

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ МАСТОПАТИЯ: ВАРИАНТ НОРМЫ ИЛИ БОЛЕЗНЬ?

Г.П. Корженкова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В клинической лекции представлен обзор литературных данных по патогенезу и диагностике фиброзно-кистозных мастопатий. Обсуждаются подходы к оценке клинических и диагностических алгоритмов, роль прогестерона в патогенезе этих изменений.

Ключевые слова: мастопатия, диагностика, лечение.

FIBROCYSTIC MASTOPATHY IS A DISEASE OR NORMAL VARIANT?

G.P. Korzhenkova

Federal State Budgetary Institution – Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The clinical lecture presents a review of the reported data on the pathogenesis and diagnosis of fibrocystic mastopathies. It discusses the approaches in the evaluation of clinical and diagnostic algorithms. The role of progesterone in the pathogenesis of such changes.

Key words: mastopathy, diagnosis, treatment.

Мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризуется спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. В основе патологического процесса лежат гормональные нарушения, проявляющиеся в относительном увеличении уровня эстрогенов при низком уровне прогестерона, нарушении метаболизма эссенциальных жирных кислот, а также психоэмоциональные и даже психические нарушения. Роль недостаточности прогестерона в развитии масталгии и мастопатии представляется наиболее достоверной. Прогестерон противодействует возрастанию проницаемости капилляров, обусловленной эстрогенами, и уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы молочной железы.

Молочные железы развиваются из единой закладки с апокриновыми железами на шестой неделе эмбриогенеза. Каждая молочная железа состоит из 15–20 долей. Терминальные протоки и долики принято называть протоково-дольковой единицей. Все физиологические и патологические процессы молочной железы происходят в эпителии и соединительной ткани протоково-дольковой единицы. (Рис. 1).

Нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью в зависимо-

сти от возраста, состояния репродуктивной системы и периода менструального цикла.

Согласно современным концепциям молочные железы находятся под влиянием целого комплекса гормонов: релизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ), ХГ, пролактина, тиреотропного гормона, кортикостероидов, инсулина и половых гормонов. Первостепенная роль

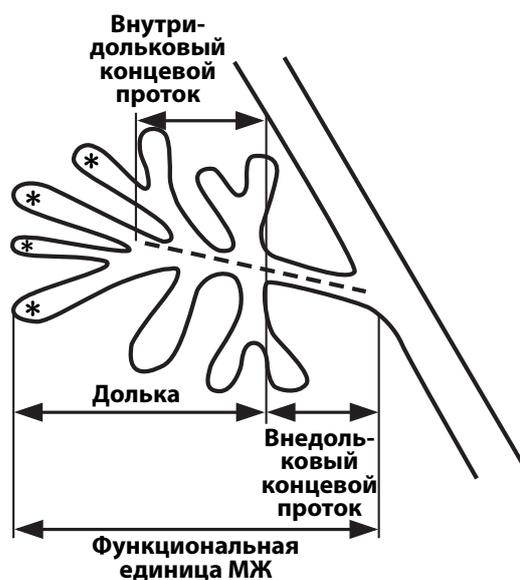


Рис. 1.

принадлежит эстрогенам и прогестерону. Изменения их концентрации влияют на морфологические характеристики и функциональное состояние железы.

Секреция эстрогенов и прогестерона находится под контролем гонадотропных гормонов: ФСГ и ЛГ. ФСГ приводит к синтезу в определенном фолликуле эстрогенов, которые, увеличивая количество рецепторов к ФСГ, способствуют его накоплению, дальнейшему созреванию фолликула и увеличению секреции эстрадиола. Концентрация эстрадиола в крови достигает максимума в предовуляторный период. Это приводит к высвобождению большого количества гонадолиберина и последующего пика высвобождения ЛГ и ФСГ. Предовуляторное повышение ЛГ и ФСГ стимулирует разрыв граафова пузырька и овуляцию. Оставшаяся гранулезоклеточная ткань гипертрофируется и гиперплазируется, превращаясь в желтое тело, которое начинает секретировать прогестерон. Эту фазу называют лютеиновой. Уровень прогестерона увеличивается в 10–20 раз по сравнению с фолликулярной фазой и достигает максимума на 20–25-й день цикла. Если не произошло оплодотворения яйцеклетки, секреция прогестерона резко уменьшается за один-два дня до начала менструации. Во время менструации происходит дальнейшее снижение уровня прогестерона и эстрадиола в крови, что приводит к стимуляции секреции ФСГ и ЛГ и началу нового цикла.

