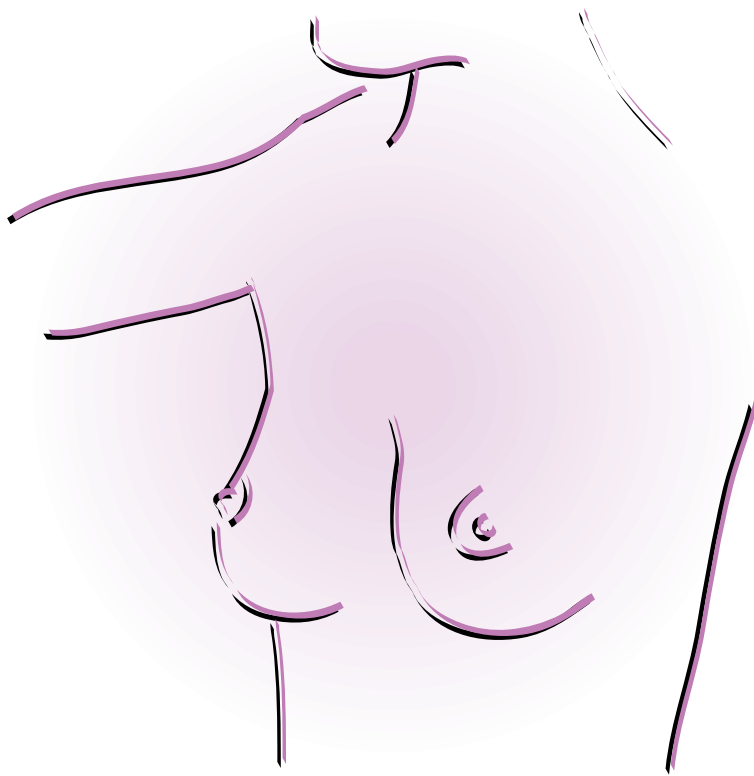


• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA
BASADAS EN LA EVIDENCIA



CONDICION FIBROQUISTICA
DE LA MAMA

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Dra. Derly Trujillo

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Médico especialista en Cirugía y Oncología
Profesor Titular Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dra. Derly Trujillo
Directora Area Quirúrgica
Clínica La Uribe
Instituto de Seguros Sociales - Cali

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Héctor Raúl Echavarría
Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Valle
Decano Coordinador

Dr. Edgardo T. L. Bernardello
Profesor Titular de Cirugía
Director Escuela Argentina de Mastología
Buenos Aires, Argentina
Asesor Internacional

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE	
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	14
1. CARACTERIZACION	15
1.1. Introducción	15
1.2. Definición	15
1.3. Condición fibroquística de la mama y cáncer	16
2. FIBROADENOMA	19
2.1. Histología	19
2.2. Riesgo de cáncer	20
2.3. Diagnóstico	20
2.4. Tratamiento y recomendaciones :	20
3. QUISTES	21
3.1. Riesgo de cáncer	21
3.2. Diagnóstico, tratamiento y recomendación	22
3.3. Recurrencia	22
4. SECRECION POR EL PEZON	22
4.1. Clasificación	22
4.2. Relación con cáncer	23
4.3. Tipos de secreción	23
4.4. Diagnóstico	23
4.4.1. Indicación de la mamografía	24
4.5. Tratamiento	24
4.6. Recomendaciones	25
5. MASTALGIA O MASTODINIA	25
5.1. Clasificación	25
5.2. Definiciones	25
5.2.1. Mastalgia cíclica	25

5.2.2. Mastalgia no cíclica 26

5.3. Causas de mastalgia 26

5.4. Evaluación y diagnóstico 27

5.5. Tratamiento 28

5.5.1. Danazol 28

5.5.2. Bromocriptina 28

5.5.3. Tamoxifén 29

5.5.4. Progesterona 29

5.5.5. Tratamiento no hormonal 29

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 29

BIBLIOGRAFIA 31

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. CARACTERIZACION

1.1. Introducción

El objetivo de esta revisión es establecer una Guía Práctica de Manejo de la entidad que inadecuadamente se ha llamado «Enfermedad fibroquística de la mama».

Desde la adolescencia hasta la vejez los problemas relacionados con la mama son una de las causas más frecuentes de consulta y angustia, inducida esta última por el temor de que el problema tenga relación con cáncer y consecuentemente con la posibilidad de una mastectomía.

En la práctica, son mucho más frecuentes las condiciones benignas que las malignas, especialmente en la población premenopáusica, pues en ella solo una de cada 12 masas es maligna (1).

Sin embargo, por no tenerse conceptos claros que permitan una caracterización de la enfermedad, se entra en una cascada de procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios que no hacen sino aumentar los temores de la paciente y, en la mayoría de los casos, no conducen a una resolución definitiva del problema.

1.2. Definición

El término «Condición Fibroquística» (antes «Enfermedad Fibroquística») de la mama agrupa a una serie de entidades que en muchos aspectos han generado notable controversia.

No existen delimitaciones precisas entre los aspectos etiológicos, diagnósticos, histológicos, radiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos, lo que ha llevado a que la terminología empleada sea imprecisa, con significados distintos para las diferentes especialidades, reflejándose en la práctica en manejos médicos.

Desde el punto de vista histopatológico, múltiples han sido los nombres dados a esta patología: mastitis quística crónica, fibroadenosis, mastopatía quística, enfermedad quística hiperplásica, mastitis de células plasmáticas, adenosis esclerosante, ectasia ductal, mastitis obliterante, mastitis periductal, etcétera.

Con criterios muy subjetivos, cada patólogo la denomina según su impresión, lo que hace que no haya uniformidad diagnóstica y la confusión persista. Love (2) no encuentra una correlación entre síntomas clínicos e histología, lo que la ha llevado a llamar a esta condición una «No - Enfermedad».

Sin embargo, otras circunstancias han hecho pensar que, de verdad, todo este proceso es una enfermedad. No hay biopsias de mama informadas como: «Tejido mamario normal»; siempre hay reportes de «enfermedades», como enfermedad fibroquística, ectasia ductal, adenosis, etcétera. En estudios de *postmortem* se han encontrado algunos de estos cambios hasta en 89 % de las mujeres que en vida nunca se quejaron de sus senos (3).

Respecto a los estudios que señalaban a esta «enfermedad» como premaligna, carecían de controles, y en muchos casos adolecían de errores

metodológicos, como los estudios de especímenes de mastectomías por cáncer, en los que encontraba una alta frecuencia de «enfermedad fibroquística» en el resto del seno, cuando se sabe que la mayoría de las mujeres tienen «enfermedad fibroquística» (demostrado en autopsias) como hallazgo normal (4).

La biopsia previa como factor de riesgo para cáncer, figuraba en estudios donde nunca se tuvo en cuenta su resultado, el sitio (mismo seno o no) y la causa por la que se hizo (probablemente porque ya tenía un factor de riesgo y en este caso hubo un sesgo de selección).

Otra fuente de confusión es la terminología radiológica que utiliza los mismos imprecisos términos histológicos (especialmente «displasia mamaria»), que, como se dijo atrás, le dan connotación de enfermedad a cualquier hallazgo mamográfico.

Desde el punto de vista clínico, tampoco es exacto llamar «enfermedad» a una entidad que sólo produce síntomas incapacitantes entre 5% y 10% de las pacientes y que se observa clínicamente en 50% de las mujeres e histológicamente en 90% (2).

