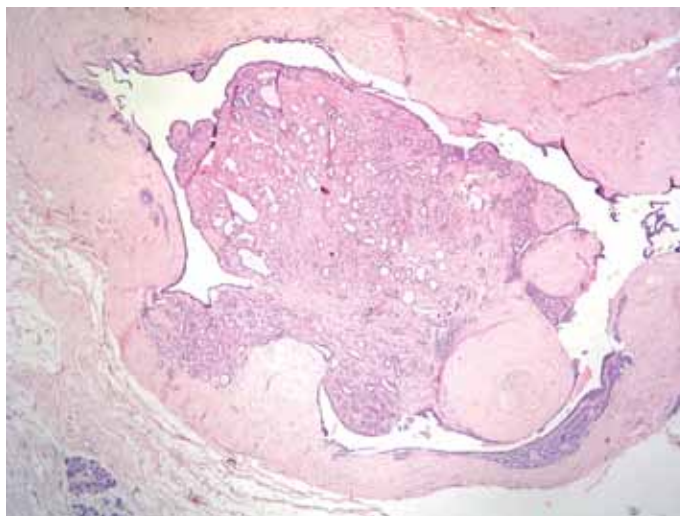
Склерозиращ аденом на гърдата се среща в широк възрастов диапазон, както при менструиращи жени, така и при жени в менопауза (20,27). Възможно е да бъде открит и при мъже.

Макроскопски лезията се състои от единичен възел или множествени възли, засягащи канали от среден калибър, но не и субареоларните канали. При пациенти със синдром на Карней (Carney syndrome) може да е на лице засягане на двете гърди. Синдромът на Карней включва сърдечни неоплазми, неоплазми на централна нервна система и ендокринните органи.

Цитологичните материали са с изразен целуларитет. Наблюдават се едноредни епителни повлекла с малки, вакуолерни включвания в цитоплазмата. Ядрата са окръглени и овални, хроматинът е „спокоен“ (некондензиран, не показващ белези на интензивен синтез), апокринна метаплазия, стромални елементи. Фонът се доминира от муцин (17,27).

Хистологично лезията е разположена в канал, изградена от пролиферация на тубуларни структури,

съставени от обичайно подредени епителни и миоепителни клетки, заобиколени от интактна базална мембрана. Тубуларните структури са разположени сред фиброзна строма или в съседство на фиброзно огнище (44). При някои лезии са запазени типични папиларни структури, състоящи се от папиларни структури с изразени съдово-фиброзни стебла, покрити от обилни епителни пролиферации (26,44). При дукталните аденоми могат да се открият зони на псевдоинвазия, наличие на псевдокрибриформни структури, зони на инфарциране и апокринна метаплазия, които да затруднят в различна степен интерпретацията на хистологичната находка (27,45) (Фиг. 6.3.7)



Фиг. 6.3.7 Дуктален аденом /Склерозиращ интрадуктален папилом

• Тубуларен аденом

Тубуларните аденоми са рядко срещани доброкачествени тумори на гърдата, представени от възловидна, компактна пролиферация на малки окръглени тубули. Откривани по-често при млади жени (43). Могат да се наблюдават рядко и при жени в менопауза (34). Тъй-като се смята, че тубуларните аденоми се състоят от изразена лобуларна пролиферация и малки дуктуси не се очаква проявата на този тумор при мъже (виж нормална хистология на мъжката гърда).

При физикално изследване се откриват като добре окръглени, мобилни, неболезнени формации (35, 41).

Макроскопски те са окръглени, но не инкапсулирани маси, белезникави или жълтеникави на срез, еластични или плътни (35,41,43).

Цитологичната находката при тубуларен аденом се характеризира с наличие на ацинарни структури изградени от бенигнен епител и оскъдна фиброзна строма.

Хистологично тубуларните аденоми са изградени от нагъсто разположени овални или окръгени ацилни, изградени от епителни и миоепителни клетки. Между тях се открива малко количество строма (съдове и фиброзна тъкан), която може да е с умерено фиброзиране или миксоидни промени (35,41).

