

Mastopatía fibroquística: Concepto, histología y relación con el cáncer de mama

L. Martínez,
J. Esquivias*,
C. Marcos*,
A. J. Herruzo

Departamento de Obstetricia
y Ginecología y *Servicio de
Anatomía Patológica. Hospital
Regional Virgen de las Nieves.
Granada.

Correspondencia:
A. Herruzo Nalda.
Departamento de Obstetricia
y Ginecología.
Hospital Regional Virgen
de las Nieves.
18014 Granada.

SUMMARY

Fibrocystic breast disease is a chronic and frequent benign breast disease. Histologically it include macrocysts, microcysts, adenosis, apocrine changes, fibrosis, fibroadenomas or ductal hyperplasia. Probably these process is an end-organ-tissue response to hormonal variation. The most common opinion only consider epithelial hyperplasia with atypia as a precancerous lesion.

Palabras clave

Mastopatía fibroquística, Histología, Malignización.

Key words

Fibrocystic breast disease, Histology, Pre-malignant lesions.

INTRODUCCION

La mastopatía fibroquística (MFQ), a pesar de ser la patología mamaria benigna más frecuente, es un cuadro mal definido que agrupa diversas lesiones anatómopatológicas con diferente riesgo de malignización.

A través de la historia y del área geográfica ha recibido diversos nombres, acuñándose hasta 40 sinónimos, siendo los más utilizados el ya referido, como mastopatía fibroquística, mastitis quística crónica, hiperplasia quística, displasia mamaria, enfermedad de Reclus y enfermedad de Schimmelbush.¹ Hoy se rechazan estos términos generales, ya que como veremos, la mastopatía fibroquística se compone de lesiones histológicas diversas y con diferente riesgo de malignización.²

CONCEPTO

La MFQ es una enfermedad crónica, no maligna, caracterizada por una proliferación disarmónica de

los componentes del estroma y del parénquima que pueden resultar en el desarrollo de tumores sólidos o quistes palpables.³

Clínicamente se expresa como la alteración en la cual hay nódulos palpables en la mama, habitualmente asociados con dolor, con tendencia a fluctuar a lo largo del ciclo menstrual y que empeoran progresivamente hasta la menopausia.⁴ El dolor mamario, generalmente bilateral y más intenso en la fase premenstrual, es más marcado en la porción superoexterna de la mama⁵ y a veces se irradia hasta el brazo.⁶ Puede aparecer secreción por el pezón (10%), multicanalicular, en una o ambas mamas.⁷

La incidencia de este cuadro es difícil de precisar. Desde el punto de vista clínico, el 10-15% de las mujeres presentarán sintomatología.⁸ Por otro lado, Frantz et al.⁹ realizaron exámenes necrópsicos en mujeres sin evidencia de patología mamaria, encontrando que entre 225 casos estudiados en el 34% de los mismos existían quistes microscópicos y en el 19% quistes evidentes. Davis et al.¹⁰ y Sarnelli y Squartini¹¹ encuentran lesiones típicas de mastopatía fibroquística

ca en el 58,3 y 54%, respectivamente, de las autopsias realizadas a mujeres sin cáncer de mama.

Habitualmente la MFQ se presenta en la edad fértil de la mujer, siendo el período de mayor incidencia entre los 35 y 50 años,¹² si bien una pequeña proporción presentan lesiones típicas durante la menopausia.⁷ Actualmente con el uso de los tratamientos sustitutivos estrogénicos aumenta la incidencia de mujeres postmenopáusicas con mastalgia y quistes mamarios atribuible al mantenimiento de cuadros de MFQ.¹³ Se ha descrito cierta protección para la patología benigna mamaria en aquellas mujeres que han usado contraceptivos orales durante algún tiempo, obteniéndose una reducción en el riesgo de padecer la enfermedad entre el 25-65%.^{14, 15, 16, 17, 18} Los datos anteriores han sido puntualizados recientemente, indicándose que la píldora anti-conceptiva disminuye el riesgo de padecer MFQ en aquellas mujeres cuyas lesiones mamarias no presentan atipias celulares, pero en caso de que se desarrolle el cuadro clínico o se detecten atipias celulares durante su uso, la píldora no tiene efecto beneficioso.¹⁹ Esta idea surge tras los conocimientos actuales que indican que las hormonas esteroideas estimulan el crecimiento de células malignas y premalignas preexistentes.²⁰

HISTOLOGIA

Según Vorherr²¹ en el proceso evolutivo de la MFQ lo primero que ocurre es una reacción estromal con edema, proliferación fibroblástica y fibrosis del tejido conectivo intra y perilobular. A continuación se produciría proliferación del tejido epitelial con aparición de hiperplasia lobulillar y proliferación intraductal. Finalmente aparecerían cambios involutivos surgiendo atrofia lobuloalveolar, esclerosis, hialinosis, ectasia ductal y formación de quistes. Estas lesiones se presentarán asociadas, siendo, por tanto, típico de la MFQ no presentar una lesión histológica única.