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности МЖ играет эстрадиол. Он контролирует большинство морфологических изменений в МЖ, воздействуя на ее ткани независимо от возраста. Его концентрация в соединительной ткани МЖ в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует пролиферацию протокового эпителия и стромы, васкуляризацию, увеличивает гидратацию соединительной ткани молочной железы.

Прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, уменьшает отек соединительнотканной стромы. Кроме того, прогестерон способен ограничивать действие эстрогенов на ткань молочной железы. Эпителий молочных протоков содержит фермент, который переводит более активный эстроген (эстрадиол) в менее активный — эстрон. Регулирует активность этого фермента прогестерон, уменьшая, таким образом, локальный уровень активных эстрогенов. (Рис. 2).

В настоящее время предполагается три равноценных и не исключающих друг друга механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного эстрогенным рецептором с ядерной ДНК;
- не прямой механизм — за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы ауто- или паракринно;
- стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, согласно которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста.

В результате множества исследований, посвященных оценке влияния циклических гормональных изменений на синтез ДНК в нормальном эпителии молочной железы, было установлено, что максимальный синтез ДНК наблюдается в лютеиновую фазу цикла. Так, процент клеток, включающих тимидин, в лютеиновой фазе в 2–2,5 раза выше по сравнению с фолликулярной фазой менструального цикла.

Возрастание синтеза ДНК соотносится с циклическим возрастанием митотической активности в клетках эпителия, пик которой приходится на конец лютеиновой фазы.

С точки зрения морфологических изменений в ткани молочной железы под воздействием половых гормонов, выделяют четыре фазы менструального цикла:

- РАННЯЯ Фолликулярная фаза (0–5 дни);
- Поздняя фолликулярная фаза (6–15 дни);
- Ранняя лютеиновая фаза (16–24 дни);
- Поздняя лютеиновая фаза (25–28 дни).



Рис. 2.

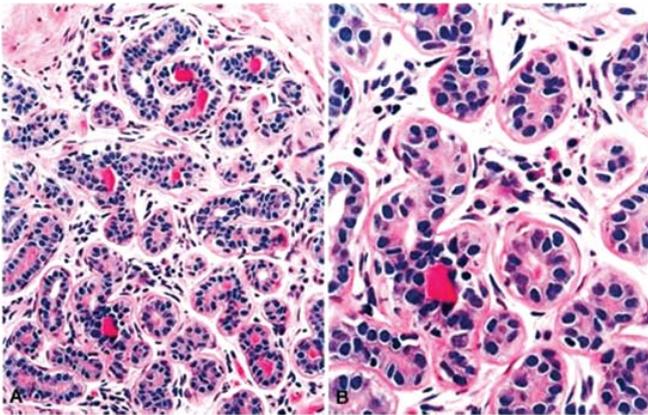


Рис. 3. Ранняя фолликулярная фаза (0–5 дни)

Разделения пластов эпителиальных и миоэпителиальных клеток не заметно. Клетки с круглыми ядрами и слегка окрашенной цитоплазмой. **Отек и инфильтрация междольковой стромы минимальны** и представляют собой остаточные проявления предыдущей фазы менструального цикла. Вакуолизация цитоплазмы не характерна. Просвет протоков четкий с эозинофильным секретом. **Апоптоз и митозы**, как правило, **отсутствуют**.

Нарастает разделение пластов эпителиальных и миоэпителиальных клеток ацинусов. В дольках четко определяются ацинусы, выстланные двумя слоями клеток. Отмечается нарастание вакуолизации базального слоя ацинусов (но не более 30% долек). Отека стромы и инфильтрации нет. **Фигур митозов и апоптозов нет.**

Увеличиваются размеры долек. Наблюдается выраженная вакуолизация миоэпителиальных клеток с центральным или апикальным расположением ядер и иногда ячеистой цитоплазмой. Эпителиальные клетки — более овальные с базофильной цитоплазмой. Нарастает отек и смешанная воспалительная инфильтрация междольковой стромы.

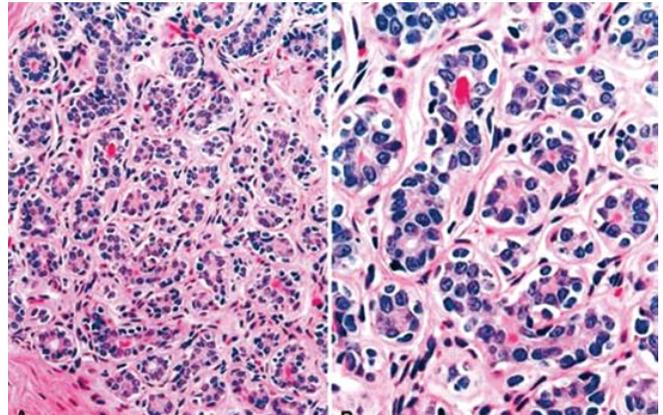


Рис. 4. Поздняя фолликулярная фаза (6–15 дни)

Редко встречаются фигуры митоза и апоптозные клетки.

