

Фиброзно-кистозная мастопатия: вариант нормы или болезнь?

Г.П. Корженкова

Российская Академия Медицинских Наук, г. Москва

Российский Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва

Отдел лучевой диагностики

Опубликовано в журнале «Онкогинекология», 2012, № 3

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 психиатрические 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 (МЖ).

МЖ развиваются из единой закладки с апокриновыми железами на 6-й неделе эмбриогенеза. Каждая МЖ состоит из 15–20 долей. Терминальные протоки и долики принято называть протоково-дольковой единицей. Все физиологические и патологические процессы МЖ происходят в эпителии и соединительной ткани протоково-дольковой единицы (рис. 1).

Нормальное строение МЖ характеризуется большой вариабельностью в зависимости от возраста, состояния репродуктивной системы и периода менструального цикла.

Согласно современным концепциям МЖ 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 принадлежит эстрогенам и прогестерону. Изменения их концентрации влияют на морфологические характеристики и функциональное состояние железы.

Секреция эстрогенов и прогестерона находятся 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 1–2 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. Кроме того, эстрадиол стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани МЖ.

Прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Кроме этого, прогестерон способен ограничивать действие эстрогенов на ткань МЖ. Эпителий молочных протоков содержит фермент, который переводит более активный эстроген (эстрадиол) в менее активный – эстрон. Регулиру-



Рис. 1.



Рис. 2.

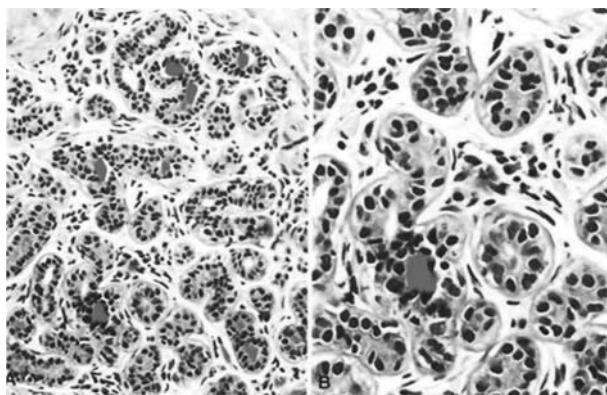


Рис. 3. Ранняя фолликулярная фаза (0–5-й дни)

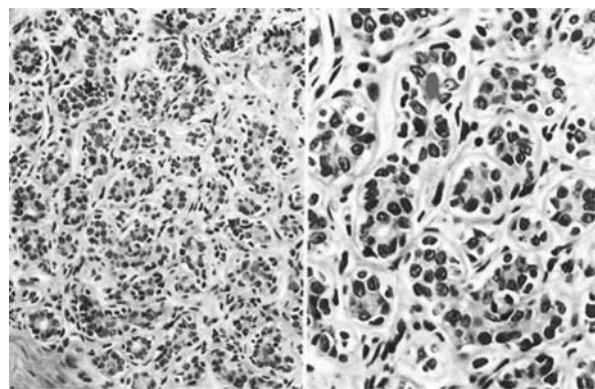


Рис. 4. Поздняя фолликулярная фаза (6–15-й дни)

ет активность данного фермента прогестерон, уменьшая таким образом локальный уровень активных эстрогенов (рис. 2).

В настоящее время предполагаются три равноценных и не исключающих друг друга механизма пролиферативного действия эстрогенов на МЖ:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного эстрогенным рецептором с ядерной ДНК;
- непрямой механизм – за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий МЖ 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 МЖ, было установлено, что максимальный синтез ДНК наблюдается в лютеиновую фазу цикла. Так, процент клеток, включающих тимидин, в лютеиновую фазу 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, происходящих в ткани МЖ под воздействием половых гормонов, выделяют 4 фазы менструального цикла (рис. 3–6):

- ранняя фолликулярная фаза (0–5-й дни);
- поздняя фолликулярная фаза 6–15-й дни);
- ранняя лютеиновая фаза (16–24-й дни);
- поздняя лютеиновая фаза (25–28-й дни)

Разделение пластов эпителиальных и миоэпителиальных клеток незаметно. 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. Прозрачные протоки 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.**

Отмечается увеличение размеров 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. 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. Отличительной особенностью является наличие большого числа 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, как упоминалось выше, 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 МЖ. Вероятность получения ММГ повышенной плотности выше при выполнении исследования в лютеиновую фазу. Таким образом, ММГ, выполненные в фолликулярную фазу менструального цикла, обладают большей чувствительностью по сравнению с лютеиновой. По данным С. J. Vaines, результаты скрининговой ММГ, выполненной в лютеиновую фазу менструального цикла, чаще оказываются ложноотрицательными по сравнению с ММГ-исследованием в первую фазу менструального цикла.