В някои случаи е възможно наличието на микрокалцификати в дилатирани жлезни структури, но не са описани калцификати сред стромата (41). В литературата е описан случай на едновременното наличие на тубуларен аденом и фиброаденом (19). Въпреки че изглежда като игра на думи „фиброаденом“ и „аденом“ са различни лезии и трябва да бъдат различавани в практиката (виж бифазни тумори на гърдата за подробности за фиброаденом).

• Плеоморфен аденом (бенигнен смесен тумор)

Плеоморфният аденом е често срещан в слюнчените жлези, но в гърдата е екстремно рядка находка, като според Pia-Foschini M и сътр., до преди 10 години са публикувани малко над петдесет случая в света, а според Sato K и сътр. към момента на публикуване на техния случай в литературата са описани 69 случая (2005г.) (31). Туморът се среща предимно при жени в полово зряла възраст (възрастта варира в широки граници), но са описани и случаи засягащи гърдата при мъже (31). По своята същност, плеоморфните аденоми представляват неоплазми, съставени от примесени дуктални епителни и миоепителни клетки, разположени сред строма с миксоидни и хрущялни промени (45). Туморът е с добра прогноза.

Клинично се установява плътна, окръглена лезия, нефиксирана към околните тъкани лезия, често разположена ретроареоларно (14,45). Khamechian T и сътр. описват изтичане на кръвенист секрет от зърното при пациентка с ретроареоларен плеоморфен аденом (14).

Макроскопски лезията е добре отграничена от околните тъкани, окръглена с хомогенна жълто-белезникава срезна повърхност, с плътна или твърда консистенция, като размерите ѝ варират в широки граници, но обичайно не надхвърля няколко сантиметра. Около основната лезия могат да се наблюдават сателитни възли (45). Някои автори описват малки полета на некроза (14).

Хистологично плеоморфният аденом е добре отграничен с частична капсула, изграден от две компоненти - епителна и мезенхимна. Епителната компонента е с жлезист, гнезден или трабекуларен растеж, като при голямо увеличение се различават две популации клетки, които я изграждат - епителни и миоепителни (14,31).

Епителните клетки се характеризират с кубична

или цилиндрична форма, ядрата са без белези на атипия, а митотичната активност е минимална. Миоепителните клетки са полигонални, плазмоцитоидни, вретеновидни или звездовидни, с малки ядра и еозинофилна цитоплазма. Описаните жлезни компоненти са разположени сред миксоидна строма, с вретеновидни или звездовидни клетки. В лезията се откриват често хрущялни и костни участъци (31).

В практиката съществува риск от свръхдиагностициране на плеоморфните аденоми, както при образната диагностика на гърдата, така и при експресното хистологично изследване на този тумор. Правилната диагноза изисква внимателно хистологично изследване на парафин включени тъканни материали и панел от имунохистохимични маркери.

Епителните компоненти на лезията са имунохистохимично негативни за стероидни полови рецептори (ER и PgR) според Mochinaga N и сътр. (23) и позитивни за естрогенов рецептор и негативни за прогестеронов според Sato K и сътр. (37).

Епителните клетки, постилащи неопластичните жлези експресират имунохистохимично нискомолекулни цитокератини, епителен мембранен антиген (EMA) и карциноембрионален антиген (CEA). Миоепителните клетки заобикалящи жлезните компоненти позитивират гладко-мускулен актин (SMA) и S-100 протеин. Освен в популацията от миоепителни клетки, последните два маркера се експресират и във вретеновидните клетки на миксоидната и хрущялна строма, редом с калпонин (calponin) и цитокератин 14 (CK14) (14,31).

• Аденом с лактационни промени

Аденомите с лактационни промени са доброкачествени епителни тумори, често свързани с бременност и лактация. Това е един от туморите, който не бива да се изкушавате да диагностицирате при мъже (10), дори и в случаите, в които покрива част от долупосочените диагностични критерии. Теоритично, в случаите, в които хормоналните стимули при даден индивид с фенотип разпознат като мъж са близки до тези, при които се наблюдават лактиращи аденоми при жените, би могла да се появи подобна лезия, но това е само на теория.