В дольках отмечается выраженная вакуолизация. Эпителиальные клетки с крупными ядрами и большими ядрышками и ярко выраженной базофильной цитоплазмой. Отличительная особенность — множество фигур митоза и апоптоза. Выражены отек стромы и воспалительная инфильтрация стромы.

Таким образом, оптимальным временем для морфологического исследования биопсийного материала МЖ является фолликулярная фаза менструального цикла, когда апоптоз и митозы отсутствуют, а отек и инфильтрация междольковой стромы минимальны.

В то же время необходимо помнить, что в дольках с измененным морфологическим строением вследствие фиброзно-кистозной болезни или других заболеваний МЖ отсутствуют характерные циклические изменения морфологических признаков.

Чувствительность ММГ ниже у женщин с плотными молочными железами. Вероятность получения ММГ повышенной плотности выше при исследовании в лютеиновой фазе. Таким образом, ММГ,

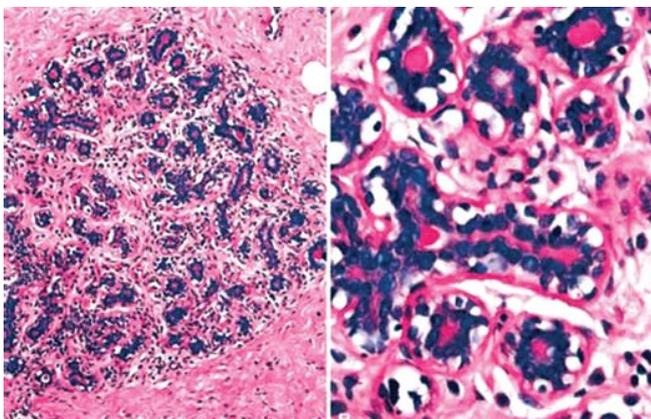


Рис. 5. Ранняя лютеиновая фаза (16–24 дни)

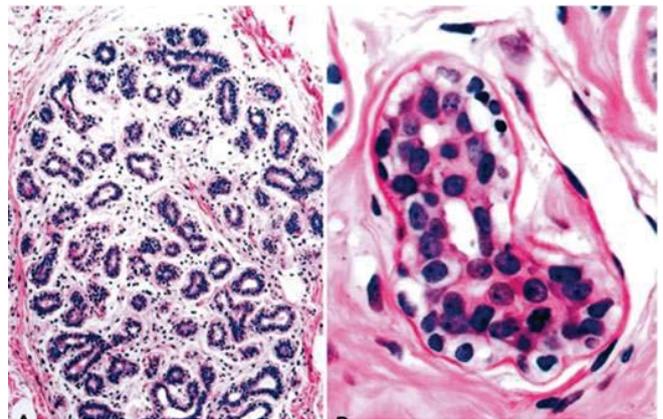


Рис. 6. Поздняя лютеиновая фаза (25–28 дни)

выполненные в фолликулярную фазу менструального цикла, обладают большей чувствительностью по сравнению с лютеиновой. По данным Baines С. J., результаты скрининговой ММГ, выполненной в лютеиновой фазе менструального цикла, чаще оказываются ложноотрицательными, по сравнению с ММГ-исследованием в первой фазе менструального цикла.

В исследовании Giske U. проведено сравнение ММГ одиннадцати женщин, выполненных в фолликулярной и лютеиновой фазе менструального цикла. Среднее увеличение плотности было небольшим (1,2%; P 5 0,08), однако у шести женщин отмечалось клинически значимое увеличение плотности ткани молочных желез при ММГ-исследовании (1,4–7,8%). На основании полученных результатов авторы пришли к заключению о необходимости выполнять ММГ у женщин предменопаузального возраста в фолликулярной фазе менструального цикла.

Циклические изменения уровня эстрогенов и прогестерона в крови также сказываются на ультразвуковых изображениях молочной железы. Эти изменения могут вызывать некоторое усиление акустической плотности фиброзно-железистой ткани в те периоды менструального цикла, когда действие эстрогенов на молочную железу достигает максимума. Эти факторы необходимо учитывать при сравнении УЗИ-изображений в динамике у одной и той же женщины.

