

C. VAZQUEZ ALBALADEJO, SOSPEDRA FERRER,
SANCHO MERLE, VILAR SANCHIS, J. CAMPS ROIG
J. GIMENEZ CLIMENT

«Determinación de prolactina plasmática en pacientes afectas de displasia mamaria»

REVISTA
ESPAÑOLA
DE ONCOLOGIA

VOLUMEN 30
NUMERO 3
MADRID

DETERMINACION DE PROLACTINA PLASMATICA EN PACIENTES AFECTAS DE DISPLASIA MAMARIA

C. VAZQUEZ ALBALADEJO¹, SOSPEDRA FERRER², SANCHO MERLE², VILAR SANCHIS³, J. CAMPS ROIG⁴ y J. GIMENEZ CLIMENT⁴

Servicio de Cirugía, Instituto Valenciano de Oncología (IVO), Valencia

RESUMEN

Se presenta un estudio sobre un grupo de pacientes afectas de displasia mamaria comprobada histológicamente y en las que se ha cuantificado la prolactina en fase postovulatoria por radioinmunoanálisis. Los resultados obtenidos muestran elevaciones importantes con mayor frecuencia en las displasias proliferativas (papilomatosis intraductal múltiple y adenosis esclerosante invasiva) que, por otra parte, son las formas consideradas como preneoplásicas.

SUMMARY

Prolactin is determined by means of radioimmunoassay in the postovulatory phase of a group of women with mammary dysplasia.

A specially increased concentration of prolactin is found in the proliferative dysplasias (multiple intraductal papillomatosis and invasive sclerosing adenosis), that may be considered as preneoplastic processes.

INTRODUCCION

La displasia mamaria (DM), es una condición patológica caracterizada por la presencia de un amplio espectro de alteraciones proliferativas y regresivas del tejido mamario, en donde se conjuga una interrelación en-

- (1) Jefe de Servicio.
- (2) Médico Adjunto.
- (3) Médico Interno.
- (4) Médico Asistente.

Recibido: 15 de noviembre de 1983

tre el componente epitelial y conjuntivo que, en combinación variada, llega a constituir un tumor palpable.

Es, con mucho, la afectación mamaria más frecuente, hasta el punto que se puede considerar que una de cada 10 mujeres de nuestra sociedad la padecen. Prácticamente en casi todas, hay, a lo largo de la vida una afectación displásica mayor o menor, que no llega a tener traducción clínica suficiente y no alcanza la consideración de patológica. Es clásico el trabajo sobre 225 casos, postmortem, de mujeres consideradas normales, en las que se encontró un 53% de afectación displásica (FRANTZ, 1951).

La alteración fundamental y básica es la hiperplasia del tejido mamario ductal o lobular, acompañado de un mayor o menor aumento de conectivo periglandular (GALLAGUER, 1978). Existen, por tanto, diversos grados de estimulación proliferativa del epitelio y del proceso esclerosante estrómic, desde luego motivados por un desequilibrio hormonal y posiblemente ante un terreno genéticamente preparado (URIBURU, 1978).

Las lesiones elementales histopatológicas son:

- 1.- La hiperplasia ductal (papilomatosis o epiteliosis), con mayor o menor grado de atipia (hiperplasia ductal atípica), que puede plantear problemas diagnósticos con el carcinoma ductal no infiltrante.
- 2.- La hiperplasia ductular o lobulillar, que puede adoptar la forma de adenosis cuando se produce como consecuencia del aumento del número de ductulos, o bien la forma de papilomatosis, cuando se trata de un aumento celular intraductal.

Las formas de adenosis esclerosante invasiva y pseudotumorales, dependen de la participación añadida del tejido conectivo y de las células mioepiteliales.

Es frecuente la asociación de metaplasia apocrina

- 3.- Quistes habitualmente múltiples y de diverso tamaño.
 - 4.- Fibrosis focal.
- (LLOMBART, 1980).

Genéricamente se las ha denominado mastopatías para intentar lograr la uniformidad; tras la utilización de más de 40 términos, tales como mastitis crónica quística, mastitis nodosa, adenosis, enfermedad de

Reclus, de Simmelbuch, etc., que definen algunas de las fases de la displasia o su totalidad. Actualmente parece que el término displasia es el apropiado y reconocido (OMS. 74320).

