

## ENDOKRINA BAZA BENIGNIH POREMAĆAJA DOJKE

Dragan ZEČEVIĆ, Vuka KATIĆ, Mileva MILOSAVLJEVIĆ, Snežana JANČIĆ,  
Zoran POP TRAJKOVTC̆ i Ljubinka VELIČKOVIĆ

*Medicinski fakultet u Nišu i Kragujevcu*

Prisutni su čvrsti klinički dokazi da benigna stanja dojke, pre svega bol, stvaranje čvorića i cisti, nastaju zbog hormonskih poremećaja za vreme reproduktivnog perioda žene. Nova saznanja su istakla značaj dinamskih hormonskih promena i hronobiološkog ritma - dnevnog, menstrualnog i sezonskog. Nagomilana saznanja u nauci saopštavaju se ovom prilikom da bi se signalizirali pravci koji omogućavaju otkrivanje etiologije benignih poremećaja dojke.

*Ključne reči:* benigni poremećaji dojke, endokrina baza, reproduktivni period žene

### Uvod

Dojka je jedan od najsloženijih endokrinih target organa. Rast dojke, sekretorna diferencijacija, laktogeneza i galaktopoeza zalitevajtt "interplay" ovarijalnih, hipofiznih, tiroidnih, pankreasnih, kao i steroidnih hormona nadbubrega. Pored toga, aktivnost mezenhimnih i epitelnih faktora rasta, odgovornih za morfološke i funkcijske promene u dojci, takode je u vezi sa hormonskim efektima. Šta vise, poremećaj koordinacije perifernih hormona i autokrinih/parakrinih faktora, umnogome doprinosi razvoju benignih poremećaja dojke (*Oka i Yoshimura, 1986*).

Naziv benigni poremećaj dojke (BPD) koristi se u cilju ukazivanja na široku i heterogenu grupu različitih morfoloških i kliničkih jedinica. Fokalne lezije (fibroadenom, lipom, duktusna ektazija) su u maloj zavisnosti od hormonskih poremećaja. S druge strane, difuzne lezije i ciste, svrstane u fibrocistične lezije dojke (FLD), u vezi su sa hormonskim poremećajima (*Ilić, 1997*).

Dobro je poznato daje FLD u tesnoj vezi sa reproduktivnim zbivanjima žene. U stvari, strukturne i funkcijske promene nastaju i kroz čitav menstrualni ciklus. Poremećaji ciklusnih fizioloških procesa proliferacije i gubitka ćelija odgovorni su za nastajanje nodtilarne dojke i za nastajanje kliničke simptomatologije tipa mastalgije (*Hughes i sar., 1987*).

Mnogobrojne studije širom sveta su saopštene u cilju rasvetljavanja veze između hormona i FLD. Međutim, rezultati koji se odnose na hipersekreciju estrogena, insuficijenciju progesterona, kao i **na** oštećenje sinteze androgena ili tiroidnih hormona su kontradiktorni. Danas, ritmometrijske analize sekretornog profila mamotropnih hormona, dinamične procene sposobnosti endokrinih žlezda da odgovore **na** specifične stimuluse i narasla saznanja hormonskog "miljea" u normalnoj i dispastičnoj dojci, dozvoljavaju bolje razumevanje patofiziologije FLD.

Shodno napred istaknutom, ovaj članak će razmotriti nove aspekte koji se tiču "centralnih" neuroendokrinih mehanizama koji su sadržani u dopaminergičnom tonusu sa specijalnim osvrtom **na** ulogu prolaktina u hormon-zavisnim benignim poremećajima dojke.

### Prolaktin u BPD

Prolaktin vrši mnogobrojna fiziološka dejstva na dojku, pre svega na rast njenih struktura, sekretornu diferencijaciju, razvoj imunog sistema u njoj, kao i na pokretanje i održavanje sekrecije mleka. Šta više, prolaktin je snažni promotor spontanih i indukovanih tumora dojke u životinja (*Bradley i sar.*, 1976).