Таким образом, целесообразно исследовать молочные железы в фолликулярной фазе менструального цикла, поскольку в лютеиновой фазе из-за ранее описанных циклических перестроек ткани молочных желез велика вероятность диагностических ошибок.

Нарушения менструальной функции — это клиническая манифестация неблагополучия в нейроэндокринной системе женщины. К числу наиболее часто встречаемых патологических состояний относятся ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, олигоаменорея, дисфункциональные метроррагии. Эта патология, как правило, обусловлена дефицитом прогестерона, относительной, а позже и абсолютной гиперэстрогенией, нарушением соотношения ФСГ/ЛГ.

Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы вызывает морфофункциональную перестройку молочных желез, сопровождается отеком и гипертрофией внутريدольковой соединительной ткани. Избыточная пролиферация эпителия протоков приводит к их обструкции. Это при сохранен-

ной секреции в альвеолах приводит к их увеличению и развитию кистозных полостей.

Высокая частота сочетания вышеупомянутых гинекологических заболеваний с патологическими процессами в молочных железах свидетельствует об едином генезе и рассматривается рядом авторов как генерализованный гиперпластический процесс в репродуктивной системе.

Молочная железа — физиологически динамичная структура, в которой циклические смены процессов пролиферации и инволюции наблюдаются на протяжении всей жизни женщины. Сами по себе эти изменения могут быть настолько выраженными, что выходят за пределы понятия «норма». Многие зарубежные авторы дисгормональные заболевания относят к группе отклонений в нормальном развитии и инволюции — ANDI (aberration of normal development and involution). Это не означает отсутствия самих заболеваний, просто к заболеваниям относят наиболее выраженные формы таких отклонений. Интерпретация степени этих нарушений зависит и от врача, и от пациента. От истинных заболеваний молочной железы следует отличать состояния, вызывающие болевой синдром в области молочных желез, но не имеющих отношения к груди — проявления остеохондроза, плече-лопаточного периартрита. Боли, связанные с этими состояниями, имеются у 30% больных, обращающихся за помощью. Наиболее характерные из них — жалобы на жжение в области груди, стреляющие или колющие боли, отсутствие колебания интенсивности в зависимости от фазы менструального цикла, усиление после физической нагрузки, нервных стрессов. В последнее время все чаще встречаются рекомендации использовать термин не «фиброзно-кистозная болезнь», а «фиброзные» или «кистозные» изменения, поскольку сам факт наличия мелких кист не означает наличия заболевания как такового. Особенно это касается врачей УЗИ, поскольку можно по пальцам пересчитать заключения, где написано «Норма»: как правило, врач пишет «фиброзная или кистозная мастопатия».

Интрадуктальная и интралобулярная эпителиальная ткань содержит рецепторы эстрадиола и с гистологической точки зрения представляет собой зону дополнительной стимуляции эстрогена. Изучение этиопатогенеза и оценка эффективности лечения фиброзно-кистозной болезни обычно затруднительны, так как изменения в ткани молочной железы очень нестабильны из-за зависимости от менструального цикла. Большинство

исследователей сходятся на том, что гормональный дисбаланс в выработке эстрогена и прогестерона — основная ее причина. Мастопатия регрессирует в постменопаузальном периоде и возникает вновь при изолированной терапии эстрогенами. Добавление прогестерона (для трансдермального применения) к эстрогенным оральным контрацептивам уменьшает проявления фиброзно-кистозной болезни (накожные аппликации прожестожеля применяют, чтобы повысить концентрацию натурального прогестерона в рецепторах ткани молочной железы).

Диагностика фиброзно-кистозной мастопатии

Фиброзно-кистозная мастопатия представляет собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Мастопатия — полиэтиологическое заболевание, связанное как с генетическими, эндокринными факторами, так и с факторами окружающей среды. В возникновении и развитии дисгормональных заболеваний молочных желез огромная роль отводится состоянию гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонально зависимых органах, в том числе и в тканях молочных желез, которые становятся мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и, опосредованно, гормонов других эндокринных желез организма.

Клинически мастопатия сопровождается болевыми ощущениями, особенно в предменструальный период, набуханием и уплотнением молочных желез, иногда выделениями из сосков.