En cuanto a la etiología, varias hormonas se han asociado causalmente, pero sin demostrarse evidencia clara. En general, se ha encontrado un desbalance entre estrógenos y prolactina (que aumentan) y progesterona (que disminuye); es éste el hallazgo más constante en los diferentes estudios (5-7).

Lo anterior ha llevado a que en la práctica no haya criterios claros que permitan manejar esta condición desde el punto de vista costo-beneficio, lo que aumenta el número de procedimientos (cirugías) y exámenes (mamografías, ecografías) innecesarias, con la consecuente angustia que se genera en la paciente y que en muchos casos, ésta sí, llegue a considerarse una enfermedad.

Cuando se revisa la literatura pertinente, sorprende lo escasa que es y lo variable en conceptos y propuestas. No hay ensayos clínicos controlados y la mayoría son estudios descriptivos. No obstante ser muy frecuente la patología benigna del seno, la literatura al respecto es muy reducida, si se compara con la patología maligna, cuya literatura es abundante siendo menor su ocurrencia.

En la práctica existe otro agravante, que aumenta el caos en el manejo: la atención, en primera instancia, por personas que no han adquirido conocimientos, habilidades y prácticas en esta entidad durante su formación profesional.

En las últimas dos décadas ha habido cambios conceptuales substanciales, apoyados en estudios con seguimientos largos, que han arrojado un poco más de luz en la conceptualización de esta mal llamada «enfermedad fibroquística».

1.3. Condición fibroquística de la mama y cáncer

Dupont y Page (8), de Nashville (Tennessee), en un estudio de cohorte retrospectivo (10.366 biopsias) con un seguimiento promedio de 17 años,

estudiaron en 1985 la relación que existe entre la patología benigna de mama y la posibilidad de cáncer. Sus conclusiones, que han sido comprobadas en otros estudios (9, 10), ayudaron a aclarar la verdadera relación con cáncer.

En dicho estudio la mayoría de las biopsias por patología benigna **no** mostraron proliferación y consecuentemente **no** constituyen factor de riesgo para desarrollar cáncer. Están en este grupo 70 % de las pacientes con patología benigna (quiste, fibroadenoma, ectasia ductal, adenosis esclerosante, metaplasia apocrina).

Un segundo grupo, compuesto por mujeres cuya biopsia mostró proliferación pero sin atipia (hiperplasia y papiloma), constituyen 26 % del estudio y su riesgo está moderadamente elevado: 1.5% a 2.0%, comparado con la población general. El tercer grupo (3.6%) tenía hiperplasia atípica, y es el que posee un riesgo relativo de 5 de desarrollar cáncer.

Otra conclusión importante de este estudio es que cuando al riesgo dado por el tipo de proliferación, se le suma el riesgo dado por la historia familiar de cáncer (hermana, hija, madre), el riesgo se incrementa considerablemente, llegando a 11 en los que tienen proliferación atípica.

Estos hallazgos dieron pie a una conferencia de consenso de la Sociedad Americana de Cáncer (11) encaminada a orientar a la comunidad médica y a las pacientes.

Dupont (12), trabajando con otro grupo, realiza un estudio de casos y controles pertenecientes a una cohorte de mujeres que participaron en el *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP) y que tenían una biopsia benigna de mama. Las conclusiones de su estudio respecto a los riesgos de cáncer, de acuerdo al tipo de proliferación, fueron las mismas de su trabajo anterior.

Dos inconvenientes prácticos aparecen cuando se quieren replicar estos resultados : uno de carácter histológico, ya que se ha demostrado que la replicabilidad diagnóstica (variabilidad inter-observador) es muy buena cuando se trata de lesiones muy bien definidas (cáncer, quiste, hiperplasia, fibroadenoma), pero cuando se trata de lesiones en el límite entre la normalidad y la anormalidad, como son las hiperplasias atípicas, atipias leves, moderadas y severas y carcinoma in situ, la concordancia diagnóstica es muy difícil, llegando en algunos estudios sólo a 0.29 % (13,14).

Bodian (13) da algunas razones para explicar esta diferencia, como es el número de placas que se leen por caso, el ver las placas sin observar la lesión macroscópica, sin conocer datos de la historia clínica o del reporte quirúrgico, el eventual cansancio del patólogo, etcétera.

El otro problema práctico es que estas categorías de riesgo son histopatológicas, es decir, que requieren de una biopsia abierta, pues la citología no permite su clasificación (15).

Lo anterior quiere decir que no es práctico ni recomendable realizar una biopsia abierta a toda mujer con el único propósito de definir si tiene o no algún riesgo, más cuando de antemano se sabe que la mayoría está en los grupos de no riesgo (70%) o riesgo mínimo (26%).

A pesar de que no ha aparecido una nueva actualización de la conferencia de consenso publicada en 1986, Dupont y Page han hecho dos aportes adicionales (16,17). Para ellos la adenosis esclerosante y el fibroadenoma tienen un riesgo intermedio para desarrollar cáncer, es decir, los colocan ahora en el grupo de proliferación sin atipia (RR. 1.5 a 2.0).

El fibroadenoma a que se refiere una de las publicaciones (17) es el «fibroadenoma complejo», es decir, aquel que tiene como componentes quistes mayores de 3 mm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales y/o cambios apocrinos papilares. Además deben tener un segmento de tejido mamario adyacente, de tal forma que se pueda evaluar si había proliferación en ese segmento de tejido normal. Se encontró que el tejido mamario adyacente al fibroadenoma complejo, tenía más proliferación que el no-complejo (p: 0.002). En general 2/3 partes de los fibroadenomas no eran complejos y consecuentemente no tuvieron riesgo aumentado. Dos precisiones adicionales habría que hacer:

Primera: en general, estos riesgos aumentados no significan que tales lesiones sean premalignas (estados histológicos previos en el proceso de carcinogénesis), sino "factores de riesgo», «marcadores tumorales» para cáncer de seno. No significa entonces que operar a estas pacientes suprima el riesgo aumentado; simplemente, facilita identificar la cantidad de riesgo.

La segunda precisión tiene que ver con la replicabilidad del diagnóstico, en este caso del fibroadenoma complejo, que para poder hacerse, debe tener (además de adenosis, quistes, metaplasia) un segmento de tejido mamario normal alrededor de él, en el cual se pueda ver si hay proliferación atípica o no. Posiblemente son estos hallazgos histológicos adicionales en el tejido normal los que le confieren el riesgo aumentado; por esta razón, si ellos no se buscan, y además el fibroadenoma no cumple con la definición de complejo, no se puede generalizar que todo fibroadenoma es un factor de riesgo (o premaligno en otras palabras).

Otros avances logrados en el conocimiento clínico de la historia natural de esta «enfermedad» son los conceptos del Grupo de la Universidad de Gales, Reino Unido, liderado por Mansel y Hughes.

Este grupo postula que se trata de un proceso fisiológico, en un seno normal, que sucede a través de la vida reproductiva y que produce algunos cambios en él por la acción fluctuante de varias hormonas. La terminología que ellos usan tiene en cuenta los procesos patológicos y fisiológicos que llevan a la paciente a consultar (*Problem Oriented Medicine*).

Los cambios histológicos son dinámicos y se pueden suceder mes a mes, día a día. Tales cambios se deben analizar en el espectro de cambios histológicos que normalmente suceden en un seno normal, sintomático o no. Anteriormente estos cambios se denominaban de múltiples maneras, sin ninguna razón histológica o clínica.

Estos cambios ocurren en forma continuada, desde los debidos al desarrollo desde los debidos al desarrollo hasta los causados en la etapa de involución, pasando por fases de influjos hormonales (menarquia - lactancia - embarazo) y llegando al final de la vida reproductiva; en muy pocas ocasiones pueden salirse de rangos considerados normales.