Клинично се наблюдава палпируема, окръглена, лобулирана, плътна или меко-еластична, мобилна лезия при бременни. Туморът нараства бързо и може да достигне значителни размери (21).

Макроскопски се касае за инкапсулиран във фина капсула, мекоеластичен тумор, с жълто-кафеникава срезна повърхност, солиден или кистичен с млечно-бял секрет в кистичните пространства (42).

Цитологично (тънкоиглена аспирационна цитология) се откриват се струпвания от бенигни клетки с окръглени ядра и обилна цитоплазма, наличие на голи ядра и единични възпалителни клетки на фон от еритроцити.

Хистологично се наблюдава значителна пролиферация на мамарния епител и формиране на ацини, които могат да бъдат дилатирани, заобиколени от малко количество строма, която може да бъде с оточни, възпалителни промени или хиалинизирана (21). Клетките, тапициращи жлезните елементи са с вакуолизирана цитоплазма, ядрата им са окръглени. Наблюдават се секреторни промени, при които клетките са с разширена апикална повърхност, напоящи формата на кабарче (hobnail pattern secretion). Имунохистохимично туморът е негативен за естрогенови и прогестеронови рецептори (42).

• Апокринен аденом

Апокринните аденоми са доброкачествени новообразувания на гърдата, които се характеризират клинично с наличието на малки, възловидни лезии, които са подвижни спрямо околните тъкани. Срещат се при индивиди и от двата пола, като възрастта на клинична проява варира (30). Тези лезии са твърде редки, за да се определи със сигурност свързани с тяхното наличие риск. В литературата е описан случай със засягане на мамилата.

Мамографската находка е нехарактерна, като най-често се описва като зона на възловидна плътност (30).

Макроскопската картина варира, от незабележима макроскопски лезия (30), до нодуларна лезия с мест вид (13).

Цитологично наличието на апокринни метапластични клетки е често срещано при аспири от лезии на гърдата (46). В конкретния случай, наличието на апокринни клетки не би определило конкретна диагноза.

Микроскопски лезията се характеризира с наличието на добре окръглена група от жлези, тапицирани с апокринни клетки (30). Апокринните клетки са с обилна гранулирана еозинофилна цитоплазма, която е с апикално образувани секреторни издъци. Ядрата са окръглени и мономорфни (30). Стромата е оскъдно количество. Възможно е наличието на калцификати.

Според Eusebi V и Tavassoli FA апокринните аденоми представляват нодуларна склерозираща аденоза с апокринна метаплазия (46).

• Аденоми на мамилата

Аденомите на мамилата са доброкачествени лезии, изразяващи се в епителни пролиферации около и в събирателните канали. Могат да бъдат наблюдавани при индивиди от двата пола като са описани случаи на засягане на акцесорна мамила. (38). Индивиди от всички възрастови групи могат да бъдат засегнати от тази лезия (3).

Най-честите клинични прояви са ерозия на кожата на мамилата, патологично изтичане от мамилата и наличие на палпируем възел (38).

Макроскопски основната находка е разязвяване на мамилата и наличие на възловидна лезия. Често обаче, след като бъде сецирана мамилата, макроскопски не се открива лезия.

Цитологичната картина варира в зависимост от типа на аденома (43). Като цяло, находката е бенигна.

Хистологично някои автори посочват четири типа на растеж на аденомите на мамилата (тип склерозираща аденоза (склерозираща папиломатоза), тип папиломатоза, тип аденоза и смесен тип), но те са без съществена прогностична значимост (2). Други автори и ръководства различават два основни типа (тип епителна хиперплазия (папиломатоза) и тип склерозираща аденоза и трети, смесен тип (комбинация от описаните два) (43).

Най-общо, хистологичната находка при аденома на мамилата тип "склерозираща аденоза" се характеризира с пролиферация на жлезисти структури, съставени от епителен и миоепителен слой, около събирателни дуктуси. Тази пролиферация води до притискане на дуктуса и кистична дилатация на канала. При аденома на мамилата тип епителна хиперплазия (папиломатоза) се наблюдава изразена, бенигна епителна пролиферация в събирателните канали, като често са засегнати няколко канала. Хиперплазията е по типа на обичайната (проста) дуктална хиперплазия (43).