По рентгенологической картине выделяют следующие формы мастопатии:

- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием *железистого* компонента (аденоз);
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием *фиброзного* компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием *кистозного* компонента;
- смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии;
- склерозирующий аденоз;
- узловатая фиброзно-кистозная мастопатия.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (Аденоз)

Морфологической основой аденоза являются гиперпластические процессы с преобладанием пролиферации железистого эпителия ацинусов (концевых пузырьков) и млечных ходов долек, иногда в сочетании с пролиферацией соединительнотканной стромы (Рис. 7). Встречается у женщин 20–27 лет. На рентгенограммах выявляются множественные тени неправильной формы с расплывчатыми контурами (подобно крупным хлопьям снега). Каждая тень соответствует участку лобулярной гиперплазии. Участки уплотнения различны по размеру и форме, и обычно значительно крупнее, чем нормальные дольки.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента

Фиброзные изменения — доброкачественная пролиферация соединительной ткани молочной железы. Гистологически соединительная ткань, окружающая протоки и дольки, постепенно замещается плотной коллагеновой волокнистой тканью. В рентгенологическом изображении характеризуется массивным уплотнением всей или части железистой ткани. Тень железистого треугольника интенсивна, но неоднородна. На фоне обширных полей фиброза выделяются грубые линейные тени резко утолщенных, фиброзноизмененных млечных ходов. Характерна хаотичная груботрабекулярная неравномерная петлистая структура. (Рис. 8).

Локальные фиброзные изменения могут клинически определяться в виде пальпируемого образования и создавать диагностические трудности (необходимы дополнительные прицельные снимки и биопсия).

Как вариант, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента часто встречается у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом. Такое состояние молочной железы даже получило специальное название — (DFBD) diabetic fibrous breast disease (Logan W.W. 1989 год).

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента

Клинически на фоне уплотненной железы определяются множественные образования округлой или овальной формы, эластической консистенции, хорошо отграниченные от окружающих тканей.

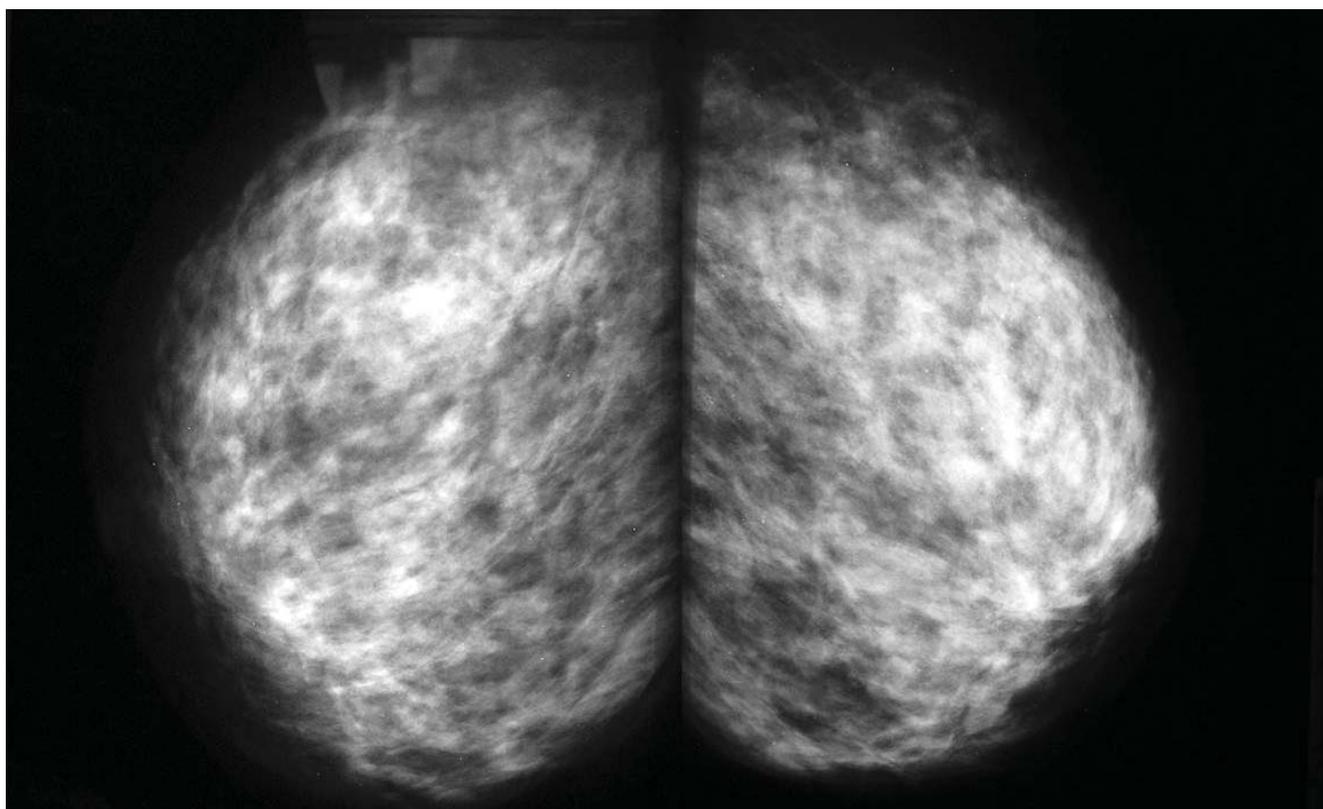


Рис. 7.