Todo este proceso lo resumen con el término ANDI (*Aberration of Normal Development and Involution*), que estaría en consonancia con la idea de verlo como una no-enfermedad, en la gran mayoría de los casos (18).

Tres serían los grandes períodos en la vida reproductiva, que corresponden los diferentes cambios (desórdenes o aberraciones).

Período del desarrollo del seno: Ocurre temprano en la vida reproductiva, entre los 15 y 25 años. La principal anomalía en este período es el fibroadenoma, ya que es cuando se desarrolla el sistema lobular. En muy pocos casos el fibroadenoma puede llegar a considerarse enfermedad, vale decir, cuando progresa a tumor *Phyllodes*.

Período de cambios cíclicos: dados básicamente por fluctuaciones hormonales que ocurren durante la menstruación, embarazo y lactancia, entre los 15 y 50 años. Las anomalías más frecuentes en esta fase son la nodularidad y la mastalgia, el papiloma y el galactocele.

Período de involución: comienza a los 35 años y dura 15 a 25 años más; es concomitante con el período de cambios cíclicos por más o menos 20 años, lo que aumenta la probabilidad de aberraciones o anomalías. Las más frecuentes en este período son los quistes, las adenosis esclerosante, la ectasia ductal y las hiperplasias simples. También llegan a considerarse enfermedad en este período las hiperplasias atípicas y la mastitis periductal.

A continuación se considerarán las cuatro condiciones que dentro de este contexto son las principales causas de consulta y de angustia en la mujer, y por las cuales buscan atención médica.

2. FIBROADENOMA

Tumor que predomina en mujeres jóvenes, entre los 15 y 45 años. Clínicamente se trata de una masa semidura, muy móvil y de bordes bien delimitados, la mayoría de las veces única, pero puede ser múltiple hasta en 15 % de los casos; alcanza tamaños promedios de 3 cm, con tendencia a permanecer de igual tamaño. Hasta un 30 % pueden desaparecer con el tiempo y otro porcentaje disminuir de tamaño (19).

2.1. Histología

Es un tumor que tiene doble componente: epitelial y mesenquimal. Se origina en el lóbulo, al producirse proliferación de él; esto explica por qué es más frecuente en mujeres jóvenes y porqué en los raros casos en que da origen a un tumor, sea de tipo lobular *in situ*.

No se conoce la etiología, pero debido a que la proliferación lobular es una respuesta a estimulación estrogénica, se supone que es hormono-dependiente. Esto explica las recurrencias después de la resección, ya que el estímulo continúa en los lóbulos vecinos. Además se han encontrado más receptores hormonales en el fibroadenoma que en cualquier otra condición benigna del seno (20).

Otras dos características hacen pensar que el fibroadenoma tiene un origen hormonal: el hecho que desaparezca en la menopausia y la circunstancia de que puedan aumentar de tamaño en mujeres que inician reemplazo hormonal (21).

Microscópicamente son tumores muy bien delimitados y de superficie regular, que no infiltran sino que rechazan el tejido vecino. Cuando el fibroadenoma adquiere tamaño mayor de 5 cm. se denomina «fibroadenoma gigante» o «tumor *philodes*»; generalmente son adenomas de crecimiento rápido.

2.2. Riesgo de cáncer

Dupont y Page (17), en un estudio de cohortes retrospectivo, demuestran que el fibroadenoma complejo (aquel que tiene quistes, adenosis esclerosante, calcificaciones o cambios apocrinos) tienen un riesgo relativo (RR) de 3.1 de desarrollar cáncer, que sube a 3.7 cuando hay historia familiar. Sin embargo, 2/3 de las pacientes tienen fibroadenomas no complejos, con un RR igual al de la población general.

En cuanto a la aparición de cáncer a partir del fibroadenoma, es una situación rara que se ha reportado en 160 en la literatura (22-24); en más de la mitad de los casos corresponde a carcinoma lobular *in situ*.

2.3. Diagnóstico

En la mayoría de los casos se trata de una mujer joven, con una masa que ella misma se ha notado. El examen físico demuestra una masa semidura, de bordes regulares y muy móvil; con estas características la seguridad diagnóstica es muy alta, por encima de 80%.

La citología por punción es el paso siguiente, siendo el más barato y el más eficiente en el proceso diagnóstico (25, 27). Con sensibilidad de 93% y especificidad de 92.4%, valor predictivo positivo de 93.7% y una eficiencia de 92.8%, se pueden evitar cirugías innecesarias en la mayoría de los casos de fibroadenoma. Es requisito «sine qua non» contar con un citopatólogo experimentado (28).

En mujeres menores de 30 años, la sola historia clínica y el examen físico permiten llegar al diagnóstico y posteriormente observar.

La mamografía no desempeña papel importante como ayuda diagnóstica cuando está presente una masa clínicamente palpable (29,30). Muchas de las masas palpables no se ven, y si se ven, son indeterminadas, por lo que de todas formas terminarán siendo biopsiadas.

Igualmente, la ecografía tampoco cambiará la conducta con respecto a la biopsia, por lo que es innecesaria en la mayoría de los casos. La ecografías sólo dicen si es sólida o quística. La punción citológica también sirve para lo mismo, pero a la vez proporciona diagnóstico histológico; además, cuando de quiste se trata, también sirve de tratamiento.

Existe consenso entre los radiólogos de que la ecografía sólo sirve para guiar procedimientos (biopsias) o para definir si una masa es sólida o quística (lo que hace la punción citológica) (31).

2.4. Tratamiento y recomendaciones :

Una vez conocido el resultado de la citología se decidirá la conducta a seguir:

- Fibroadenoma en paciente asintomática: Observar y autoexamen; si aumenta de tamaño se harán resección.
- Fibroadenoma sintomático : resección.
- Fibroadenoma > de 5 cm. : resección.
- Fibroadenoma asociada a historia familiar de cáncer : resección.
(Recomendación grado C).

Para los fibroadenomas encontrados mamográficamente, es decir, no palpados, se recomienda usar los criterios establecidos por la *American College of Radiology Reporting and Data System* (BIRADS) para llevar la paciente a biopsia (32). El informe radiológico esta orientado a tomar decisiones según los hallazgos. Hay cinco criterios:

1. Mamografía negativa.
2. Hallazgo benigno : observación
3. Hallazgo probablemente benigno . Se recomienda control en período corto de tiempo.
4. Hallazgo indeterminado : Se recomienda biopsia.
5. Maligno : Se recomienda biopsia.

3. QUISTES

Son lesiones frecuentes entre la 4ª y 5ª década de la vida. Son muy raros en menores de 30 años. Es la causa más frecuente de consulta en premenopáusicas. Son masas de aparición más o menos repentina e indolora.

Se consideran una anomalía en el proceso de involución, que ocurre (como en el fibroadenoma) en los lóbulos (18). Aunque algunos autores consideran que se debe a la presencia de epitelio metaplásico apocrino, que llevaría a la obstrucción de la salida del líquido del lóbulo con la consiguiente dilatación quística.

Otra teoría sostiene que hay dos clases de quistes, dependiendo de la concentración de Na/K en el fluido que contienen, y que se puede medir y diferenciar por su pH: los que están revestidos por epitelio apocrino que secretan activamente K y los que tienen un epitelio plano, que actúan más como una membrana (33).

Esto sugeriría que la progresión de micro a macroquiste depende del balance entre secreción y absorción, como también de algún proceso obstructivo que aumentaría la presión causando la dilatación.