В исследовании U. Giske проведено сравнение ММГ 11 женщин, выполненных в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла. Хотя среднее увеличение плотности было небольшим (1,2%; P 5 0,08), у 6 женщин отмечалось клинически значимое увеличение плотности ткани МЖ при ММГ-исследовании (1,4–7,8%). На основании полученных результатов авторы пришли к заключению о необходимости выполнения ММГ у женщин пременопаузального возраста в фолликулярную фазу менструального цикла.

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

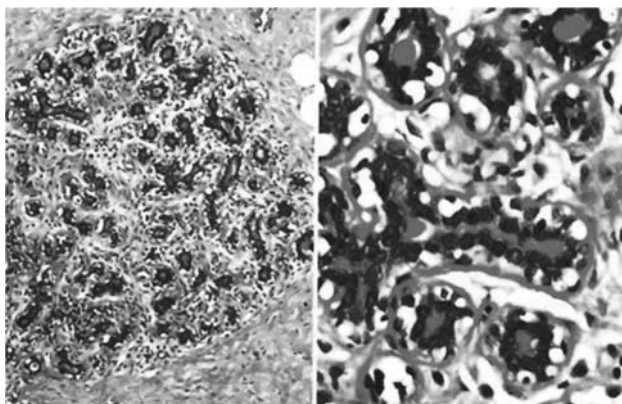


Рис. 5. Ранняя лютеиновая фаза (16–24-й дни)

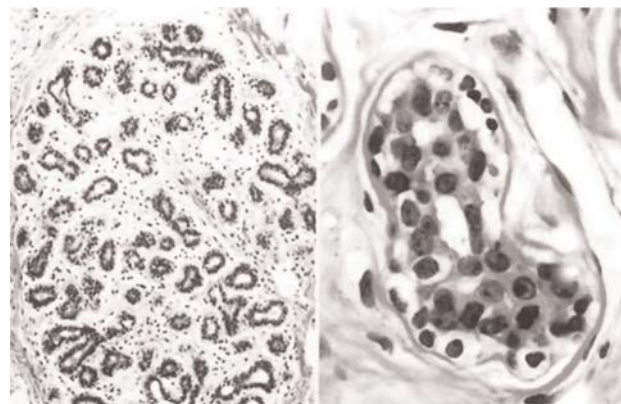


Рис. 6. Поздняя лютеиновая фаза (25–28-й дни)

Таким образом, целесообразно исследовать МЖ в фолликулярную фазу менструального цикла, поскольку в лютеиновой фазе из-за ранее описанных циклических перестроек ткани МЖ 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, олигоменорея, дисфункциональные метроррагии. Данная патология, как правило, обусловлена дефицитом прогестерона, относительной, а позже и абсолютной гиперэстрогенией, нарушением соотношения ФСГ/ЛГ.

Гормональный дисбаланс в тканях МЖ вызывает морфофункциональную перестройку МЖ, сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани. Избыточная пролиферация эпителия протоков приводит к их обструкции. Это при сохраненной секреции в альвеолах приводит к их увеличению и развитию кистозных полостей.

Высокая частота сочетания выше упомянутых гинекологических заболеваний с патологическими процессами в МЖ свидетельствует о едином генезе и рассматривается рядом авторов как генерализованный гиперпластический процесс в репродуктивной системе.

МЖ является физиологически динамичной структурой, в которой циклические смены процессов пролиферации и инволюции наблюдаются на протяжении всей жизни женщины. Сами по себе эти изменения могут быть настолько выраженными, что будут выходить за пределы понятия «норма». Многие зарубежные авторы дистормональные 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 МЖ следует отличать состояния, вызывающие болевой синдром в области МЖ, но не имеющих отношения к груди – проявления остеохондроза, плече-лопаточного периартрита.