На рентгенограммах на фоне пестрого неоднородного рисунка ткани железы можно увидеть округлые, овальные уплотнения. Размер уплотнений варьирует в широких пределах. Контуры уплотнения четкие, ровные, иногда полициклические, нередко сопровождаются ободком просветления. Наибольшей информативностью обладает сонография, которая позволяет выявить не только пальпируемые кисты, но и непальпируемые и слабо наполненные. (Рис. 11).

Смешанная форма диффузной фиброно-кистозной мастопатии — наиболее часто встречающаяся форма мастопатии (до 40%). Морфологическая картина пестрая: гиперплазия железистых элементов, склероз междольковой соединительной ткани, образование микрокист. (Рис. 9 и 10).

В рентгенологическом изображении эта форма мастопатии характеризуется массивным уплотнением железистого треугольника, нарушением нормального структурного рисунка. Вместо обычной радиарной тяжистости от основания железы к соску видна хаотичная, груботрабекулярная структура.

Ультрасонография вносит ясность, уточняет преобладание тех или иных структур, выявляет мелкие кистозные элементы и расширенные протоки.



Рис. 8.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия представляет интерес не только потому, что данная патология часто встречается, но и потому, что служит фоном при развитии рака молочных желез. По мнению ряда авторов, малигнизация при неопластических формах фиброзно-кистозных мастопатий составляет 0,9%, при умеренно выраженной пролиферации — 2%, при резко выраженной пролиферации — 31%.

Дефицит прогестерона ведет к отеку соединительной ткани молочной железы в результате увеличения капиллярного кровотока, что вызывает болезненное напряжение молочной железы. Затем возникают и дистрофические изменения внутри реорганизованной соединительной ткани.

В связи с этим во всем мире продолжается разработка и внедрение новых препаратов, которые способны нормализовать гормональный фон в тканях молочной железы. Введение прогестерона перорально или парентерально приводит к улучшению течения заболеваний молочной железы. Однако в этом случае велико влияние прогестерона

на эндометрий (может вызвать его атрофию и метrorрагию). Трансдермальное введение прогестерона позволяет создать высокую концентрацию прогестерона в нужной зоне и добиться желаемого влияния на молочную железу без побочного действия на матку.

Французской фармацевтической компанией «Лаборатория Безен Интернасьональ» разработан препарат «Прожестожель». Он содержит микроинсулинизированный прогестерон натурального происхождения и выпускается в виде геля. Строение молекулы, молекулярная масса и химический состав прогестерона в прожестожеле идентичны эндогенному, а его концентрация подобрана таким образом, что он не влияет на уровень прогестерона в плазме и действует только местно. Поэтому его целесообразно назначать при необходимости локализованного воздействия на ткани молочной железы.

Благодаря высокой концентрации прогестерона в тканях молочной железы, достигаемой при трансдермальном пути его введения, значительно нивелируются проявления гиперэстрогении, исчезает мастодиния, улучшается состояние ткани молочной железы.

В основном болезненные проявления начинают уменьшаться уже с первых дней после назначения прожестожеля, однако для закрепления эффекта необходимо применять названный препарат, как минимум, на протяжении трех менструальных циклов (Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова. 2004). Лечение следует начинать в первой половине менструального цикла. При мастодинии, вызванной приемом гормональных контрацептивов, боль в груди может возобновиться через некоторое время после окончания лечения, вследствие чего иногда возникает потребность в повторных курсах применения прожестожеля и замене контрацептивов.

Большинство авторов, которые использовали прожестожель для лечения мастопатии, отметили, что примерно в 75% случаев молочные железы пальпаторно становились более мягкими и улучшались их маммографические показатели. Особенно это проявлялось при диффузной мастопатии. При фиброзно-кистозной мастопатии терапия прожестожелем оказывала четкое воздействие на мастодинию. Все авторы отмечают полное отсутствие побочных эффектов при применении прожестожеля.