От хистологичното описание се вижда, че структурно по-скоро се касае за варианти на аденоза и обичайна (проста) дуктална хиперплазия със специфична локализация в мамилата.

Всъщност, най-важната задача при тези тумори е да се докаже, че се касае именно за аденом, а не за карцином. В подкрепа на бенигна находка (аденом на мамилата) са наличието на два клетъчни типа- епителен и миоепителен (потвърдени имунохистохимично), липса на белези на клетъчен атипизъм, наличие на така наречения „streaming“ на епитела (пролифериралите клетки са групирани в повлекла със забележима пространствена ориентация). Наличието на фокални некрози при част от случаите създава допълнителни затруднения (1).

• **Сирингоматозен аденом на мамилата**

Сирингоматозният аденом на мамилата е лезия, показваща морфологични сходства със сирингома, произхождащ от каналите на екринните жлези. Засяга широк възрастов диапазон, обикновено след първата декада от живота. Този тумор е доброкачествен, но локално инфилтративен и може да рецидивира, ако не бъде радикално отстранен (11). В литературата са описани случаи при мъже (12).

Клиничните прояви при отделните пациенти се различават, като може да се наблюдават, уплътнение в областта на мамилата, болка, патологично изтичане на секрет, сърбеж, разязвяване (11).

Макроскопски се открива нодуларна формация с размери до няколко сантиметра, която на срез изглежда микрокистична, бяла на цвят, плътна, разположена непосредствено под епидермиса на мамилата (28).

Хистологично сирингоматозният аденом на мамилата се характеризира с наличие на тубуларни структури с неправилна форма, инфилтриращи гладката мускулатура и нервите в областта на мамилата. Лезията се разполага в кожата и подкожието, свързани с мамило-ареоларния комплекс на

гърдата. Жлезните компоненти са изградени от епителни и миоепителни клетки, които са митотично неактивни. За сирингоматозния аденом на мамилата е характерно, наличието на кисти, тапицирани с многореден сквамозен епител и изпълнени с кератинови маси (изразяващи зони на сквамозна метаплазия), при които не се наблюдава остатъчен миоепителен слой или последният е трудно отличим (11,28). Имунохистохимичното доказване на миоепителни клетки при тази лезия е като цяло несигурно. Допуска се дори тяхното отсъствие (43), но последното е доста спорно. Тази лезия създава големи диференциално диагностични затруднения при отграничаването и от адено-сквамозен карцином с ниска степен на малигненост (43).

6.3.10. Други редки доброкачествени тумори на млечната жлеза

В тази група спадат различни по хистологичен строеж, най-често неепителни бенигни тумори, които следва да бъдат само изброени, поради много ниската им честота. Това са: липом, хондром, мезенхимом, лейомиом, неврофиброматоза, хемангиом и др.

Книгопис:

1. Байчев, Г. Доброкачествени заболявания на млечната жлеза. В: Избрани глави от гинекологичната практика. Й. Попов (ред.), том 2, ИЦ МУ-Плевен, 2007, 120-160
2. Aamir A. Hamza, Saadeldin A. Idris. Lactating adenoma of the breast a diagnostic difficulty in pregnancy and rewarding natural history during lactation: A case report and review of literature. *Medicine Journal*. 2014; 1 (1):13-16.
3. Aftab K, Idrees R, Rauf F, Kayani N. Nipple adenoma of breast: A masquerader of malignancy *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2010; 20 (7): 472-474.
4. Blackwell, R.E. Benign tumors of the breast. In: *Breast disease*. R.E. Blackwell, J.C. Grotting (eds.), Blackwell Science, Cambridge, 1996, 93-102
5. Carter, D. Interpretation of breast biopsies. 3rd ed. Lippicott-Raver Publ., Philadelphia, 1996, 344
6. Comas, A.G.V., A.G. Vilanova, C.F. Diana et al. Tumor phylodes. *Oncologia*, 19, 1996, 6, 29-39
7. Cotran, R.S., V.Kumar, S.L. Robbins. The breast. In: *Robins pathologic basic of disease*. 5th ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1994, 1089-1111