Poco se sabe de la etiología de este proceso quístico; algunas observaciones indirectas los asocian con estrogenismo (34) y otras con niveles elevados de prolactina (35). Ambas teorías carecen de pruebas.

3.1. Riesgo de cáncer

Fue Haagensen CD (36) quien primero describió que las mujeres que tenían quistes, tenían un riesgo mayor de tener cáncer, específicamente si tenían más de un quiste, en cuyo caso el riesgo subía a 3.0.

Sin embargo, en el estudio de Dupont and Page (8) solo se encontró un riesgo de 1.3, que aumentaba a 3.0 cuando había historia familiar. En

términos prácticos, con este riesgo tan bajo (cuando no hay historia familiar) en la práctica se considera una entidad sin riesgo.

Otros autores han tratado de ver el potencial maligno de los quistes estudiando su contenido, midiendo proteasas (37), esteroides, hormonas trofoblásticas, factores de crecimiento y beta-glucuronidasa (38-40), pero los resultados no han sido concluyentes. En este momento no se recomienda estudiar el líquido aspirado, a menos que sea sanguinolento (41, 42).

3.2. Diagnóstico, tratamiento y recomendación

La aspiración con aguja fina sirve diagnóstico y tratamiento (43). La masa debe desaparecer inmediatamente después de la punción. Si no desaparece hay que manejarlo como masa y se debe resecar. El líquido no debe ser hemático; si lo es, se debe enviar a estudio citológico.

Por las mismas razones que en el fibroadenoma, no están justificadas ni la ecografía ni la mamografía como métodos diagnósticos. (Recomendación grado C).

3.3. Recurrencia

Hasta un 30% de los quistes recurren (43) y esto no tiene ninguna connotación de riesgo. Su tratamiento debe ser nuevamente la aspiración. Muy rara vez se necesitan más de tres punciones (44). Si hay angustia de la paciente, se debe resecar para tranquilidad suya.

4. SECRECION POR EL PEZON

Para considerarse anormal sólo se debe tener en cuenta cuando es espontánea. La mayoría de las veces, independientemente del tipo de secreción, es de etiología benigna. Las secreciones producidas por manipulación (compresión) del pezón, no tienen significado clínico (45).

Es una causa poco frecuente de consulta. Haagensen (36) la reporta en 3% de toda la consulta de mama. Ha sido comunicada secreción por el pezón en 10% de 2.685 mujeres que llegaron rutinariamente a chequeos médicos (46). En el Guy's Hospital (47) representa 6.6% de todas las consultas de seno. Además, es una causa de preocupación no sólo por sus posibles implicaciones diagnósticas, sino por las molestias personales y sociales que puede causarle a la mujer. Esto hace que consulten más fácil por la secreción que por masa.

Cuando la secreción por el pezón está acompañada de masa, se debe estudiar la masa en primer término, pasando la secreción a un segundo plano.

4.1. Clasificación

Las secreciones se pueden clasificar en tres grupos.

1. Fisiológica : cuando no es espontánea, es bilateral, ocurre por múltiples ductos, es serosa y es generalmente producida por estimulación manual, sexual, drogas (hormonas, tranquilizantes).

2. Galactorrea: es una clase de secreción de características lechosas, bilateral, espontánea y generalmente secundaria a tumores de hipófisis.

3. Patológica: espontánea.

Se ha encontrado una gran correlación entre el tipo de secreción y la causa (48).

4.2. Relación con cáncer

En general se acepta que la asociación con cáncer es muy baja. Selzer (49) encuentra una incidencia global de 12 %. Aumenta con la edad hasta llegar a 32 % en mayores de 60 años. En 1.956 casos de la literatura revisados por Morrow (50), se encontró que en promedio la secreción se originaba en :

- 44 % en papilomas.
- 23 % en ectasia ductal.
- 16 % en "enfermedad fibroquística".
- 11 % cáncer.
- 6 % otros.

Estas frecuencias son encontradas repetidamente por otros autores (51,52). Locker (Nottingham) (51) encontró que apenas 7% de 170 casos eran carcinoma *in situ*, lo que ha llevado a la mayoría de autores a concluir que más de 90 % de las causas son benignas , inclusive siendo la secreción hemática.

4.3. Tipos de secreción

Hay algunos signos clínicos que hacen pensar más en causas malignas(53):

- Secreción espontánea.
- Intermitente.
- Que sea por un ducto.
- Sanguinolenta o serosanguinolenta, y acuosa unilateral.
- Asociación con masa.
- Edad mayor.

En cuanto al tipo de secreción, son característicamente sanguinolentas o acuosas cuando se trata, de cáncer *in situ* o papiloma se trata y son cremosas, verdosas o grises, cuando son debidas a ectasia ductal. Esta correlación es constante y tiene mucha asociación con la patología de base (54-56). Funderbunk y Syphax (57) correlacionaron las causas con la secreción y encontraron que de 46 secreciones opalescentes o verdes, ninguna tenía cáncer ni hiperplasia; pero de 121 pacientes con secreción clara, serosa o sanguinolenta, 11 tenían cáncer, 11 tenían papilomatosis (hiperplasia) y 59, papiloma intraductal. Igualmente, que la probabilidad de tener cáncer aumentaba con la edad.

4.4. Diagnóstico

La historia clínica definiendo las características de la secreción, su relación con drogas, su frecuencia (espontánea o no), si es uni o bilateral y

si al examen físico es por uno o más conductos, permite aproximarse clínicamente a la causa y con alta probabilidad.

Hay dos métodos diagnósticos que se han utilizado para precisar más el diagnóstico etiológico: la citología de la secreción y la ductografía

1. **Citología:** son más los que la atacan que los que la defienden. Primero que todo, se haría para descubrir 10 % de los casos que tienen una causa maligna. Kjellgren (58) encontró un 16 % de falsos negativos y 4 % de falsos positivos. Di Pietro et al. (59) no la encuentran de valor en el estudio de pacientes con secreción por pezón; sólo uno en cuatro cánceres fue diagnosticado citológicamente.

Tabar (60) encontró que de 18 pacientes que tenían cáncer y secreción por el pezón, solamente dos tenían citología positiva. En una revisión que hicieron Danforth et al. (61) encontraron una tasa de falsos negativos de 12% a 35 % y de falsos positivos entre 3% y 4%. Ciatto la recomienda para casos de secreción sanguinolenta solamente (62).

Es decir, la citología no tiene la sensibilidad necesaria para recomendarla como una prueba indispensable cuando se quiera definir una conducta quirúrgica ya que la principal indicación de cirugía, es la persistencia de una secreción patológica especialmente sanguinolenta, independientemente de los resultados de la citología o galactografía.

2. **Galactografía:** Dado que el resultado de este procedimiento radiográfico no cambia la conducta quirúrgica en una paciente con secreción patológica, por el pezón, son muy pocos (especialmente los radiólogos) los que la consideran útil en el estudio de estos casos.

Tabar et al. (60) realizó 204 ductografías en mujeres con secreción por el pezón y encontró 116 "tumores intraductales" (papilomas, carcinomas), pero no se pudo hacer diferencia mediante este estudio entre benignos y malignos.

Di Pietro (59) realizó 103 ductografías y concluye diciendo que "el tipo de secreción constituye la indicación de cirugía, más que los hallazgos de la radiografía". Quienes la defienden (63-65) aseguran que al identificar el ducto y el sitio de la masa, permite una cirugía más precisa y limitada.

En lo que sí están de acuerdo todos, al igual que ocurre con la citología, es que ningún resultado negativo evita una cirugía, siempre que se sospeche malignidad.