La característica fundamental de la MFQ es la presencia de quistes acompañados de otras lesiones, siendo las más frecuentes: conductos ciegos en fondo de saco, metaplasia apocrina, fibrosis, adenosis y epiteliolisis.^{22, 23, 24}

Conductos ciegos en fondo de saco

Son conductillos que terminan en fondo de saco, sin formar acinos. No tienen distribución regular y los

más grandes miden una fracción de milímetro de diámetro. Pueden ser muy numerosos y ocupar un área considerable en la mama, pero no formarán tumores mamarios palpables. Aparecen en el 68% de las pacientes que tienen quistes de más de 3 mm de diámetro (macroquistes).

Metaplasia apocrina (fig. 1)

Es la sustitución del epitelio cilíndrico ductal por células apocrinas. Son células columnares altas con citoplasma acidófilo y pequeños núcleos redondeados. El citoplasma sobresale del polo central de las células hacia la luz del conducto o quiste. Los núcleos están cerca de la base y suelen ser regulares en las lesiones benignas de la mama.

Haagensen²⁵ encuentra epitelio apocrino en el 79% de 1.315 biopsias mamarias de enfermas con quistes mamarios macroscópicos, llegando a la conclusión de que en la gran mayoría existe epitelio apocrino. Este epitelio se forma a partir de epitelio normal mediante metaplasia, con posterior degeneración, atrofia y eventual desaparición. Este autor afirma, en contra de la idea extendida que indica la benignidad de este proceso, que las pacientes con enfermedad quística macroscópica, en las cuales la biopsia reveló metaplasia apocrina, adquirieron carcinoma mamario con una frecuencia 5 veces mayor que las que no tenían este epitelio apocrino y que el carcinoma formado en las primeras fue de tipo apocrino en el 75% de los casos.

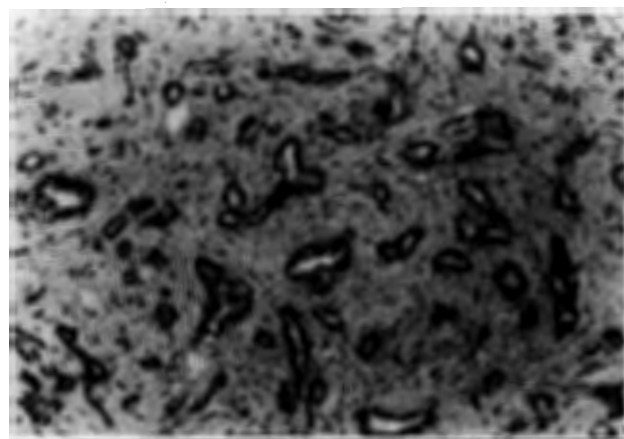


Fig. 1. Metaplasia apocrina. Cambio del epitelio cilíndrico ductal por células apocrinas con citoplasma amplio y gránulos eosinófilos. (HE 40x.)



Fig. 2. Fibrosis del estroma. Nódulo similar al fibroadenoma intracanalicular. (HE 10x.)

Fibrosis

En esta lesión (fig. 2) más que la existencia de una actividad fibroblástica nueva lo que ocurre es una collagenización del estroma preexistente. Este tejido fibroso puede distorsionar los ductos existentes, reduciendo su luz y obliterándolos.²²

La fibrosis puede permanecer en las mujeres delgadas tras la menopausia, pero lo usual es que al aumentar la edad se produzca metaplasia adiposa del tejido estromal interlobular, de forma que el estroma mamario es sustituido por grasa.