Боли, связанные с этими состояниями по нашему опыту имеются у 30% больных, обращающихся за помощью.

Наиболее характерными являются жалобы на жжение в области груди, стреляющую или колющую боль, отсутствие колебания интенсивности в зависимости от фазы менструального цикла, усиление после физической на-

грузки, 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. Особо это касается врачей УЗИ, так как можно по пальцам пересчитать заключения, где написано «Норма», как правило, врач пишет «фиброзная или кистозная мастопатия».

Интрадуктальная и интраглобулярная эпителиальная ткань содержит рецепторы эстрадиола и с гистологической точки зрения представляет собой зону дополнительной стимуляции эстрогена. Изучение этиологии и патогенеза и оценка эффективности лечения фиброзно-кистозной болезни обычно затруднительны, так как изменения в ткани МЖ очень нестабильны из-за зависимости от менструального цикла. Большинство исследователей сходятся на том, что гормональный дисбаланс в выработке эстрогена и прогестерона является основной ее причиной. Мастопатия регрессирует в постменопаузальный период и возникают вновь при изолированной терапии эстрогенами. Добавление прогестерона (для трансдермального применения) к эстрогенным оральным контрацептивам уменьшает проявления фиброзно-кистозной болезни (накожные аппликации прожестожеля применяются с целью повысить концентрацию натурального прогестерона в рецепторах ткани МЖ).

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ

Фиброзно-кистозная мастопатия представляет собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани МЖ 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 МЖ 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 МЖ, 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 МЖ, иногда выделениями из соска.

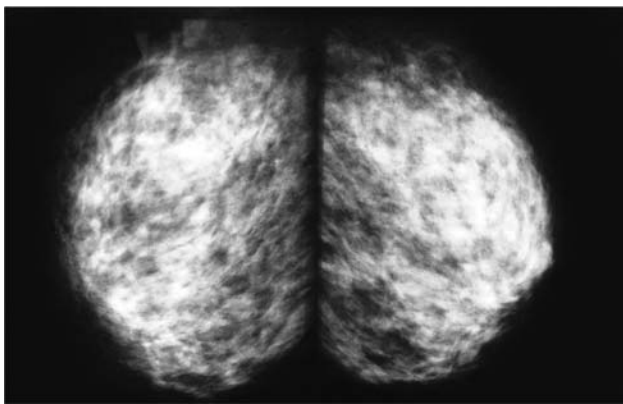


Рис. 7.

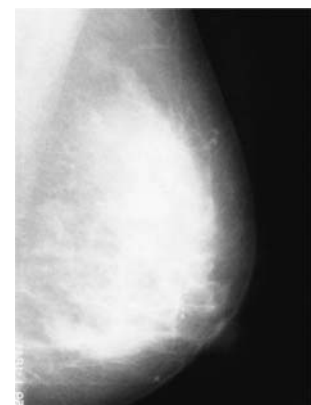


Рис. 8.

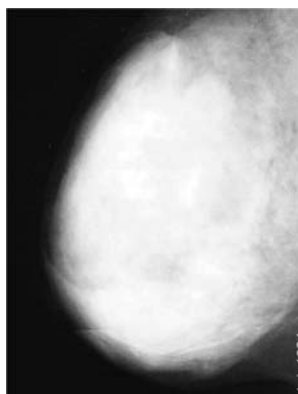


Рис. 9.

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 железисто-

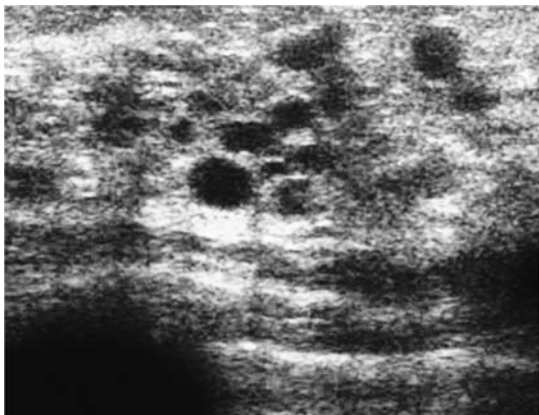


Рис. 10.