Kontradiktorni podaci u literaturi objašnjavaju se činjenicom da kod ljudi prolaktin u cirkulaciji nije jedan hormon, već predstavlja kompleks peptida različite molekulske težine, sa različitim imunoreaktivnim i bioaktivnim svojstvima. Otkriveni su i prolaktinski membranski receptori u epitelnim ćelijama dojke, ali i u benignim i malignim tumorima (*Bonnerterre i sar.*, 1987). Međutim, molekularni mehanizmi njegovog delovanja su još uvek malo razjašnjeni. Nedavno je saopšteno da prolaktin-induktibilni proteini (PIP) u nekim BPD mogu da objasne mnogobrojne decenijske dileme.

Tako su istraživanja u prošlosti dokazala da se sekrecija prolaktina često menja u bolesnika sa FLD. Nalazi nivoa prolaktina u serumu samo u jednom uzorku, koji su bili normalni ili neznatno povišeni, više se ne uzimaju u obzir. Mali značaj ovih vrednosti je rezultat saznanja cirkadnog ritma, pri čemu su vrednosti sekrecije prolaktina u velikoj zavisnosti od stanja sna (*Peters i sar.*, 1984; *Waat-Boolsen i sar.*, 1985). Pored dnevnog, na sekreciju prolaktina ima uticaja menstrualni (folikulama i luteinska faza), pa i sezonski ritam.

Nekoliko istraživača je zapazilo i različitu sekreciju prolaktina u kontrolnih žena i onih sa FLD, nakon akutne stimulacije thyrotropin releasing hormonom, ili nakon davanja lekova koji blokiraju dopaminske receptore. Naime, odgovor je uvek bio znatno veći u bolesnika sa FLD.

Odstupanje oslobađanja prolaktina od normale je zapaženo i u bolesnica sa ciklusnom mastalgijom i nodularnom dojkom, nakon ubrizgavanja anti-dopaminergičkih lekova (sulpiridine, metoclopramide ili domperidone)

(Kumar i sar., 1984). Značajna odstupanja se odnose samo na ispitivanje u luteinskoj fazi ciklusa, dok signifikantne razlike nije bilo u folikularnoj fazi. Prema tome, istaknuti nalazi ukazuju na činjenicu da su laktotropne ćelije sposobne da sekretuju veću količinu prolaktina u bolesnica sa benignim bolestima dojke, u odnosu na kontrolu.

### **Ovarijalni steroidi i BPD**

Normalna funkcija dojke žena u reproduktivnom periodu je rezultat "ravnoteže" estrogenske i progesteronske kontrole. Zajednički stav autora je, da je duktusna proliferacija, do ektazije, uglavnom estrogen-zavisna (Azzopardi, 1979). Stoga je sledila sugestija da su neki benigni poremećaji dojke posledica blagog, ali dugotrajnog hiperestrogenizma. Prema tome, pojačana estrogena stimulacija neprimetno dovodi do "no return" proliferativnog odgovora zbog čega nastaje progresivni strukturni poremećaj u duktusnom sistemu, ali i u interalveolarnoj stromi.

Apsolutno povećanje estrogena u plazmi ili u mokraći izaziva nastajanje različitih formi benignih bolesti dojke. Međutim, povišena estrogena aktivnost može da bude i posledica smanjene sekrecije progesterona (neadekvatna lutealna faza) i umanjenog antagonizma proliferativnih efekata estrogena. Hipoteza "neadekvatna lutealna faza", u patogenezi BPD je snažno podržana od mnogih autora (Cotran i sar., 1994; Ilić, 1997). No, i u slučaju ove hipoteze ima saopštenja koja opovrgavaju postojanje progesteronskog deficita u žena sa BPD (Read i sar., 1985).