Adenosis

Existe una multiplicación de los acinos de los lobulillos mamarios de una manera un tanto desordenada, de modo que dan la impresión de que invaden el estroma mamario circundante. Los lobulillos mantienen su aspecto histológico normal y no hay proliferación intraluminal de las células llenando los acinis. La adenosis no forma tumor palpable y no tiene ningún papel en el desarrollo del carcinoma de mama, si bien es uno de los tipos comunes de hiperplasia o hipertrofia epitelial benigna.

Una forma alterada de adenosis es la llamada adenosis esclerosante o tumoral (fig. 3), que forma tumor palpable. Ocurren cambios a nivel lobulillar, perdiéndose el patrón acinar sencillo que se ve en la adenosis. No tiene ningún significado como precursor del carcinoma mamario, aunque puede dificultar al patólogo en el diagnóstico.

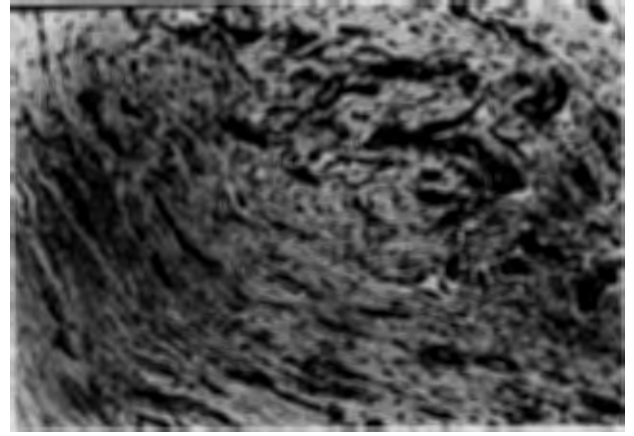


Fig. 3. Adenosis esclerosante con distorsión de los ductos. (HE 10x.)

Epiteliosis o papilomatosis

Este término describe una lesión (figs. 4 y 5) en la que la hiperplasia del epitelio de los conductos y acini provoca estratificación de las células que van a llenar la luz de estos ductos y acinis más o menos por completo. Sandison²² clasifica esta hiperplasia en 3 tipos: a) forma sólida, en la que los conductos están sólidamente llenos; b) forma cribiforme, en la que hay tendencia a una disposición acinar sin formación de estroma, y c) variedad con disposición papilar, en la que el crecimiento epitelial tiene menos estroma fibrovascular que los verdaderos papilomas. Para este autor la presencia de epiteliosis es un hecho esencial que diferencia la enfermedad quística hiperplásica de la mastopa-



Fig. 4. Hiperplasia ductal con campos de epiteliosis. (HE 10x.)

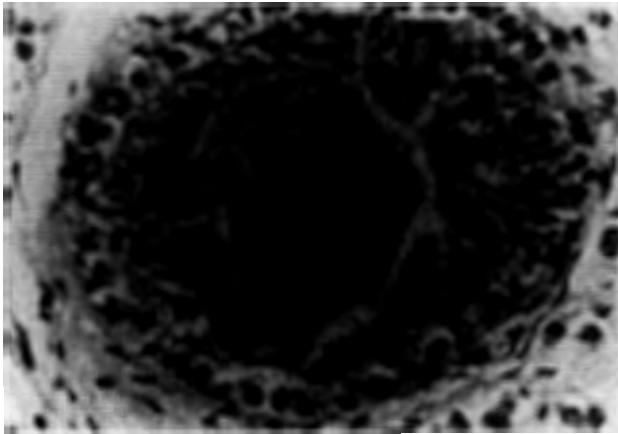


Fig. 5. Epiteliosis. (HE 40x.)

tía quística simple y además considera que esta lesión puede asociarse con el desarrollo de cáncer. Sin embargo, Haagensen,²⁶ que denomina a este tipo de lesiones con el término de papilomatosis, considera que es una lesión benigna que no delimita tumor palpable y que además no predispone al cáncer mamario.

Esta proliferación o hiperplasia epitelial es provocada, según Vorherr,²¹ por la acción sobre el epitelio ductal de una serie de factores genéticos, hormonales (predominio estrogénico), medioambientales (carcinógenos) o metabólicos-bioquímicos (intrínsecos). En un primer momento es un fenómeno reversible, pero si los estímulos iniciales persisten y continúa el crecimiento se producirán fenómenos de atipia celular sobre los que pueden actuar factores carcinogénicos y desarrollar un carcinoma *in situ*, que dejado a su evolución natural puede terminar en un carcinoma.

