

## CONTRACEPȚIA HORMONALĂ LA FEMEILE CU BOALA FIBROCHISTICĂ A GLANDELOR MAMARE

**Olga Cernetchi, profesor universitar**

**IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

**Catedra Obstetrică și ginecologie nr.2**

tel.: +373 22 205710, [ocernetchi@yahoo.com](mailto:ocernetchi@yahoo.com)

### Rezumat

Boala fibrochistică a glandelor mamare (mastopatia) reprezintă o stare patologică frecventă a femeilor de vârstă reproductivă. Întreruperile de sarcină favorizează dezvoltarea ei. Femeile de vârstă reproductivă cu BFC a glandelor mamare, care nu planifică sarcina, necesită metode moderne sigure de contracepție. În prezent nu există dovezi concludente privind riscul crescut de cancer mamar la utilizatoarele COC. În BFC este justificată patogenetic utilizarea COC monofazică cu preparate de progesteron, care are efect benefic asupra țesutului glandei mamare.

**Cuvinte-cheie:** boala fibrochistică, contraceptive orale combinate, acceptabilitate, hormoni sexuali.

### Summary. Hormonal contraception in women with fibrocystic breast condition.

Fibrocystic breasts is a frequent pathological condition in women of reproductive age. Abortions favor its development. Women of reproductive age women with fibrocystic breasts, who do not plan a pregnancy, require modern and safe methods of contraception. There is no conclusive evidence of an increased risk of breast cancer in combined oral contraceptives (COC) users. In fibrocystic breasts the use of monophasic COCs with progesterone, is proven to have a beneficial effect on the mammary gland, being justified pathogenetically.

**Key words:** fibrocystic breast, combined oral contraceptives pills, acceptability, hormones.

### Резюме. Гормональная контрацепция женщин страдающих мастопатии.

Мастопатии являются частым патологическим состоянием женщин репродуктивного возраста. Прерывания беременности способствуют ее развитию. Женщины репродуктивного возраста страдающие мастопатией, не планирующие беременность, нуждаются в современных безопасных методах контрацепции. В настоящее время нет убедительных доказательств повышенного риска рака молочной железы у использующих КОК. При мастопатии, применение монофазных КОК содержащих прогестерон, который оказывает благотворное влияние на ткани молочной железы, обосновано патогенетически.

**Ключевые слова:** мастопатия, комбинированные оральные контрацептивы, приемлемость, половые гормоны

În ultimii ani se înregistrează o creștere constantă a frecvenței maladiilor glandei mamare, caracteristică pentru toate zonele geografice ale lumii. Cea mai mare pondere între patologia benignă a glandelor mamare la femeile de vârstă reproductivă revine mastopatiilor sau bolii fibrochistice (BFC), al căror forme proliferative reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea tumorilor maligne. Printre factorii de risc pentru mastopatie, inclusiv a formei sale proliferative pot fi menționați: paritatea mică și nuliparitatea; frecvența înaltă a întreruperilor de sarcină (inclusiv la primipare); infertilitatea endocrină și peritoneal – tubară; asocierea cu procesele hiperplactice în alte organe ale sistemului reproductiv [1,4].

Studiile consacrate patogenezei bolii fibrochistice indică, preponderent la faptul, că această entitate este hormonal dependentă. Astfel, dezvoltarea bolii a fost asociată cu o frecvență mare de cicluri anovulatorii, cu insuficiența fazei luteale a ciclului menstrual sau cu expunerea în exces sau prelungită la anumiți hormoni (în special la estradiol, estronă și prolactină) și metaboliții lor. Frecvența anovulației la pacientele cu

afecțiuni benigne ale glandelor mamare variază de la 20 la 50% cazuri [9].