8. Dent, D.M. and P.J. Cant. Fibroadenoma. *World J. Surg.*, 13, 1989, 706-710
9. Hsieh S-C, Chen K-C, Chu C-C, Chou J-M. Juvenile papillomatosis of the breast in a 9-year-old girl *Pediatric Surgery International* 2001; 17(2-3): 206-208.
10. <http://www.radiologyassistant.nl/en/p49a3cce262026/pathology-of-the-male-breast.html> - съдържание актуално към 05.07.2014г.)
11. Hwang TS, Ham EK, Kim JP. Syringomatous adenoma of nipple A case report *Journal of Korean Medical Science* 1987; 2(4):263-265.
12. Ichinokawa Y, Ohtuki A, Hattori M, Sadamasa H, Hiruma M, Matumoto T. A case of syringomatous adenoma of the nipple *Case Rep Dermatol* 2012;4:98-103. DOI: 10.1159/000338370.
13. Jamila A, Valarmathi K, Ravi S, Devi NRS. Ductal apocrine adenoma in a male breast - A case report. *IJSR* 2014;3(2):404-405.)
14. Khamechian T, Alizargar J, Mazoochi T. Reporting a rare case of pleomorphic adenoma of the breast. *Case Reports in Medicine* Volume 2014, Article ID 387183, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/387183>.