Una forma especial de epiteliosis es la denominada papilomatosis esclerosante, en la que aparece una zona de fibrosis en el centro del grupo de conductillos afectados por papilomatosis, por lo que aparecen túbulos deformados de células epiteliales sugiriendo la imagen del carcinoma escirro, lo que puede llevar a error al patólogo.

Quistes

Es el elemento característico de la mastopatía fibroquística. Pueden ser subdivididos siguiendo a Haagensen²⁴ en:

- a) Microquistes cuando no son palpables y son demasiado pequeños como para identificarse

con facilidad a simple vista, ya que suelen medir menos de 3 mm. Se forman a partir de los conductos en fondo de saco que se dilatan irregularmente. Están revestidos por epitelio de una sola capa aplanada. Aparecen en el 67,4% de las biopsias realizadas por MFQ. Se considera que son lesiones normales de la mama.

- b) Macroquistes cuando miden 3 mm o más. Pueden constituir lesiones palpables y verse a simple vista. Es la lesión más frecuente de las mamas, de tal forma que constituye una entidad clínica, denominada enfermedad macroquística.

Para Azzopardi et al.²³ los quistes de la mama se caracterizan fundamentalmente por:

1. Son una enfermedad lobular y no ductal.
2. Afectan a cualquier parte de la mama.
3. No producen descargas por el pezón ni inversión del mismo.
4. No producen enfermedad inflamatoria, excepto cuando se rompen.
5. Como el lóbulo mamario no contiene en su estructura tejido elástico, este tipo de tejido no forma parte de los quistes mamaros.
6. Revestimiento epitelial usualmente apocrino. Este último punto es un tema de discusión importante, por lo que lo analizaremos con más detalle.

El epitelio que con más frecuencia se encuentra tapizando las paredes quísticas es el cilíndrico o cúbico, mono o biestratificado. A partir del epitelio acinar se formará epitelio apocrino por un fenómeno de metaplasia.²⁷ El epitelio apocrino será más frecuente cuantos más quistes tenga la paciente, así se ha comprobado que cuando se aspiran más de 5 quistes, en el 94% de los mismos existirá epitelio de revestimiento de tipo apocrino.²⁸ Se ha señalado ya que para algunos autores la presencia de metaplasia apocrina tapizando los quistes mamaros multiplica el riesgo de desarrollar un carcinoma mamario,^{24, 29} sin que esta afirmación sea confirmada por otros autores que consideran banal este proceso.³⁰

El estímulo que induce la metaplasia apocrina del epitelio mamario y la formación de quistes es desconocido. Se ha descrito que el epitelio de los quistes macroscópicos es apocrino cuando estos son relati-

vamente pequeños, pero a medida que se agrandan, y debido a la gran presión oncótica existente en el líquido quístico, el epitelio que los tapiza se aplanan progresivamente hasta denudarse.³¹ No obstante, y según Haagensen Jr y Mazoujian,³² aunque el epitelio aplanado no tenga un aspecto apocrino de propiedades tintoriales normales, la tinción inmunohistoquímica de este tipo de epitelio para la proteína mamaria GCDFP-15 revela que sigue funcionando como un epitelio apocrino.

La existencia de diferentes ambientes bioquímicos y hormonales quísticos y su relación con la morfología del epitelio y las características citométricas de las células apocrinas ha sido confirmado mediante estudio del líquido quístico. Así, en los quistes en cuyo revestimiento predomina el epitelio apocrino se han encontrado, entre otros, niveles elevados de K⁺ y DHEAS en relación con los quistes en cuyo revestimiento predomina el epitelio plano con mínimos cambios apocrinos.^{33, 34} En los quistes con altos niveles de K⁺ y DHEAS se han descrito células apocrinas con un citoplasma y un nucléolo significativamente mayor que aquellas células apocrinas encontradas en quistes con bajos niveles de K⁺ y altos de Na⁺. Estos cambios celulares son típicos de las células epiteliales secretoras que son capaces de sintetizar proteínas.³⁵

Desde el punto de vista de la morfología se han descrito 4 tipos de quistes con epitelio apocrino.³⁶

1. *Quiste simple apocrino.* El epitelio de revestimiento es una sola capa de células apocrinas columnares altas con núcleo basal, cromatina fina y nucléolo no prominente. La membrana basal y las células mioepiteliales serían claramente discernibles.
2. *Quiste apocrino papilar.* Las células apocrinas formarían papilas o pseudopapilas. La cromatina a veces es hiper cromática. Sólo algunas células mioepiteliales serían detectables, aunque la membrana basal seguiría intacta.
3. *Quiste apocrino atípico o displásico.* Serían quistes redondos, con las células de la superficie interna de tipo apocrino columnar en 2 o más capas, formando protrusiones papilares irregulares y puentes epiteliales. El tamaño del núcleo no será homogéneo y a veces los nucléolos serán prominentes. Pueden verse células apocrinas con mitosis. La membrana basal a veces no es detectable.