4.4.1. Indicación de la mamografía

Las evidencias actuales señalan que este examen se debe realizar a toda mujer mayor de 30 años con secreción sospechosa (patológica) (48, 50, 53).

4.5. Tratamiento

Los objetivos son suprimir el síntoma tan molesto y descartar la posibilidad de cáncer. Mujeres con secreción sanguinolenta por un solo conducto, mayores de 50 años, son los casos más indicados para cirugía.

Si se puede identificar el ducto comprometido, lo ideal es resecar solamente el ducto. Hay algunas técnicas o ayudas que pueden hacer esto posible (azul de metileno, canulación del ducto, silicona líquida que obstruya todos los conductos antes de cirugía, etcétera.). Si no es posible y la paciente no esta interesada en lactancia futura, se realiza resección del sistema ductal (53).

4.6. Recomendaciones

No solicitar galactografía.

Solicitar citología sólo si la secreción es hemorrágica.

Mamografía a mujer mayor de 30 años con secreción.

Resección del ducto (microdoquectomía) o del sistema ductal en caso de secreción intolerable o sospechosa de malignidad (sanguinolenta, mayor de 50 años, un solo ducto, etcétera.). (Recomendación Grado C).

5. MASTALGIA O MASTODINIA

Literalmente es dolor en los senos. Es un síntoma, no una enfermedad. Se dice (36,66, 67) que es la causa más común de consulta en clínicas de patología mamaria, constituyendo un 52 %. Ocasiona gran angustia por la inmediata asociación con cáncer que hacen las pacientes. Sin embargo, muchos estudios han demostrado la poca asociación entre este síntoma y cáncer: Preece (68), Haagensen (36) y el grupo de seno de Yorkshire (69), encontraron un porcentaje de asociación de 7, 5 y 5 respectivamente.

La otra situación característica de este dolor es que, sólo entre un cinco y un 10 % de las pacientes requieren tratamiento médico, (70,71).

5.1. Clasificación

Con el fin de darle un manejo más acorde con la posible causa, se ha clasificado a la mastalgia en :

- MASTALGIA CICLICA
- MASTALGIA NO CICLICA

5.2. Definiciones

5.2.1. Mastalgia cíclica

Su rasgo característico es la aparición de dolor relacionado con el ciclo menstrual; se presenta siempre en el periodo previo a la menstruación, con duración promedio de uno a siete días y que mejora muchas veces con la llegada de ésta sensación de disconfort, pesadez; puede ser punzante, generalmente bilateral y con mayor intensidad en los cuadrantes superiores.

Puede ocasionalmente tener irradiación a la axila y parte interna del brazo. En la mayoría de las mujeres ésta sensación es considerada fisiológica y no requiere ningún tratamiento. En muy pocos casos el dolor es tan intenso e incapacitante que requiera tratamiento médico. La edad promedio de presentación es de 34 años y es infrecuente en la menopausia.

5.2.2. Mastalgia no cíclica

Es aquel patrón de dolor que no tiene relación con los ciclos menstruales. Puede ser continuo, pero puede no tener patrón especial. A diferencia del cíclico, puede presentarse en pre y en postmenopáusicas y con mayor frecuencia en estas últimas, con un promedio de edad de 43 años. El dolor generalmente está localizado en un sitio determinado del seno unilateral. Este dolor, comparado con el dolor de tipo cíclico en escalas visuales análogas, es de menor intensidad.

Las descripciones de este síntoma son las de una "puñalada", "quemadura". La mayoría de las veces es idiopático, o puede también en otros casos ser secundario a fibroadenomas, quistes y ectasia ductal, entidades que deben descartarse antes de iniciar tratamiento médico. Una de las causas más frecuentes de dolor no cíclico es la costocondritis o el síndrome de Tietze.

Hay un grupo misceláneo, que está conformado por pacientes que no pueden ser incluidas en el grupo anterior y cuya causa se localiza fuera del seno. Pueden conformar hasta un 10 % de los casos y generalmente son procesos musculoesqueléticos, anginosos o cálculos.

5.3. Causas de mastalgia

Tres son los factores ordinariamente asociados con el dolor en los senos : dieta, hormonas y retención de agua. Ninguno de los tres ha sido contundentemente comprobado. Minton (72,73) popularizó la idea de que los niveles de monofosfato de adenosina y monofosfato cíclico de guanosina están elevados en el tejido mamario de mujeres con cáncer o enfermedad fibroquística. Según él, su exceso produce una proliferación de tejido fibroso y quistes, lo que consecuentemente lleva al dolor.

Por esta razón las metilxantinas (café, té) se habían relacionado con la mastalgia. Los estudios de Minton adolecían de graves problemas metodológicos (no eran prospectivos, ni ciegos, no randomizados, con grupos seleccionados y heterogéneos); posteriormente fueron corregidos en otros estudios basados en ensayos clínicos controlados, demostrándose claramente que estas sustancias no tienen ninguna relación con la mastalgia (74,75).

Definitivamente, las hormonas sí deben tener un papel etiológico, pues esta condición es propia de mujeres en periodos ovulatorios, con manifestaciones cíclicas menstruales y que desaparecen generalmente con el inicio de la regla. Se han encontrado desequilibrios hormonales, caracterizados por aumento de los estrógenos, disminución de la progesterona y elevación de la prolactina (5-7).

Así mismo, hay estudios que no muestran esas alteraciones hormonales (76,77) Autores como Sitruk -Ware y cols. (78) sugieren que la relación estrógenos /progesterona en la fase lútea es lo importante, más que los valores absolutos de cada uno de ellos.

A pesar de ser muy pobre la evidencia con respecto al papel que juegan los estrógenos y los progestágenos en la etiología de la mastalgia, son

estos resultados los que han servido de justificación para emplear el tratamiento con estrógenos, progestágenos y anti-estrógenos.

La prolactina es la otra hormona implicada como causa de dolor en los senos. De igual manera, los estudios son contradictorios, pues unos reportan niveles elevados (79-81) mientras que otros no encuentran elevación alguna (76, 78, 82, 83).

Pese a la variabilidad de los resultados en los diferentes estudios, ellos han servido de base para el tratamiento con antagonistas de la prolactina, como la bromocriptina.

Por ultimo, la retención premenstrual de agua ha sido implicada como causa de mastodinia y ha sido la razón para tratamiento con diuréticos. No hay, tampoco, estudios sólidos que soporten esta tesis (84).

5.4. Evaluación y diagnóstico

Como síntoma que es, lo más importante es la caracterización del mismo, obtenida a través de una completa historia clínica y de un examen físico que permitan precisar el tipo de dolor, la intensidad, la duración, su relación con el ciclo menstrual, la localización, la incapacidad que produce, etcétera.

Si en el examen físico se encuentra alguna masa o patología que lo explique, se deben dirigir todos los esfuerzos al estudio de ese hallazgo. Ante la presencia de masa, la citología es el estudio más indicado (ver fibroadenoma, quiste). Si el examen físico no revela ninguna masa y la paciente es mayor de 35 años, se debe realizar una mamografía.

Aunque es raro el dolor como manifestación inicial de un cáncer subclínico, se han descrito cifras hasta de un 15% (68). Una vez que la evaluación clínica y paraclínica descarten cáncer, es infrecuente la aparición de una neoplasia posteriormente (0.5%) (85).

Una vez que el examen físico y la mamografía descartan la posibilidad de cáncer, la paciente debe ser convencida de que su dolor no es por cáncer y que posiblemente sea una exageración de un proceso fisiológico normal (ANDI). En más del 80% de los casos, este proceder es suficiente tratamiento para el dolor (70, 86).