Таким образом, препарат прожестожель имеет следующие характеристики:

- содержит природный прогестерон, идентичный эндогенному;

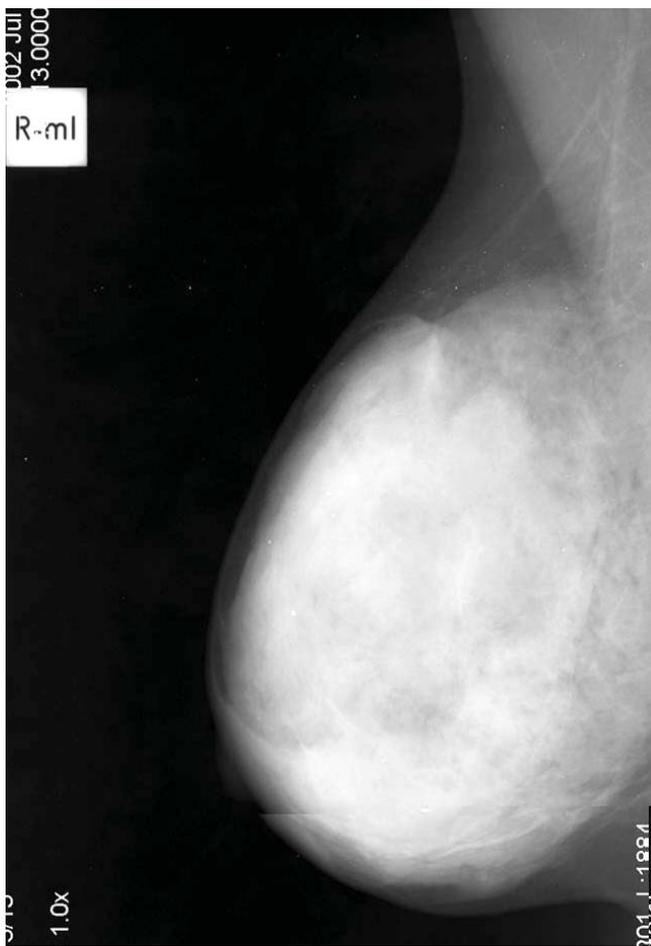


Рис. 9.

- предназначен для трансдермального применения;
- избирательно концентрируется в ткани молочной железы;
- эффективен при доброкачественных процессах в молочной железе, особенно при мастодинии;
- безопасен, так как не оказывает системного действия;
- удобен для применения.

Для достижения стойкого клинического эффекта лечение прожестожелем следует продолжать не менее трех месяцев. Способ применения: одну дозу геля наносят на поверхности молочных желез одна раз в сутки (в том числе и в дни менструаций) до полного всасывания.

В онкологическом центре есть опыт использования прожестожеля для лечения ФКМ и мастогии. Под наблюдением находились 290 женщин в возрасте от 17 до 45 лет. В 100 случаях выставлен диагноз «масталгия», в 190 случаях — «диффузная мастопатия».

Женщины получали 2,5 г геля (одна доза аппликатора) на поверхность каждой молочной железы два раза в день. Лечение начиналось при появлении болей в молочных железах между 10–15-м днем менструального цикла и прекращалось на 25–28-й день. Курс лечения составлял три-четыре месяца.



Рис. 10.

Результаты и обсуждение

Значительное уменьшение болей было отмечено у 290 пациенток. Некоторое уменьшение болей в молочной железе отметили 61 женщина, отсутствие эффекта — у 34 женщин, побочных эффектов не было. В возрастной группе до 17 лет во всех случаях наблюдался эффект от использования прожестожеля (54 случая — полный лечебный эффект, 6 случаев — частичный). В возрастном интервале от 18 до 30 лет в 97 случаях эффект полный, и в 29 — частичный, в семи случаях — отсутствие эффекта. Среди пациенток от 31 до 45 лет полное излечение отметили 44 пациентки, частичное — 26, отсутствие эффекта — 27. При этом 34 женщины в возрасте от 31 до 45 лет нерегулярно использовали прожестожель (пропускали от двух до пяти дней). В этой возрастной группе отмечается самое настороженное отношение к препарату, содержащему гормональный компонент.

Выводы

- Препарат «Прожестожель» — эффективный метод лечения мастопатии и масталгии.
- Не было отмечено никаких местных либо системных побочных эффектов при его применении.
- Перед началом лечения рекомендуется обязательное комплексное обследование молочных желез, включающее клиническое обследование, УЗИ или маммографию в зависимости от возраста.