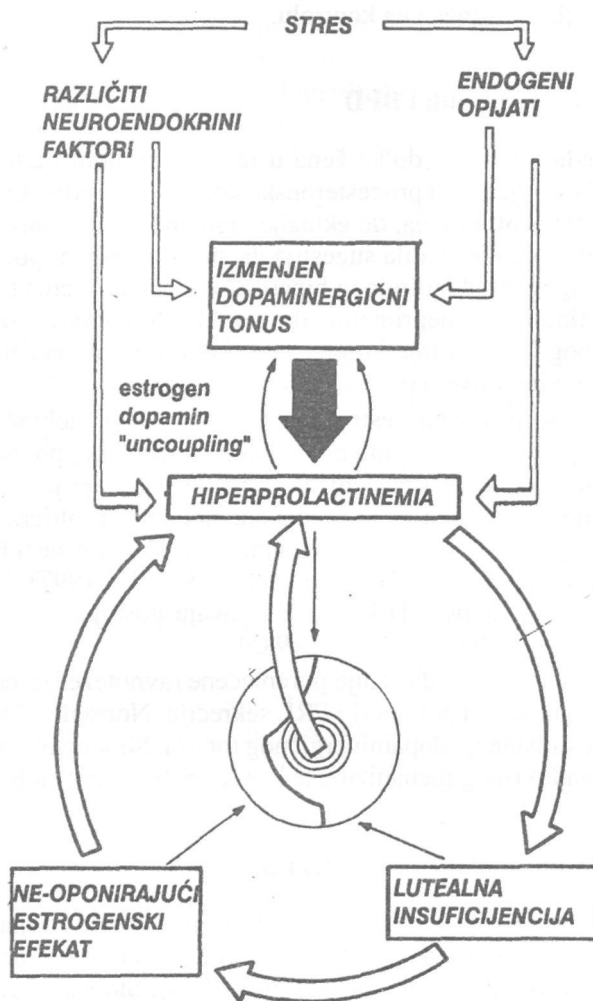
Takođe je poznato da stanje poremeđene ravnoteže između estrogena i progesterona, može da poremeti i PRL sekreciju. Normalne žene su u stanju da regulišu oslobađanje dopaminergičnog tonusa. Shodno ovome, poremećaj ovog neuroendokrinog mehanizma je karakteristika žena sa BPD.

### **Psihoneuroendokrini faktori i BPD**

Psihoneuroendokrini faktori, direktno ili indirektno, napadaju dopaminergični tonus. Opioidni peptidi mozga kontrolišu dopaminergične puteve delujući na "turnover" dopamina (Pfeiffer, 1984). Šta više, upadljiva redukcija PRL odgovara na stresogene stimuluse, saopštena je nakon davanja Naloxan-a. Ovo saopštenje potvrđuje tezu da opioidni peptidi vrše stimulatívni efekat na PRL sekreciju, delujući kao medijatori u hiperprolaktemiji, indukovanoj stresom.

Veoma važan uticaj na bolesnice sa BPD imaju emocije i strah, uslovljavajući povećanje opiatergičnog tonusa i promene u neurotransmitterskom "miljeu". Ovakav tonus bi mogao da igra važnu ulogu u "estrogen/dopamin uncoupling", dovodeći do neadekvatne sekrecije prolaktina.

Neophodna su dalja istraživanja da bi se rasvetlilo ovo komplikovano, ali optimističko polje istraživanja. Hipoteza o endokrinim zbivanjima koja su obuhvaćena u patogenezi BPD su data na shematskom crtežu 1.



Crtež 1. Endokrina zbivanja u patogenezi FLD

#### Uloga mikrookoline dojke

Efekat perifernih hormona na dojku može da bude različit i u vezi je sa mehanizmima koji operišu na nivou tkiva. Preuzimanje hormona i njihov

metabolizam, nivoi hormona u predelu receptora, kao i lokalno stvaranje faktora rasta, različiti su i komplikovani odgovori u smislu proliferativnih i involutivnih procesa. Mnogobrojne enzimске aktivnosti koje se odnose na metabolizam steroida, identifikovane su u tkivu dojke (Ilić, 1997). Interesantna je i činjenica da su mnogo veće koncentracije steroida u homogenatima tkiva dojke nego u plazmi, takođe, saopštene. Šta više, sugerisano je da polipeptidni faktori rasta (EGF, TGF i IGF-1) mogu da, kao medijatori, kontrolišu normalno tkivo dojke, ali i karcinom dojke koji je estrogen zavisian.

Hormonski sadržaj u tečnosti dojke, dobijen aspiracijom iz bradavice ili ciste, takođe se procenjuje, ne bi li se dobio odgovor i o lokalnoj biohemijskoj kontroli dojke.

#### Literatura

*Azzoparrdi, J. G.* (1979). *Problems in Breast Pathology*. W. B. Saunders Company. Philadelphia.