Si a pesar de haberse descartado cáncer u otra patología, y haber persuadido a la paciente de que su dolor no es por esa causa, persistiera la sintomatología con características de incapacitante, lo cual ocurre en 5% de los casos, esas mujeres deben ser manejadas médicamente con droga (48).

No son necesarios estudios de laboratorio, a menos que la paciente tenga galactorrea o amenorrea, en cuyo caso se justificaría dosificar los niveles de prolactina para descartar prolactinoma.

La mejor forma de definir la intensidad del dolor y su relación con el ciclo menstrual es mediante escalas análogas visuales (**figura 1**), en las cuales se grafica el dolor y su intensidad a lo largo del mes y del momento de aparición de la menstruación. Esto permite ver si el dolor es cíclico o no y establecer su severidad. Estas escalas además sirven para ver el impacto del tratamiento instaurado, al comparar los gráficos antes y después del mismo.

5.5. Tratamiento

Dado el poco conocimiento que se tiene de su etiología, múltiples han sido los tratamientos planteados, que van desde sostenes hasta mastectomía bilateral (87).

Como la teoría más aceptada es la del desequilibrio hormonal, los tratamientos más socorridos son aquellos que producen cambios en el medio ambiente hormonal, como son el empleo de progestágenos, bromocriptina, danazol y tamoxifén. No hay consenso en cuanto a cuál es mejor, su dosis, tiempo de duración y en qué momento iniciarlos.

5.5.1. Danazol

Es un andrógeno atenuado que actúa como antigonadotropínico, y es la única droga aprobada por la FDA para el tratamiento de la mastalgia. El danazol inhibe competitivamente los receptores de estrógenos y progesterona en el seno, el hipotálamo y la pituitaria (88), así como la esteroidogénesis ovárica (89). Hay estudios no controlados (90-92) y controlados (93,94) que demuestran claramente su efectividad.

En general la respuesta favorable llega a un 70% y sus efectos secundarios a un 20 %. En dolor no cíclico su efectividad llega hasta 40 %. Dado que los efectos secundarios son dependientes de las dosis, se han ensayado esquemas con dosis menores, que tienen casi igual efectividad. En el estudio de Harrison (95) se recomendó que las mujeres que respondieron a 200 mg/día se les den 100 mg. diarios durante dos meses y luego 100 mg cada dos días.

Sus efectos secundarios son: irregularidades menstruales, aumento de peso, cefalea, náuseas, inestabilidad emocional, depresión y virilización, estando claramente relacionados con la dosis utilizada que en estudios iniciales, que era de 400 mg/día.

La recomendación actual es empezar con 100 mg/día y si no hay mejoría en dos meses, subir a 200 mg/día y si tampoco hay respuesta, cambiar por otra alternativa. El tratamiento no debe prolongarse más allá de seis meses. Si hay respuesta con 100 mg/día a los dos meses, se debe bajar a 100 mg. interdiarios.

5.5.2. Bromocriptina

Es un inhibidor de la prolactina. Varios estudios han demostrado su efectividad (96-99). A diferencia del danazol, no tiene efecto sobre el dolor no cíclico y sus efectos secundarios llegan hasta un 33%, siendo tan severos y en un 15% de ellos que requieren incapacidad laboral (100). Sus efectos secundarios son : náuseas, cefalea, vértigo y constipación.

Comparado con danazol, Hinton (94) encontró mejores respuestas con éste, siendo los efectos secundarios más o menos iguales con ambas drogas. Manzel (101), en un ensayo europeo multicéntrico confirma los hallazgos de estudios anteriores.

Bromocriptina no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la mastalgia y fue prohibida para suprimir la lactancia. Serios efectos secundarios, como convulsiones en 63 pacientes, ACV en 31 y muertes en

nueve han sido reportados (102). Se recomienda iniciar con 1.25 mg. cada noche por una semana y luego aumentar a 2.5 mg. cada noche por dos meses. Si hay respuesta, continuar por tres meses más.

5.5.3. Tamoxifén

Es un antiestrogeno, que actúa bloqueando los receptores de estrógenos en los órganos blanco. Cupceancu (103) en 1985, en un estudio no controlado informó por primera vez respuestas favorables de 98% en mastodinia, suministrando 20 mg/día durante 10 a 20 días de cada ciclo menstrual, por dos a seis ciclos. Fentinan (104) en un ensayo clínico controlado encontró respuestas del 78 % en el grupo tratado, comparado con 38 % en el grupo placebo.

Los efectos secundarios más frecuentes son fogajes (26%) y sangrado vaginal (16%) (87). Se recomienda darlo en dosis de 10 mg/día por seis meses para disminuir efectos secundarios y desvirtuar cualquier asociación con cáncer de endometrio, que se ha visto ligeramente aumentado cuando se ha usado por tiempo prolongado en el cáncer de seno (105).

5.5.4. Progesterona

A pesar de pensarse que un "cuerpo lúteo deficiente " pudiera ser una de las causas de mastodinia, múltiples ensayos clínicos con progesterona no han demostrado ninguna utilidad, comparados con el grupo control (100, 106, 108).

5.5.5. Tratamiento no hormonal

En la experiencia de la Clínica de Mama de Cardiff, el aceite de primavera (*evening primrose oil*) ha producido mejoría del dolor cíclico en 58% de los casos y de 38% en el dolor no cíclico, lo que lo hace comparable a la bromocriptina, con la ventaja de sus bajos efectos secundarios (2%) (109, 110).

Los diuréticos, a pesar de ser muy usados en el dolor premenstrual, no han demostrado que sean efectivos. La retención de agua es similar en las mujeres con o sin dolor en sus senos (111).

La cirugía se debe evitar a toda costa como tratamiento del dolor; tiene una tasa alta de fracaso y generalmente se cambia un dolor por otro.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Elaborar historia completa, buen examen físico, mamografía en mayores de 35 años, descartar una masa como causa del dolor y descartar otra patología extramamaria.

En pacientes sin masa, el solo asegurarles que su dolor no es por cáncer, sino por procesos fisiológicos alterados, deriva en mejoría en 80% de ellas, sin otro tratamiento.

- Recomendación Grado A
- En 5%-10 % de pacientes cuyo dolor no mejora y es incapacitante, clasificarlo según una TABLA DE DOLOR (cíclico o no-cíclico).

- Danazol es la droga de elección con 80% de respuesta en dolor cíclico y 40% en dolor no cíclico; iniciarlo a dosis bajas (100 mg/día).
- Si hay falla a respuesta con el danazol (2 meses), intentar otra droga (bromocriptina, tamoxifén).
- Las drogas contra la mastalgia deben evitarse en mujeres embarazadas; además, deben utilizarse métodos anticonceptivos.
- Si en Colombia existiera aceite de primavera debería ser de primera elección, antes que danazol.