Se știe, că în timpul sarcinii structura și funcționalitatea țesuturilor suferă modificări semnificative. Activitatea mitotică a epitelului ducturilor lactice este mai pronunțată în primul trimestru de sarcină, iar a doua jumătate este dominată de procesele morfo-funcționale de diferențiere în glandele mamare. După suspendarea alăptării se înregistrează activarea apoptozei celulelor epiteliale, care poate avea un rol protector în dezvoltarea ulterioară a tumorilor. Avortul artificial contribuie la întreruperea proceselor fiziologice în glandele mamare, care determină baza dezvoltării hiperplaziei [5].

Mastopatiile sunt adesea asociate cu procesele hiperplastice în alte organe ale sistemului reproductiv (miomul uterin, endometrioza, hiperplazia endometrială, tumorile și formațiunile tumorale ale ovarelor). La pacientele cu mastopatie proliferativă miomul uterin este diagnosticat de 2-2,5 ori mai frecvent în comparație cu evoluția neproliferativă a maladii. Conform cercetărilor clinico-morfologice, majoritatea

pacientelor cu miom uterin prezintă semne histologice de modificări fibrochistice în glandele mamare [6].

Majoritatea femeilor cu mastopatie sunt în vârstă reproductivă și, prin urmare, problema alegerii unui contraceptiv sigur și fiabil este foarte relevantă pentru ele.

Mijloacele de contracepție hormonală dispun de un grad sporit de siguranță în prevenirea sarcinii nedorite. Printre acestea, cele mai frecvent utilizate sunt contraceptivele orale combinate (COC) și preparatele care conțin numai gestageni. La utilizarea corectă a COC, indicele Pearl este de 0,5-1,0 la 100 de femei. Mastopatia și alte maladii benigne ale glandei mamare nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea contraceptivelor hormonale. Conform recomandărilor OMS (ediția a treia, 2015), procesele benigne în glandele mamare, precum și antecedentele familiale de cancer de sân, reprezintă stări în care pot fi utilizate contraceptivele gestagene combinate (categoria de acceptabilitate 1). În plus, în unele studii, a fost stabilit efectul pozitiv al contracepției hormonale asupra evoluției mastopatiei, în special asupra intensității și duratei mastalgiei. Contracepția hormonală este contraindicată femeilor care suferă în prezent de cancer al glandei mamare (categoria de acceptabilitate 4) sau l-au avut în antecedente (categoria de acceptabilitate 3) [3].

Pe parcursul anilor problema riscului de cancer mamar după utilizarea COC este în vizorul mai multor cercetători. Până în prezent există trei studii majore de cercetare consacrate problemei utilizării COC și a riscului de apariție a cancerului glandelor mamare: The Oxford Study (1996), The woman's contraceptive and reproductive experiences (The Woman's CARE) (2002), The Pennsylvania Study (2006). În temeiul analizei rezultatelor acestor studii, s-a constatat că riscul de a dezvolta cancer de sân nu crește la administrarea COC timp de 10 sau mai mulți ani; utilizarea COC nu amplifică riscul de apariție a cancerului de sân în perimenopauză, chiar dacă este deja suficient de mare; antecedentele familiale ale cancerului mamar nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea COC; la femeile care au în anamneză utilizarea COC, se înregistrează o evoluție mai ușoară a cancerului de sân decât la femeile care nu utilizează aceste preparate; utilizarea COC în antecedente nu sporește rata mortalității cauzată de cancerul mamar [7].

În prezent, gestageni, care sunt în componența contraceptivelor hormonale, au o structură chimică și caracteristici farmacologice diverse, un spectru larg de interacțiune cu receptorii celulari. Astfel, ei pot fi divizați după cum urmează: derivați ai progesteronului,

derivați de 17-hidroxiprogesteron, derivați de 19-norprogesteron, derivați de 19-nortestosteron.