*Bonnerterre, J., Peyrat, J. P., Beuscart, R., Lefebvre and Demaille, A.* (1987). Prognostic significance of prolactin receptors in human breast cancer. *Cancer Res.*, 47, 4724-4724.

*Bradley, C. J., Kledzik, G. S. and Meites, J.* (1976). Prolactin and estrogen dependency of rat mammary cancer at early and late stages of development. *Cancer Res.*, 36, 319-319.

*Cotran, R. S., Kumar, V. and Robbins, S. L.* (1994). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. W. B. Saunders Company. Philadelphia. - London. - Tokyo.

*Hughes, L. E., Mansel, R. E. and Webster, D. J. T.* (1987). Aberrations of normal development and involution (AND1): A new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet*, 2, 1316 - 1316.

*Ilić, R.* (1997). Patologija dojke. I. Nil.

*Kumar, S., Mansel, R. E., Hughes, L. E., Woodhead, J. S., Edwards, C. A., Scanlon, M. F. and Newcombe, R. G.* (1984). Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. *Cancer*, 53, 1311 - 1311.

*Oka, T. and Yoshimura, M.* (1986). Paracrine regulation of mammary gland growth. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 15, 79 - 79.

*Peters, F., Schuth, W., Schurich, B. et al.* (1984). Distribution and dynamics of serum prolactin levels in patients with fibrocystic breast disease. *Obstet. Gynecol.* 64, 381 - 381.

*Pfeiffer, A. and Herz, A.* (1984). Endocrine action of opioids. *Horm. Metab. Res.*, 16, 38-38.

*Read, G. F., Bradley, J. A., Wilson, D. W., George, W. D. and Griffiths, K.* (1985). Evaluation of luteal-phase salivary progesterone levels in women with benign breast disease or primary breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 21, 9 - 9.

*Waat-Boolsen, S., Eskildsen, P. C. and Blaehr, H.* (1985). Release of prolactin, thyrotropin, and growth hormone in women with cyclical mastalgia and fibrocystic disease of the breast. *Cancer*, 56, 500 - 500.

BASE ENDOCRINE DES PERTURBATIONS BENIGNE  
DE LA MAMELE

Dragan ZEČEVIĆ, Vuka KATIĆ, Mileva MILOSAVLJEVIĆ, Snežana JANČIĆ,  
Zoran POP TRAJKOVIĆ et Ljubinka VELIČKOVIĆ

*Faculte de la medicine de Niš et de Kragujevac*

Il existe des preuves solides que les états bénins de la mamelle avant tout la douleur, formation des nodules et des kystes qui sont produits par les perturbations hormonales pendant la période reproductive de la femme. Les nouvelles connaissances ont souligné l'importance des changements dynamiques des hormones du rythme chronobiologique journalier, menstruel et saisonnier. Les connaissances entassées dans la science sont présentées cette occasion pour signaler les directions qui rendent possible la découverte de l'étiologie des perturbations bénignes de la mamelle.

*Les mots clés:* Perturbations bénignes de la mamelle, base endocrine, période reproductive de la femme

ENDOCRINE BASIS OF THE BENIGN BREAST DISORDERS

Dragan ZEČEVIĆ, Vuka KATIĆ, Mileva MILOSAVLJEVIĆ, Snežana JANČIĆ,  
Zoran POP TRAJKOVIĆ and Ljubinka VELIČKOVIĆ

*Faculty of Medicine, Niš and Kragujevac*

There are solid clinic proofs that the benign breast disorders, primarily the pain, the creation of small nodes and cysts, are caused by the hormonal disorders during the woman's reproductive cycle. Some new findings have stressed the importance of the dynamic hormonal changes as well as of the chronobiological rhythm, namely, daily, menstrual and seasonal. The newly-gained knowledge in science is reported this time in order to suggest the directions to be taken for the sake of discovering etiology of the benign breast disorders.

*Key words:* Benign breast disorders, endocrine basis, woman's reproductive cycle

Autor: Dr Dragan Zečević, ginekolog-akušer, Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Vase Pelagića 30.

(Rad je Uredništvo primilo 7. marta 2000. godine)