BIBLIOGRAFIA

1. Love S. Breast Book. 2^o ed. 1995. Addison Wesley.
2. Love S, Sue R, Silen W. Fibrocystic "Disease" of the breast: a non disease? New England Journal of Medicine, 1962; 307: 1.010.
3. Kramer WM, Rush B. Mamary duct proliferation in the elderly: Histopatologic study. Cancer, 1973; 31:130-137.
4. Davis HH, Simons M, Davis JB. Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma. Cancer, 1974; 17: 957-78.
5. Fechner RE. Benign breast disease in women on estrogen therapy . Cancer, 1970; 29: 566.
6. Sitruk-Ware AR et al. Inadequate corpus luteum funtion in women with benign breast disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1977; 44: 771.
7. Walsh P. et al. Serum estradiol 17 Beta and prolactin concentrations during luteal phase in woman with benign breast disease. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 1984; 20: 1.345.
8. Dupont W. Page D. Risk factors for breast cancer in woman with proliferative breast disease. New England Journal of Medicine, 1985; 312: 146-151.
9. McDivitt R, Stevens J, Lee N et al. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. Cancer, 1992; 69: 1408-1414.
10. London S, Conolly J, Smith S. et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. JAMA, 1992; 267: 941-944.
11. Hutter RVP. Consensus Meeting: is "Fibroquistie disease" of the breast precancerous. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 1986; 110: 171-173.
12. DuPont W, Parl F, Hartmann W et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer, 1.993; 71: 1.258-1.265.
13. Bodian C, Perzin K, Lates R et al. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. Cancer, 1993; 71: 3.896-3.907.
14. Rosen PP. Borderline breast lesions. American Journal of Pathology, 1991; 15: 1.100-1.102
15. Maygarden S, Novotny D, Johnson MD et al. Subclafication of benign breast disease by fine needle aspiration cytology. Acta Cytologica, 1994; 38: 115-129.
16. Jensen R, Page D, DuPont W et al. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. Cancer, 1989; 64: 1.977-1.983.
17. DuPont W, Page D, Parl F. et al. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. New England Journal of Medicine, 1994; 33: 10-15
18. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. ANDI: A new perspective in pathogenesis and nomenclature of benign breast disease. Lancet, 1987; 11: 1.316-1.318.
19. Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. World Journal of Surgery, 1989; 13: 706- 710.
20. Nardelli GB et al. Steroid receptors in benign breast diseases, gross cystic disease and fibroadenoma. Clinical and Experimental. Obstetrics & Gynecology, 1987; 14: 10-15.
21. Cyslak D, Wong CH. Mammographic changes in post-menopausal women undergoing hormonal replacement therapy . American Journal of Roentgenology, 1993; 161: 1.177.
22. Fukuda M. et al. carcinoma arising in a fibroadenoma of the breast: a case report and review of the literature. Japanese Journal of Surgery, 1984; 19: 593.
23. Pick PW, Lossifides IA, occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma :a review. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 1984; 108: 590.
24. Oyyello L, Gump FE. The management of patients with carcinoma in fibroadenoma tumors of the breast. Surgical Gynecology and Obstetrics, 1985; 160:99.
25. Vetto et al. Use of the triple test for palpable breast lesions yields high diagnostic acuracy and cost savings. American Journal of Surgery, 1995; 169: 519.
26. Palmer M., Tsangaris T. Breast biopsy in women 30 years or less . American Journal of Surgery, 1993; 165: 708.
27. Vetrani A. et al. Fine needle aspiration biopsies of breast masses . Cancer, 1.992; 69: 736-740.

28. Foster R. Techniques for diagnosis of palpable breast masses. En Harris J., Morrow M., Lippman M., Hellman S (eds). Diseases of the breast. Lipincot Raven Edited. 1996:. 133.
29. Kopans DB. Breast imaging and the "standard of care" for the "symptomatic" patient. Radiology, 1993; 187: 608.
30. Kopans DB. Radiology at large: Replay. Radiology, 1994; 191: 45A-50A
31. Jackson V. The current role of ultrasonography in breast imaging. Radiologic Clinics of North America, 1995; 33: 1.161-1,170.
32. D'orsi CJ, Kopans DB. Mammographic feature annalysis . Sem. Roentgenol.,1993; 28: 204.
33. Brodlow HL et al. pH as a marker of breast cyst fluid biochemical type. Eur. J. of Surg. Oncol. 1.987; 13: 331-334.
34. England PC et al. Sex hormones in breast disease. British Journal of Surgery, 1975; 62: 806-809.
35. Cole K. Serum prolactin concentrations in benign breast disease throughout the menstrual cycle. European Journal of Cancer, 1977; 13: 597-603.
36. Hagensen CD. Breast carcinoma risk and detection . En: Diseases of the breast. Philadelphia, W.B. Sanders, 1.986.
37. Kesner L et al. Proteasas in cyst fluid from human gross - cyst breast disease. Cancer Research, 1988; 48: 6.379 - 6.383.
38. Boccardo F. et al. Epidermal growth factor in breast cyst fluid: Relationship with intracyst cation and androgen conjugate content. Cancer Research, 1988; 48: 5.860-5.863.
39. Lai LC.et al. Relationship between epidermal growth factor and dehydroepiandrosterone and its sulphate in breast cyst fluid. British Journal of Cancer, 1989; 60: 320-323..
40. Minton JP et al. Betagluconidasa levels in patients with fibrocyst breast disease. Breast Cancer Res. Treat. 1.986; 8: 217-222.
41. Forrest A. et al. Needle aspirration of breast cyst. British Medical Journal, 1.975; 3: 30-31
42. Cowen P. et al. Cytological study of fluid from benign breast cyst. British Journal of Surgery, 1979; 66: 209-211.
43. Sterns E. The natural history of macroscopic cyst in the breast. Surgical Gynecology and Obstetrics, 1992; 174: 36-40.
44. Dixon JM, Clarke PJ. Refilling of breast cyst as an incication for breast biopsy. Lancet, 1985; 335: 608
45. Petrakis NL et al. Association of race, age, menopausal status and serum type with breast fluid secretion in non - lactating women as determined by nipple aspiration. Journal of the National Cancer Institute, 1975; 54: 82 -833.
46. Chaudray MA et al . Nipple discharge. The diagnostic value of testing for occult blood. Annals of Surgery, 1982; 196: 651-655.
47. Newman HF et al. Nipple discharge: frequency and pathogenesis in an ambulatory population. New York State Journal of Medicine, 1983; 83: 928.
48. Hughes LE , Mansel RE, Webster JT. Benign Disorders and diseases of the breast 3rd ed. Philadelphia WB. Saunder. 1.986.
49. Selzer MH et al. The significance of age in patients with nipple discharge. Surgical Gynecology and Obstetrics, 1.970; 131: 519-522.
50. Morrow M. Nipple discharge. En: Breast diseases. Harris J, Hellman S, Henderson G, Kinne D. Lippincott Company ed. 1991
51. Locker AP et al. Microdochectomy for single duct discharge from the nipple. British Journal of Surgery, 1988; 75: 700.
52. Chetty U. Nipple discharge in benign breast diseases . J. Small wood ed. 1.990:86.
53. Winchester D. Diseases of the breast. 3rd. ed. Philidelphia WB. Saunder, 1.986: 107.
54. Urban J. Egeli R. Non lactational nipple discharge. Cancer, 1978; 28: 3.
55. Murod T et al. Nipple discharge from the breast. Annals of Surgery, 1971; 195: 259.
56. Leis H., Dursi J. Mersheimer W. Nipple discharge: significance and treatment. New York State Journal of Medicine, 1967; 67: 3.105.
57. Funderburk WW. And Syphax B. Evaluation of nipple discharge in benign and malignant disease. Cancer, 1969; 24: 1.290-1.296.
58. Kjellgren O. The cytologic diagnosis of cancer of the breast. Acta Cytologica, 1964; 8: 216-223