Sus rasgos fundamentales desde la vertiente clínica son la afectación de ambas mamas en proporción mayor o menor, incluso una distinta expresión dentro de la misma mama, llegando a constituir auténticos nódulos dominantes (STOUT), o mazoplastias, y que experimentan una favorable respuesta a los tratamientos hormonales, generalmente de adición. La enfermedad alcanza su fase más activa en la premenopausia y desaparece tras la cesación de las reglas. Se diferencia por la edad de aparición de otras enfermedades mamarias y así se llega a proponer un diagnóstico de aproximación en el clásico agrupamiento por edades: un nódulo mamario antes de los treinta años es un fibroma, y después de los cincuenta un carcinoma. En la década de los cuarenta, un quiste y entre treinta y cuarenta, es el período más conflictivo para establecer el diagnóstico (DONELLY, 1975). Con las lógicas reservas este esquema es de cierta utilidad.

El nódulo displásico plantea frente al tumor canceroso, sobre todo en estadios iniciales de éste, graves dudas diagnósticas, lo que hace que la única indicación quirúrgica de la displasia, sea precisamente aquella que lleve a aclarar ese diagnóstico (AUCHINCLOSS).

A la tumoración displásica única o múltiple se suelen asociar, la mastalgia permanente durante todo el ciclo y la telorrea serosa, seroláctea e incluso serohemática, con la problemática diagnóstica que conlleva.

Precisamente la telorrea puede llegar a tener una interpretación más dificultosa. En primer lugar no es constante en todas las displasias, y cuando está presente, se asocia con formas histológicas proliferantes como papilomas intraductales únicos o múltiples. Pero el hecho de que a veces también las formas esclerosantes la presenten y sobre todo, el que muchas ocasiones el fluido a través del pezón tenga características lactescentes muy claras, siendo pluriorificial y bilateral, es lo que lleva a centrar la atención sobre la intensidad y calidad del estímulo hormonal que el tejido mamario recibe y que es responsable del desencadenamiento de la enfermedad, con todas las implicaciones que supone el establecer correlaciones con el cáncer.

Así, son de especial interés dentro de la DM:

- I) Su relación con el cáncer de mama.
- II) Su etiopatogenia hormonal multifactorial.

I. Por eso la coexistencia, asociación o potencial evolutividad al cáncer de la DM, es del mayor interés, tanto para el patólogo, con el estudio diferencial de las formas de transición; para el clínico, con la diferenciación e indicación quirúrgica de formaciones nodulares mamarias, como para la propia paciente que, generalmente conocedora del riesgo, llega a niveles de conflictividad síquica nada despreciables.

La consideración de enfermedad preneoplásica fue argumentada por primera vez por RECLUS, al surgir su cancerización, en 1883. A partir de entonces, las opiniones de diversos autores, son contradictorias. GESCHICKTER en 1947, tras delimitar los tres niveles de afectación en las DM opina que las formas adenósicas e involutivas, pueden degenerar en el 3% y 1% respectivamente. DAWSON apoya este matiz, atribuyendo mayor peligrosidad a las formas proliferantes ductales, siendo comprobado posteriormente al detectarse precisamente en estas formas, cáncer invasivo 2,5 veces contra 1,2 veces el visto en pacientes sin dicha hiperplasia epitelial (HUTTER, 1978).

Las lesiones que merecen la consideración de claramente preneoplásicas son la papilomatosis intraductal múltiple (PIM), y la adenosis esclerosante invasiva (AEI) (J.de BRUX, 1981; SILEN, 1982; SIERRA, 1983).

Los trabajos de AZZOPARDI en 1979, permiten clasificar las displasias en tres grupos en base al factor de riesgo que de aparición de un cáncer, comportan (tabla I)

TABLA I.- FACTORES DE RIESGO

I.- Mastosis sin hiperplasias ni grandes quistes	}	x 2
Adenosis esclerosante invasiva (AEI)		
Papilomatosis únicas		
II.- Mastosis con gruesos quistes o metaplasia apocrina ...	}	x 2 a 4
Papilomatosis intraductal múltiple (PIM)		
III.- Hiperplasias lobulares		x 3 a 6

Azzopardi, 1979.