4. *Quiste apocrino atrófico.* Son los quistes más grandes. Las células epiteliales tienen aspecto plano, con núcleo redondo e hiper cromático y nucléolos no prominentes.

RELACION ENTRE MFQ Y CARCINOMA MAMARIO

El riesgo de que una lesión benigna pueda favorecer la aparición de un cáncer es una constante en la investigación actual, tratándose de definir qué factores son los que predisponen este paso. La relación entre MFQ y cáncer de mama no está completamente aclarada, aunque se ha descrito por parte de Wellings et al.³⁷ continuidad entre lesiones benignas y cáncer, afirmando que a partir de las lesiones hiperplásicas atípicas se puede producir cáncer, si bien la lesión neoplásica también puede aparecer en tejidos no afectados por estas lesiones hiperplásicas.

Existe una gran discrepancia en la literatura sobre la relación entre el cáncer de mama y la MFQ.³⁸ Diversos autores encuentran el doble de riesgo de desarrollar carcinoma de mama en mujeres afectas de MFQ,^{1, 8, 10, 21, 23, 39} en clara contradicción con otros autores que no refieren aumento del riesgo.^{40, 41} Las diferencias pueden deberse a la variabilidad histológica de la MFQ, encontrándose que el riesgo de cáncer de mama se concentra en aquellas mujeres que presentan lesiones epiteliales proliferativas, sobre todo cuando existen atipias celulares.^{21, 42, 43, 44, 45} Esto ha sido demostrado por Carter et al.⁴⁶ en un estudio prospectivo sobre 16.692 mujeres afectas de patología mamaria benigna a las que se realiza biopsia diagnóstica, encontrando que para todos los grupos de edad las mujeres con enfermedad no proliferativa, proliferativa sin atipia e hiperplasia atípica, incrementan el riesgo de padecer cáncer en 1,5, 1,9 y 3, respectivamente. Podemos concluir afirmando que el riesgo de cáncer más elevado corresponde a la MFQ asociada a hiperplasia proliferativa y con un grado elevado de atipia celular.¹

En la reunión de consenso celebrada en Nueva York⁴⁷ se dividió a las mujeres en 3 grupos según el riesgo de desarrollar cáncer sobre la base del examen anatomopatológico del tejido mamario benigno:

1. Sin aumento de riesgo (riesgo normal). Cuando las lesiones encontradas fueron alguna de las siguientes:

- Adenosis, esclerosada o florida.
 - Metaplasia apocrina.
 - Quistes, macro o microquistes.
 - Ectasia ductal.
 - Fibroadenoma.
 - Fibrosis.
 - Metaplasia escamosa.
 - Hiperplasia leve, definida como aquella en que el epitelio es mayor de 2 células de profundidad, pero menor de 4.
2. Riesgo levemente aumentado (1,5 a 2 veces) cuando aparece:
- Hiperplasia moderada o florida, sólida o papilar. Este término se refiere a los grados más extensos de proliferación epitelial, considerándose a partir de 4 células de profundidad.
 - Papiloma con centro vascular.
3. Riesgo moderadamente aumentado (5 veces) cuando se informa de:
- Hiperplasia atípica, ductal o lobular.

Esta clasificación anatomopatológica de riesgo ha sido confirmada por otros autores.^{12, 48, 49}

Además de estos factores de riesgo histológicos, existen otros factores generales que habrá que valorar a la hora de establecer el seguimiento de las pacientes. Son aquellos identificados en la epidemiología del cáncer de mama como factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma: historia familiar de cáncer de mama, cáncer mamario anterior, edad, embarazo en edad tardía, etc.⁵⁰ La importancia de estos factores se debe a que unidos a las lesiones proliferativas mamarias van a multiplicar de manera significativa el riesgo de padecer carcinoma de mama. Así, existe un incremento del riesgo de cáncer de mama en las pacientes afectas de hiperplasia atípica y que presenten, entre otros, alguno de los siguientes factores: a) historia familiar positiva de cáncer de mama,^{21, 51} b) más de 55 años,⁴² y c) presencia de calcificaciones en el estudio mamográfico.⁴²