го эпителия ацинусов (концевых пузырьков) и млечных ходов долек, иногда в сочетании с пролиферацией соединительнотканной стромы (рис. 7). Встречается у женщин молодого возраста 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 МЖ. 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, фиброзно-измененных 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, диффузные фиброзно-кистозные мастопатии с преобладанием фиброзного компонента часто встречаются у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом. Такое состояние МЖ даже получило специальное название – (DFBD) diabetic fibrous breast disease (W.W. Logan, 1989).

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента. Клинически на фоне уплотненной железы определяются множественные, округлой или овальной формы образования эластической консистенции, хорошо отграниченные от окружающих тканей. На рентгенограммах на фоне пестрого неоднородного рисунка ткани железы можно увидеть округлые, овальные уплотнения. Размер уплотнений варьирует в широких пределах. Контур 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 palpированные (рис. 11).

Смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Наиболее часто встречающаяся форма мастопатии (до 40%). Морфологическая картина пестрая: гипер-

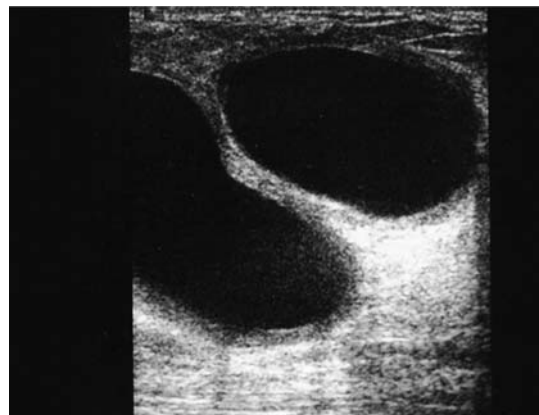


Рис. 11.

плазия 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.

Диффузные фиброзно-кистозные мастопатии представляют интерес не только в связи со значительной частотой данной патологии, но и, главным образом, что являются фоном для развития рака МЖ. По мнению ряда авторов, малигнизации при непролиферативных формах фиброзно-кистозных мастопатии составляет 0,9%, при умеренно выраженной пролиферации – 2%, при резко выраженной пролиферации – 31%.

Как было отмечено выше, **дефицит прогестерона приводит к отеку соединительной ткани МЖ в результате увеличения капиллярного кровотока, что приводит к болезненному напряжению МЖ. Затем возникают и дистрофические изменения внутри реорганизованной соединительной ткани.**

В связи с этим во всем мире продолжают разработку и внедрение новых препаратов, которые способны нормализовать гормональный фон в тканях МЖ. Введение прогестерона перорально или парентерально приводит к улучшению течения заболеваний МЖ. Однако в этом случае велико влияние прогестерона на эндометрий (может вызвать его атрофию и метроррагию). Трансдермальное введение прогестерона позволяет создать высокую концентрацию прогестерона в нужной зоне и добиться желаемого влияния на МЖ без побочного действия на матку.

Французской фармацевтической компанией «Лаборатории Безен Интернациональ» разработан препарат Прожестожель. Он содержит микронизированный прогестерон натурального происхождения и выпускается в форме 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 МЖ.

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

В основном болезненные проявления начинают уменьшаться уже с первых дней после назначения Прожестожеля, однако для закрепления эффекта необходимо применять указанный препарат, как минимум, на протяжении 3 менструальных циклов (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004). Лечение следует начинать в первую половину 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 пример-

но в 75% случаев МЖ 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, в то же время значительного уменьшения размеров кист или фиброаденом, как правило, не наблюдалось.

Все авторы отмечают полное отсутствие побочных эффектов при применении Прожестожеля.

Таким образом, препарат Прожестожель имеет следующие характеристики:

- **содержит природный прогестерон, идентичный эндогенному;**
- **предназначен для трансдермального применения;**
- **избирательно концентрируется в ткани МЖ;**
- **эффективен при доброкачественных процессах в МЖ, особенно при мастодинии;**
- **не оказывает системного действия, безопасен;**
- **выпускается в тубике со шпатель-дозатором, поэтому удобен для применения.**

Для достижения стойкого клинического эффекта лечение Прожестожелем следует продолжать не менее 3 мес.

Способ введения: одну дозу геля наносят на поверхность МЖ 1 раз в сутки (в том числе в дни менструаций) до полного всасывания.