Derivații de 19-nortestosteron ca componente gestagene sunt utilizate în cele mai multe contraceptive hormonale moderne. Progestinele care fac parte din mijloacele de contracepție hormonală, posedă nu numai un efect progestagenic prin interacțiunea cu receptorul de progesteron, dar pot avea și alte efecte pozitive. Unele progestine interacționează cu receptorii glucocorticoizi (gestodenul), receptorii de aldosteron (gestodenul, drospironul), prevenind retenția de lichide în organismul feminin. Progestinele diminuează retenția de lichide și creșterea permeabilității capilare cauzate de estrogeni, reducând, de asemenea, intensitatea edemului. Ele determină, de exemplu, efectul clinic pozitiv la tumefierea și dolișitatea glandelor mamare la pacientele cu BFC sau în forma edematoasă a sindromului premenstrual [5].

La unele femei în timpul primelor luni ale administrării COC (așa-numita „perioadă de adaptare“) apar unele senzații nedorite, care sunt foarte diferite și depind atât de particularitățile individuale cât și de compoziția COC. Estrogenii naturali și sintetici pot condiționa tumefierile dolișe ale glandelor mamare din cauza retenției de lichide, edemului stromei conjunctive. Afectarea dureroasă a glandelor mamare în primele luni de utilizare a COC apare la 6-15% dintre femei. Printre motivele de abandon a COC mastodiiniile constituie 12-30%. Angorjarea și dolișitatea sânilor la pacientele cu BFC în primele luni de administrare se observă în 25-30% cazuri [7,10].

Cu toate acestea, contraceptivele orale combinate nu pot fi utilizate de către toate femeile. Și acest grup de paciente este foarte semnificativ. Astfel, ele sunt contraindicate în următoarele boli sau condiții (categoria de acceptabilitate 4): hipertensiunea arterială >160/100, diabetul zaharat cu durată mai mare de 20 de ani cu prezența nefropatiei și retinopatiei), tromboza venoasă profundă, embolie pulmonară în antecedente, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, boală cardiacă coronariană, antecedente de accident vascular cerebral, afectarea valvelor cardiace (hipertensiune pulmonară, endocardită bacteriană subacută). Printre contraindicații la utilizarea contraceptivelor hormonale pot fi indicate și vârsta femeii peste 35 de ani și tabagismul (mai mult de 15 țigări pe zi), migrena cu simptome neurologice focale. În categoria de acceptabilitate 3, contraceptivele orale combinate pot fi administrate în alăptarea la sân (de la 6 săptămâni până la 6 luni de la naștere), perioada postpartum fără lactație (mai puțin de 21 de zile), antecedentele de cancer al glandei mamare fără manifestări în ultimii 5 ani, maladiile căilor biliare,

utilizarea preparatelor anticonvulsive, prezența factorilor de risc asociați pentru boli cardiovasculare (vârsta, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea) [3].

Efectele pozitive ale COC monofazice în mastopatii sunt determinate de normalizarea ciclului menstrual, reducerea frecvenței dezvoltării chisturilor ovariene foliculare, reducerea frecvenței și severității bolii inflamatorii pelvine; prevenirea hiperestrogenemiei relative ca o consecință a disfuncției organelor reproductive. Cu un efect inhibitor selectiv asupra sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian, COC asigură suprimarea ovulației și previn fluctuațiile nivelurilor de hormoni sexuali, astfel eliminând concentrațiile de vârf nedorite de estrogen și stimularea cu estrogen în exces a organelor țintă.

Ca o sursă alternativă de contracepție hormonală la femeile cu BFC mamară servește dispozitivul intrauterin care eliberează levonorgestrel (de tipul „Mirena”), care este recomandat femeilor cu diferite afecțiuni patologice ale organelor pelvine. Efectul lor pozitiv se manifestă prin normalizarea funcției menstruale, micșorarea mărimii uterului în adenomioză și miomele uterine, ameliorarea simptomelor de dismenoree etc. Se presupune, că reducerea hemoragiilor uterine și proceselor patologice ale uterului prin inserția acestui dispozitiv, poate conduce la stabilizarea relațiilor hormonale în sistemul hipotalamus - hipofiză și organele țintă periferice ale sistemului reproductiv: ovare, uter și glande mamare.