En conclusión puede decirse que la mastopatía fibroquística presenta lesiones histológicas heterogéneas que hasta ahora han sido incluidas en el mismo término, pero que habría que separar de acuerdo con sus particularidades. Es necesario que los patólogos determinen las lesiones específicas que aparecen en cada

caso para así poder establecer el riesgo relativo de cada paciente y establecer en consecuencia el seguimiento y la terapéutica basados en el riesgo individual.

RESUMEN

La mastopatía fibroquística es un proceso benigno de la mama que se presenta muy frecuentemente en la edad fértil de la mujer. Histológicamente presenta lesiones diversas, pues no posee un patrón propio. Pueden observarse en ella macroquistes, microquistes, adenosis, cambios apocrinos, fibrosis, fibroadenomas o hiperplasia ductal. Su etiología no está completamente aclarada y generalmente es considerada debida a una alteración endocrina en la que la fase lútea del ciclo menstrual sería defectuosa. Aunque se observa con frecuencia en casos de pacientes con cáncer de mama previa o simultáneamente, la opinión generalizada es que solamente puede considerarse premaligna a la hiperplasia epitelial atípica. Es de gran interés, por tanto, en el seguimiento de las pacientes la tipificación histológica de las lesiones.

REFERENCIAS

1. Myhre E. Is fibrocystic breast disease a pre-malignant state? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; supl 123: 189-191.
2. Hutter RV. Goodbye to «fibrocystic disease» (editorial). *N Engl J Med* 1985; 312 (3): 179-181.
3. Weil C. Introducción. Principales categorías diagnósticas de la enfermedad benigna de la mama. Mastopatía fibroquística. Patología benigna de la mama y trastornos relacionados. Sandoz, S. A. Barcelona, 1988; 1-17.
4. Scanlon EF. The early diagnosis of breast cancer. *Cancer* 1981; 48: 523-526.
5. Jiménez A, Segura T et al. Resultados de una consulta de patología mamaria en un departamento de ginecología. *Rev Esp Obst Ginecol* 1986; 45: 59-70.
6. Greenblatt RB, Samaras C, Vásquez JM, Nezhat C. Enfermedad fibroquística de la mama. *Clin Obst Ginecol* 1982; 2: 389-396.
7. Calero F. Patología de la mama. Métodos diagnósticos. Enfermedades benignas de la mama. En: Celorio JA, Calero F, Armas A (eds.). Fundamentos de oncología ginecológica. Ed. Díaz de Santos, S. A. Bilbao, 1986; 569-623.
8. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986; 1: 83-86.
9. Frantz VK, Pickren JW, Melcher GW, Auchincloss H Jr. Incidence of chronic cystic disease in so-called «normal breast». A study based on 225 post-mortem examinations. *Cancer* 1951; 4: 732-738.
10. Davis HH, Simons M, Davis JB. Cystic disease of the breast: Relationship to carcinoma. *Cancer* 1964; 17: 957-978.