В онкологическом центре имеется опыт использования Прожестожеля для лечения фиброзно-кистозной мастопатии и масталгии. Под наблюдением находились 290 женщин в возрасте от 17 до 45 лет. В 100 случаях установлен диагноз «масталгия», в 190 случаях – «диффузная мастопатия».

Женщины получали 2,5 г геля (1 доза аппликатора) на поверхность каждой МЖ 2 раза в день. Лечение начиналось при появлении боли в МЖ между 10–15-м днем менструального цикла и прекращалось на 25–28-й день. Курс лечения составлял 3–4 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное уменьшение боли было отмечено у 195 пациенток. Некоторое уменьшение боли в МЖ отметила 61 женщина. Отсутствие эффекта – 34 женщины. Побочных эффектов не было. В возрастной группе до 17 лет во всех случаях наблюдался эффект от использования Прожестожеля (54 – полный, 6 – частичный). В возрастном интервале от 18 до 30 лет в 97 случаях эффект полный и в 29 – частичный. В 7 случаях – отсутствие эффекта. Среди пациенток в возрасте от 31 до 45 лет полный эффект отметили 44 пациенток, частичный – 26, отсутствие эффекта – 27. Следует отметить, что 34 женщины в возрасте от 31 до 45 лет нерегулярно использовали Прожестожель (пропускали от 2 до 5 дней). В этой возрастной группе отмечается самое осторожное отношение к препарату, содержащему гормональный компонент.

ВЫВОДЫ

Препарат Прожестожель является эффективным методом 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahnen DJ, Brawn WR, Kluppel TM: Secretory component: The polymeric immunoglobulin receptor. *Gastroenterology* 1985, 89: 667–682.
2. Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab GM: 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 GC, Jensen HM: Lack of toxicity of methylene blue chloride to supravitaly stained human mammary tissues. *Cancer Res* 1983, 43:6039–6044.
5. Carson FL, Martin JH, Lynn JA: Formalin fixation for electron microscopy: A reevaluation. *Am J Clin Pathol* 1973, 59:365–373.
6. Dailey GE, Kraus JW, Orth DN: Homologous radioimmunoassay for human epidermal growth factor (urogastrone). *J Clin Endocrinol Metabol* 1978 46:929–936.
7. Damjanov I, Mildner B, Knowles BB: Immunohistochemical 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 MS: Evaluation of a simple method of sampling the lung for quantitative histological analysis. *Thorax* 1964, 19:443–448.
10. Ferguson DJP, Anderson TJ: 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 JA, 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 KM, Robertson AMG, Lamb D: In vitro thymidine labelling of human pulmonary neoplasms. *Br J Cancer* 1983, 47:245–252.
14. Longacre TA, Bartow SA: A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 1986, 10:382–393. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS 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 JW: 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 JW, 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 KS Jr, Sasso R, Budwit D, Georgiade GS, Seigier HF: Immunoglobulin localisation in the normal human mammary gland: Variation with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1982, 107:322–326.
18. McManus MJ, Welsch CW: 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 JS: 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 MC, Henderson BE, Krailo MD, 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 IH: Influence of age and gland topography in cell kinetics of normal human breast. *J Natl Cancer Inst* 1987, 78:413–418.
22. Starkey RH, Orth DN: Radioimmunoassay of human epidermal growth factor (urogastrone). *J Clin Endocrinol Metabol* 1977, 45: 1144–1153.
23. Stemberger LA: *Immunocytochemistry*. 2nd edition New York, John Wiley & Sons, 1979.
24. Sullivan DA, Wira CR: Estradiol regulation of secretory component in the female reproductive tract. *J Steroid Biochem* 1981, 15: 439–444.
25. Thomas DB: Do hormones cause breast cancer? *Cancer* 1984, 53: 595–604.
26. Van Kooij RJ, Kathmann GAM, Kramer MF: Secretory piece and plasma proteins in human cervical mucus during the cycle. *JReprod Fertil* 1983, 68:63–68.
27. Wira CR, Stern JE, 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 CR, Sullivan DA: Estradiol and progesterone regulation of immunoglobulin A and G and secretory component in cervicovaginal secretions of the rat. *Biol Reprod* 1985, 32:90–95.