15. Khoo US, Chow LWC, Ho LWC, Tam R, Alagaratnam TT, Cheung ANY. A pregnant woman with a rapidly growing breast lump HKMJ 1995; 1(3)253-257.
16. Kobayashi, T., H. Asakawa, Y. Komoike et al. Cystosarcoma phylloides of the breast. *Oncol. Rep.*, 4, 1997, 1, 123-125
17. Kocjan G. Diagnostic dilemmas in FNAC cytology: Difficult breast lesions. in *Fine needle aspiration cytology Diagnostic principles and dilemmas*. Schroder G Ed .Springer-Verlag Berlin Heidelberg , 2006: 212-181.
18. Kocjan G. Diagnostic dilemmas in FNAC cytology: Difficult breast lesions. in *Fine needle aspiration cytology Diagnostic principles and dilemmas*. Schroder G Ed.Springer-Verlag Berlin Heidelberg , 2006:181-212.
19. Komaki K, Morimoto T, Mori T, Sasa M, Oshimo K, Monden Y, Hirose T, Hizawa K. A rare case of fibroadenoma in a tubular adenoma of the breast. *Surgery Today* 1992; 22(2):163-165.)
20. Lammie GA, Millis RR. Ductal adenoma of the breast - a review of fifteen cases. *Hum Pathol.* 1989 Sep;20(9):903-8.
21. Mansel RE., Webster DJT., Sweetland HM. *Benign Disorders and Diseases of the Breast*. 3rd edition. Elsevier Limited 2009
22. Millis, R.R., A.M. Hanby and A.C. Girling. Breast. In: *Diagnostic surgical pathology*, 2nd ed., vol. 1, S.S. Sternberg (ed.), Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1996, 323-408
23. Mochinaga N, Yatsugi T, Tomokawa S, Ishida T, Ohtani H, Higami Y. Pleomorphic adenoma of the breast: Report of a case *Surgery Today* 1997; 27(3):278-281.
24. Moinfar F. Biphasic Tumors Schroder G ed., *Essentials of diagnostic breast pathology A practical approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 318-349.
25. O' Malley F, Visscher D, MacGrogan G, Tan PH, Ichihara S. Intraductal papilloma WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012: 100-102.
26. O'Grady, L.F. Nonmalignant breast disease. In: *A practical approach to breast disease*. L.O'Grady, K. Lindfors, L. Howell. M. Rippon (eds.), Little, Brown and Comp., USA, 1995, 9-22
27. Okada K, Suzuki Y, Saito Y, S Umemura, Tokuda Y. Two cases of ductal adenoma of the breast. *Breast Cancer* 2006; 13(4):354-359.
28. Oo KZ, Xiao PQ. Infiltrating syringomatous adenoma of the nipple Clinical presentation and literature review. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1487-1489.
29. Ostrzega N Fine-needle aspiration cytology of juvenile papillomatosis of breast: A case report *Diagnostic Cytopathology* 1993; 9(4): 457-460, DOI: 10.1002/dc.2840090417.
30. Pasquale-Styles MA, Milikowski C Three-millimeter apocrine adenoma in a man: a case report and review of the literature. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*.2003; 127(11):1498-1500.
31. Pia-Foschini M, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. *J Clin Pathol* 2003;56:497-506.
32. Ramzy, I. Pathology of benign breast disease. n: *The female breast and its disorders*. G.W. Mithell, L.W. Bassett (eds.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, 82-99
33. Rosen, P.P. and H.A. Oberman. Tumors of the mammary glans. AFIP, Bethesda, 1993, 360 p.
34. Sahu SK, Singh PK, Singh BP, Bhushan S, Aeron K, Sinha M, Sachan PK. Breast intraductal papilloma *Jurnalul de Chirurgie (Iași)* 2012; 8(2):189-192.
35. Salemis NS, Gemenetzis G, Karagkiouzis G, Seretis C, Sapounas K, Tsantilas V, Sambaziotis D, Lagoudianakis E. Tubular adenoma of the breast: A rare presentation and review of the literature. *J Clin Med Res.* 2011;4(1):64-67.
36. Sanders, ME., Brooks, JSJ., Palazzo, JP. Mesenchymal Lesions of the Breast. In: Palazzo, JP., editor. *Difficult Diagnoses in Breast Pathology*. Demos Medical Publishing, USA, 2011
37. Sato K, Ueda Y, Shimasaki M, Ozaki M, Nitta N, Chada K, Ishikawa Y, Katsuda S. Pleomorphic adenoma (benign mixed tumor) of the breast: A case report and review of the literature *Pathology - Research and Practice* 2005; 201(4):333-339.
38. Shioi Y, Nakamura S, Kawamura S, Kasami M. Nipple adenoma arising from axillary accessory breast: a case report. *Diagnostic Pathology* 2012 7:162. doi:10.1186/1746-1596-7-162.
39. Silverberg, S.G. and S. Masood. The breast. In: *Surgical pathology and cytopathology* 3rd ed. S.G. Silverberg (ed.), Churchill Livingstone, New York, vol. 1, 1997, 575-617
40. Simpson JF, Shin SJ, O'Malley F. Adenosis, sclerosing adenosis and apocrine adenosis WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012: 112 -113.
41. Soo MS, Dash N, Bentley R, Lee LH, Nathan G. Tubular adenomas of the breast: Imaging findings with histologic correlation. *AJR* 2000;174:757-761.
42. Tarai Y, Sato N , Kobayashi I , Ogata T, Iijima K, Yokoe T, Uno Y, Morishita Y, Yokoo H. A case report of lactating adenoma of the breast and review of the literatures in Japan. *Breast Cancer* 1996; 3(2):141-144.
43. Tavassoli FA, Eusebi V Diseases of the nipple. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland. Silverberg SG. , Gardner WA, Sobin LH. Eds. ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009: 341-362
44. Tavassoli FA, Eusebi V Papillary lesions of the breast. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland. Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009: :101-116.
45. Tavassoli FA, Eusebi V. Benign lesions. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 10. Tumors of the mammary gland. Silverberg SG., Gardner WA, Sobin LH. Eds. ARP PRESS, Silver Spring, Maryland, 2009:21-51
46. Trenkic S, Katic V, Pashalina M, Zivkovic V, Milentijevic M, Kostov M The histologic spectrum of apocrine lesions of the breast *Arch Oncol* 2004;12(1): 61-65.
47. Tan PH, Tse G, Lee A, Simpson JF, Hanby AM. Fibroepithelial tumors. WHO Classification of tumours of the breast 4th ed. Eds. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. International Agency for research on cancer Lyon, 2012:141-147