11. Sarnelli R, Squartini F. Fibrocystic condition and «at risk» lesions in asymptomatic breasts: A morphologic study of postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1991; 18 (4): 271-279.
12. Junkermann H, Eggert-Kruse W, Teubner J, Kubli F, Fournier DV. A useful clinical classification of benign breast disease. En: Baum M, George WD, Hughes LE (eds.). *Benign breast disease*. Oxford University Press. Oxford, 1983; 7-9.
13. Devitt JE. Benign breast disease in the postmenopausal woman. *World J Surg* 1989; 13: 731-735.
14. Ory H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast disease. *N Engl J Med* 1976; 294: 412-418.
15. Lees A, Burns P, Grace M. Oral contraceptive and breast disease in premenopausal northern Albertan. *Int J Cancer* 1978; 22: 700-705.
16. LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL, Holford TR, White C. Fibrocystic breast disease in oral-contraceptive users. A histopathological evaluation of epithelial atypia. *N Engl J Med* 1978; 299: 381-385.
17. Sattin RW, Rubin GL, Wingo PA, Webster LA, Ory HW. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 405-411.
18. McGonigle KF, Huggins GR. Oral contraceptives and breast disease. *Fertil Steril* 1991; 56: 799-819.
19. Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptive use and risk of breast cancer in women with a «prior» history of benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 373-382.
20. Kottler ML, Gorins A. Contraception et cancer du sein. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991; 86: 21-26.
21. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-179.
22. Sandison AT. La mama. En: Anderson JR (ed.). *Patología de Muir*. Espaxs, S. A. Barcelona, 1979; 1043-1045.
23. Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR (eds.). *Problems in breast pathology*. Vol. 2. Saunders. London, 1979.
24. Haagensen CD. Enfermedad quística macroscópica. En: Haagensen CD (ed.). *Enfermedades de la mama*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1987b; 274-291.
25. Haagensen CD. Epitelio apocrino. En: Haagensen CD (ed.). *Enfermedades de la mama*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1987; 100-120.
26. Haagensen CD. Papilomatosis. En: Haagensen CD (ed.). *Enfermedades de la mama*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1987; 137-144.
27. Fernández-Cid A. Macroquistes mamarios. *Salvat Editores*, S. A. Barcelona, 1988.
28. Dixon JM, Scott WN, Miller WR. Natural history of cystic disease: The importance of cyst type. *Br J Surg* 1985; 72: 190-192.
29. Wellings SR, Alpers CE. Apocrine cystic metaplasia: Subgross pathology and prevalence in cancer-associated *versus* random autopsy breasts. *Human Pathol* 1987; 18: 381-386.
30. Page DL, Dupont WD. Are breast cysts a premalignant marker? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 22: 635-636.
31. Gatzky JT, Zaytoun MP, Gaskins K, Pearlman WH. Electrolytes of breast-cyst fluid. *Clin Chem* 1979; 25 (5): 745-748.
32. Haagensen DE Jr, Mazoujian G. Bioquímica e innohistaquímica de las proteínas de los líquidos de la mama en la enfermedad quística macroscópica. En: Haagensen CD (ed.). *Enfermedades de la mama*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1978; 510-537.
33. Dixon JM, Miller WR, Scott WN, Forrest APM. The morphological basis of human breast cyst populations. *Br J Surg* 1983; 70: 604-606.
34. Boccardo F, Zanardi S et al. Epidermal growth factor in breast cyst fluids. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 137-142.
35. Beccati D, Grilli N et al. Apocrine cells in breast cyst fluid and their relationship to cyst type: A morphometric study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 597-602.
36. Tóth J, Számel I, Svastics E, DeSombre ER. Significance of apocrine metaplasia in mammary carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 239-251.
37. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. A atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 231-273.
38. Senra A, López F. Revisión de conjunto. Displasia mamaria. Concepto y patogenia. *Acta Ginecol* 1989; XLVI: 203-206.
39. Monson RR, Yen S, MacMahon B, Warren S. Chronic mastitis and carcinoma of the breast. *Lancet* 1976; ii: 224-226.
40. Devitt JE. Fibrocystic disease of the breast is not premalignant. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 803-806.
41. Winder EL, MacCornack FA, Stellman SD. The epidemiology of breast cancer in 785 United States Caucasian women. *Cancer* 1978; 41: 2341-2354.
42. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.
43. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988; 48: 5615-5623.
44. Sancho-Garnier H, Lê MG. Epidémiologie des cancers du sein. En: Scali P, Villet R (eds.). *Hormones et sein*. Masson. Paris, 1990; 144-156.
45. Krieger N, Hiatt RA. Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 619-631.
46. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16.692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 467-477.
47. Marchant DJ. Patología mamaria: Un nuevo desafío para la obstetricia y la ginecología. En: Mishell DR, Kirschbaum TH, Morrow CP (eds.). *Year Book de obstetricia y ginecología*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1988; 439-457.
48. Bässler R. Patología de las enfermedades benignas de la mama. *Sandorama* 1985 (I): 13-23.
49. Contesso G, Bertin F, Terrier P, Petit JY, Le M. Qu'est-ce qu'une «mastopathie à risque» pour l'anatomopathologiste. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991; 86: 9-12.
50. Donegan WL. Epidemiología. En: Donegan W, Spratt JS (eds.). *Cáncer de mama*. Ed. Médica Panamericana, S. A. Buenos Aires, 1982; 22-43.
51. Gorins A, Kottler ML. Qu'est-ce qu'une mastopathie a risque? Bases épidémiologiques et cliniques. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991; 86: 4-8.