Рис. 11.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahnen D.J., Brown W.R., Kloppel T.M. Secretory component: The polymeric immunoglobulin receptor. *Gastroenterology* 1985, 89:667–682.
2. Anderson T.J., Ferguson D.J.P., Raab G.M. Cell turnover in the «resting» human breast: Influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982, 46:376–382.
3. Brandtzaeg P., Prydz H. Direct evidence for an integrated function of J chain and secretory component in epithelial transport of immunoglobulins. *Nature* 1984, 311:71–73.
4. Buehring G.C., Jensen H.M. Lack of toxicity of methylene blue chloride to supravivally stained human mammary tissues. *Cancer Res* 1983, 43:6039–6044.
5. Carson F.L., Martin J.H., Lynn J.A. Formalin fixation for electron microscopy: A reevaluation. *Am J Clin Pathol* 1973, 59:365–373.
6. Dailey G.E., Kraus J.W., Orth D.N. Homologous radioimmunoassay for human epidermal growth factor (urogastrone). *J Clin Endocrinol Metabol* 1978 46:929–936.
7. Damjanov I., Mildner B., Knowles B.B. Immunohisto- chemical localization of the epidermal growth factor receptor in normal human tissues. *Lab Invest* 1986, 55:588–592.
8. Diczfalusy E. Mode of action of contraceptive drugs. *Am J Obstet Gynaecol* 1968, 100:136–163.
9. Dunill M.S. Evaluation of a simple method of sampling the lung for quantitative histological analysis. *Thorax* 1964, 19:443–448.
10. Ferguson D.J.P., Anderson T.J. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the «resting» human breast. *Br J Cancer* 1981, 44:177–181.
11. Gospodarowicz D. Growth factors and their action *in vivo* and *in vitro*. *J Pathol* 1983, 141:201–233.
12. Joshi K., Smith J.A., Perushinge N., Monaghan P. Cell proliferation in the human mammary epithelium: Differential contribution by epithelial and myoepithelial cells. *Am J Pathol* 1986, 124:199–206.
13. Kerr K.M., Robertson A.M.G., Lamb D. In vitro thymidine labelling of human pulmonary neoplasms. *Br J Cancer* 1983, 47:245–252.
14. Longacre T.A., Bartow S.A. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 1986, 10:382–393 Vogel PM, Georgiade N.G., Fetter B.F., Vogel F.S., McCarty K.S. Jr.: The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981, 104:23–34.
15. Maqueo M., Becerra C., Munguia H., Goldzieher J.W. Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. *Am J Obstet Gynaecol* 1964, 90:395–400.
16. Maqueo M., Perez-Vega E., Goldzieher J.W., Martinez-Manautou J., Rudel H. Comparison of the endometria activity of three synthetic progestins used in fertility control. *Am J Obstet Gynaecol* 1963, 85:427–432.
17. McCarty K.S.Jr., Sasso R., Budwit D., Georgiade G.S., Seigler H.F. Immunoglobulin localisation in the normal human mammary gland: Variation with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1982, 107:322–326.
18. McManus M.J., Welsch C.W. The effect of estrogen, progesterone, thyroxine and human placental lactogen on DNA synthesis of human breast ductal epithelium maintained in athymic nude mice. *Cancer* 1984, 54:1920–1927.
19. Meyer J.S. Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labelling with tritiated thymidine. *Hum Pathol* 1977, 8:67–81.
20. Pike M.C., Henderson B.E., Krailo M.D., Duke A., Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983, 2:926–929.
21. Russo J., Calaf G., Roi L., Russo I.H. Influence of age and gland topography in cell kinetics of normal human breast. *J Natl Cancer Inst* 1987, 78:413–418.
22. Starkey R.H., Orth D.N. Radioimmunoassay of human epidermal growth factor (urogastrone). *J Clin Endocrinol Metabol* 1977, 45:1144–1153
23. Stemberger L.A. Immunocytochemistry. 2nd edition New York, John Wiley & Sons, 1979.
24. Sullivan D.A., Wira C.R. Estradiol regulation of secretory component in the female reproductive tract. *J Steroid Biochem* 1981, 15:439–444.
25. Thomas D.B. Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 1984, 53:595–604.
26. Van Kooij R.J., Kathmann G.A.M., Kramer M.F. Secretory piece and plasma proteins in human cervical mucus during the cycle. *J Reprod Fertil* 1983,68:63–68.
27. Wira C.R., Stern J.E., Colby E. Estradiol regulation of secretory component in the uterus of the rat: Evidence for involvement of RNA synthesis. *J Immunol* 1984, 133:2624–2628.
28. Wira C.R., Sullivan D.A. Estradiol and progesterone regulation of immunoglobulin A and G and secretory component in cervicovaginal secretions of the rat. *Biol Reprod* 1985, 32:90–95.