59. Di Pietro S, Coopmans de Yoldi et al. Nipple discharge as a sign of preneoplastic lesion and occult carcinoma of the breast : clinical and galactographic study in 103 consecutive patients. *Tumori*, 1979; 65: 317.
60. Tabar et al. Galactography: the diagnostic procedure of choice for nipple discharge. *Radiology*, 1983; 149: 31.
61. Danforth D, Lichter A., Lippman M. The Diagnosis of breast cancer. En: Lippman M, Lichter A, Danforth D (eds.) *Diagnosis and management of breast cancer* . WB.Saunders. 1988: 76.
62. Ciatto S. Bravetti D, Carioggi P. Significance of nipple discharge: clinical patterns in the selection of cases for cytology examination. *Acta Cytologica*, 1986; 30: 17.
63. Detraux P. et al. Breast diseases in the male : galactographic evaluation. *Radiology*, 1985; 154: 605.
64. Cardenosa G. et al. Ductography of the breast: Tecnique and findings *American Journal of Roentgenology*, 1.994; 162: 1.081-1.087
65. Baker KS, Dadey DD. Stelling CB. Ductal anomalies detected with galactography : frequency of adequate excisional biopsy. *American Journal of Roentgenology*,, 1994; 162: 821
66. Nichol S. Water WE, Wheeler MJ. Management of female breast disease by Southhampton general practitioner *British Medical Journal*, 1980; 281: 1.450.
67. Maddox PR, Mansell RE. Management of breast pain and nodularity. *World Journal of Surgery*, 1989; 13: 699.
68. Preece P et al. The importance of mastalgia in operable breast cancer. *British Medical Journal*, 1982; 284: 1.299
69. The Yorkshire Breast Cancer Group. Symptoms and signs of operable breast cancer. *British Journal of Surgery*, 1983; 70: 350.
70. Dowle CS. Breast pain: classification, aetiology and management. *Australia and New Zealand Journal of Surgery*, 1987; 57: 423.
71. Wisbey J. Mansel R, Pye J. Natural history of breast pain. *Lancet*, 1983; 2: 672.
72. Minton JP Mattheus RH, Wisenbaugh TW. Elevated cyclic AMP levels in human breast cancer tissues. *Journal of the National Cancer Institute*, 1974; 53: 283.
73. Minton JP, Foecking M, Webster D, Mattheus R. Caffeine, cyclic nucleotides and breast disease. *Surgery*, 1979; 86: 105.
74. Ernster V. Mason L. Goodson W et al. Effects of caffeine free diet on benign breast disease: A randomized trial. *Surgery*, 1982; 91: 263.
75. Allen S, Froberg D. The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: A randomized clinical trial. *Surgery*, 1987; 101: 720.
76. Kuman S, Mansel RE et al. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone / gonadotrophin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *British Journal of Surgery* 1984; 71: 870.
77. Englan PC et al. Sex hormones in breast cancer. *British Journal of Surgery*, 1977; 62: 809.
78. Sitruk-ware R. et al. Benign breast disease: hormonal investigation . *Obstetrics & Gynecology*, 1979; 53: 457.
79. Peters F et al. Serum prolactin levels in patients with fibrocystic disease. *Obstetrics & Gynecology*, 1984; 4: 381.
80. Watt- Boolsen S, Eskidsen P, Blaehr H. Release of prolactin thyrotropin and growth hormone in women with cyclical mastalgia and fibrocystic disease of the breast. *Cancer*, 1985; 56: 500.
81. Cole E. et al. Serum prolactin concentrations in benign breast disease through the menstrual cycle. *European Journal Cancer*, 1977; 13: 597.
82. Ayers J. Gidwani G. The "Luteal breast " and hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia. *Fertility and Sterility*, 1985; 408: 779.
83. Golinger R et al. Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy: elevated luteinizing hormone levels. *Surgery*, 1978; 84: 212.
84. Preece P et al. Mastalgia and total body water. *British Medical Journal*, 1975; 4: 498 - 500.
85. Jenkins PL. Psychiatry illness in patients with severe treatment - resistant mastalgia. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 1993; 15: 55.
86. Preece R, Mansel R et al. Clinical Syndromes of mastalgia . *Lancet*, 1976; 2: 670.
87. Fentiman I. Tamoxifen and mastalgia: an emerging indication. *Drugs*, 1986; 32: 477.

88. Chambers CG, Arsch RH, Panerstein CJ. Danazol binding and translocation of steroids receptors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1980; 136: 426.
89. Barbieri RS et al. Danazol inhibits steroidogenesis. *Fertility and Sterility*, 1971; 22: 102.
90. Asch RH, Greenblatt RB. The use of an impeded androgen - danazol in the management of benign breast disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1977; 127: 130.
91. Greenblatt RB, Nezhat C, Ben-Nun I. The treatment of benign breast disease with Danazol. *Fertility and Sterility*, 1980; 34: 242.
92. Lauerson N, Wilson K. The effect of Danazol in the treatment of chronic cystic mastitis. *Obstetrics & Gynecology*, 1976; 48: 93.
93. Mansel R, Wisbey J, Hughes L. Controlled trial of the anti-gonadotrophin danazol in painful nodular benign breast disease *Lancet*, 1982; 1: 928.
94. Hinton CP, Bishop HN, Holliday HW et al. Double blind controlled trial of danazol and bromocriptine in the management of severe cyclical breast pain. *British Journal of Surgery*, 1986; 40: 326.
95. Harrison BJ, Maddox PR, Mansel RE. Maintenance therapy of cyclical mastalgia using low dose danazol. *J. Coll Surg Edimb.* 1989; 34: 79.
96. Andersen A, Larsen J et al. Effect of bromocriptine on the premenstrual syndrome: double blind clinical trial. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1970; 84: 370.
97. Blichert-Toft M. et al. Treatment of mastalgia with bromocriptine: A double blind cross-over study. *British Medical Journal*, 1979; 1: 237.
98. Durning P, Sellwood R. Bromocriptine in severe cyclical breast pain *British Journal of Surgery* , 1982; 69: 248.
99. Mansel R, Preece P, Hughes L. A double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. *British Journal of Surgery*, 1978; 65: 724.
100. Pye J, Mansel R, Hughes L. Clinical experience of drug treatment for mastalgia. *Lancet*, 1985; 335: 373.
101. Manzel RE, Dogliotti L. A European multicenter trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet*, 1985; 335: 192.
102. Arrowsmith - Lowe T. Bromocriptine indications withdrawn. *FDA Med. Bull.*, 1994; 224: 2.
103. Cupceancu B. Short tamoxifen treatment in benign breast disease. *Rev. Roum. Med. Endocrinol*, 1985; 23: 169.
104. Fentiman IS, Caleffi M et al. Double blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. *Lancet*, 1.986; 336:287.
105. Forlander T. et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer : occurrence of new primary cancers *Lancet*, 1989; 1: 1.117.
106. Dennerstein L. et al. Progesterone and the premenstrual syndrome: A double blind cross-over trial. *British Medical Journal*, 1.985; 290: 1.617.
107. Colin C, Gospard V, Lambotte. Relationship of mastodynia with its endocrine environment and treatment in a double blind trial with Lynestrenol. *Archives of Gynecology*, 1978; 225: 7.
108. Maddox PR, Harrison BJ et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia. *Annals of the Royal College of Surgeons, England*, 1990; 72: 71.
109. Gateley C.A. et al. Drug treatments for mastalgia: 17 year experience in the Cardiff mastalgia clinic *J.R. Soc. Med.*, 1992; 85: 12.
110. Gateley C.A., Maddox PR et al. Plasma fatty acid profiles in benign breast disease. *British Journal of Surgery*, 1992; 79: 407.
111. Preece PE et al. Mastalgia and total body water. *British Medical Journal*, 1975; 4: 498.