O atenție deosebită merită administrarea contraceptivelor hormonale la femeile cu hiperandrogenemie. Mai mulți cercetători explică patogeneza proceselor hiperplastice în epiteliul glandei mamare prin hiperestrogenemie. Deși androgenii sunt antagoniști direcți ai estrogenelor, chiar și în cazurile de hiperandrogenemie s-a observat dezvoltarea tipică a proceselor hiperplastice în endometru și în epiteliul glandelor mamare ca și în hiperestrogenemie.

Procesul de aromatizare a androgenelor în estrogen are loc în ovare și local în țesutul mamar, iar cantitatea sporită a androgenelor și activitatea exprimată a aromatazei determină un nivel ridicat de estrogen. În plus, în marea majoritate a cazurilor de hiperandrogenemie există tulburări de ovulație, care, la rândul său, conduc la dezvoltarea defectuoasă a corpului galben și insuficiența fazei luteale, adică la o diminuare a secreției de progesteron. Astfel, pe fondul hiperandrogenemiei, se atestă simultan hiperestrogenemia și hipoprogesteronemia relativă [5,7].

Deci scopul principal al administrării COC în hiperandrogenemie constă în micșorarea sintezei gonadotropinelor, androgenelor, normalizarea ciclului menstrual, eliminarea efectului proliferativ al estrogenelor asupra endometrului și glandelor mamare.

Astfel, utilizarea contraceptivelor hormonale nu este contraindicată în BFC a glandelor mamare. Cu toate acestea, contracepția hormonală trebuie individualizată ținând cont de vârsta pacientei, factorii nocivi și comorbiditățile existente. Utilizarea lor permite de a evita avortul - un factor de risc pentru BFC, reduce intensitatea efectelor estrogenice asupra țesutului mamar, iar conținutul de progesteron contribuie la micșorarea manifestărilor clinice ale acestei maladii. Totodată, la înregistrarea unor reacții adverse după administrarea COC cum ar fi mastalgia, mastodinia, galactoreea, este recomandabil de a utiliza formele nehormonale de contracepție ca dispozitivele intrauterine [8].

### Concluzii

1. Femeile de vârstă reproductivă cu BFC a glandelor mamare, care nu planifică sarcina, necesită metode moderne sigure de contracepție.

2. În prezent nu există dovezi concludente privind riscul crescut de cancer mamar la utilizatoarele COC.

3. În BFC este justificată patogenetic utilizarea COC monofazică cu preparate de progesteron, care are efect benefic asupra țesutului glandei mamare.

### Bibliografie

1. Amin Amanda L., Purdy Anna et al. Benign Breast Disease. Surg. Clin. N. Am., 93 (2013);p. 299–308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2013.01.001>

2. Guerrieri ME, Genazzani AR. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. Minerva Ginecologica, 2012; nr.64(1), p.67-74.

3. Medical eligibility criteria for contraceptive use -- 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015, 185 p.

4. Santen Richard J. Benign Breast Disease in Women, 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994>

5. Schindler A.E. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview. Arch. Gynecol. Obstet., 2010; nr.11, p. 486-490.

6. Zaporozhan V.N., Tatarchuk T.F., Dubinina V.G., Kosei N.V. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. Reproductive Endocrinology, 2012; nr.1(3), p.5–12.

7. Высоцкая И.,Летягин В.,Левкина Н. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы, 2014, №3, с.53-57.

8. Девятченко Ф., Сперанский Д. Л., Чухнин А. Г. Возможности негормональной терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Лекарственный вестник, 2014, №4 (56), Том 8, с. 41-45.

9. Магометханова Д.М., Зайдиева З.С., Богданова Г.С. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Современный подход к профилактике и лечению. Consilium Medicum, 2016, №18 (6), с.63–66.

10. Татарчук Т.Ф., Калугина Л. В., Ефименко Т. Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез. Репродуктивная эндокринология, 2012, № 3 (5), с. 53 – 57.