En la misma línea opinan otros autores (PAGE, 1978):

— papilomatosis intraductal múltiple x 2,6

- hiperplasias lobulares atípicas x 3 a 6
- fibroadenomas x 2,3

Por tanto, displasia y cáncer, en la mama, son motivo de permanente consideración, pudiendo establecerse hasta el momento:

- A. Que la historia de displasia previa comprobada en pacientes con cáncer de mama es del 2,4 al 1,2%.
- B. Que en el devenir controlado de una enferma con displasia mamaria, el cáncer aparece posteriormente en proporciones que van desde 1,7 a 2,9 veces lo esperado, entre la población normal (*tabla II*)

TABLA II.- DISPLASIA Y CANCER

DARVIS Y COLS.	284 casos con DM vigilada	x 1,7
HAAGENSEN	1963 casos con DM vigilada	x 4
VERONESI	1051 casos con DM vigilada	x 1,7
DONELLY	370 casos con DM vigilada	x 2,9

- C. Que en mamas extirpadas por cáncer, la displasia estaba presente desde el 6% hasta el 27% de los casos (FOOTE, 1945).
- D. Que la DM, cuando coexiste con un cáncer de mama de forma simultánea, representa un factor que mejora el pronóstico, de forma global. En estas pacientes se encuentran, tumores más pequeños y con menor proporción de ganglios afectos (GALLAGUER, 1978; VAZQUEZ, 1981).

Por lo tanto puede concluirse que el dato DM conforma, junto a otros, tales como: antecedentes familiares neoplásicos en primer grado, soltería, ausencia de lactancia, menarquia precoz, etc., un grupo de alto riesgo, en base a las posibilidades de desarrollar un cáncer de mama. Además se puede matizar que las formas proliferantes tienen mayores posibilidades de degenerar que las involutivas, concretamente la PIM, y en menor grado la AEI, la hiperplasia atípica y el papiloma único.

II. En el contexto etiológico de la DM de claro origen hormonal, es sobradamente conocida la influencia de estrógenos y pregesterona, por su acción predominante sobre el epitelio canalicular y los acini glandulares respectivamente (STOLL, 1972). La prolactina (PRL) actúa tam-

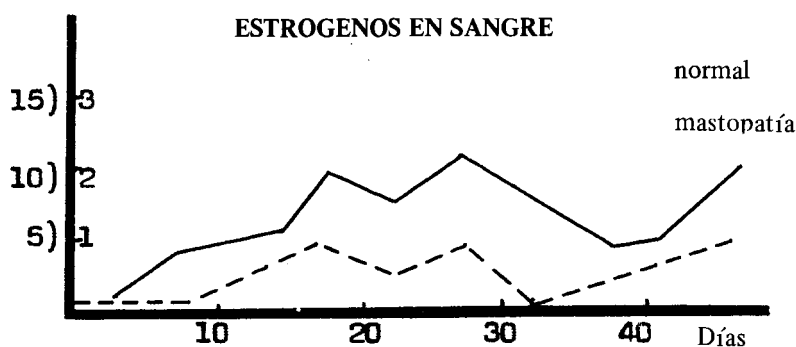
bién sinérgicamente sobre el desarrollo del complejo túbulo-alveolar (COEZY, 1980).

Se da, por tanto, un claro desequilibrio hormonal, que aparece complejo y apunta hacia una teoría multifactorial del origen, basado sobre todo en:

- I. hiperestrogenismo absoluto (cuantificable mediante los aumentos de estriol urinario),
- II. hiperestrogenismo relativo, por déficit de progesterona (con disminuciones en la excreción urinaria de pregnandiól).

Pero se ha descrito el que por acción de los estrógenos, el tejido conjuntivo mamario se hincha debido a una sustancia mucoedematosa, PAS + , que contiene sobre todo albúmina, y que se organiza e hialiniza. Posiblemente el cuadro comience por una vasodilatación capilar, con trasudación e infiltración del tejido graso perigalactofórico, lo que clínicamente se traduce en un aumento de la tensión dolorosa y de las placas de mastosis (J. de BRUX, 1982). Esta acción sería más intensa en la segunda fase del ciclo menstrual que en la primera, ya que es aquí cuando el desequilibrio E/P es más acusado, lo que termina teniendo una clara traducción clínica (FUJIMORI, 1958) (*figuras 1 y 2*).

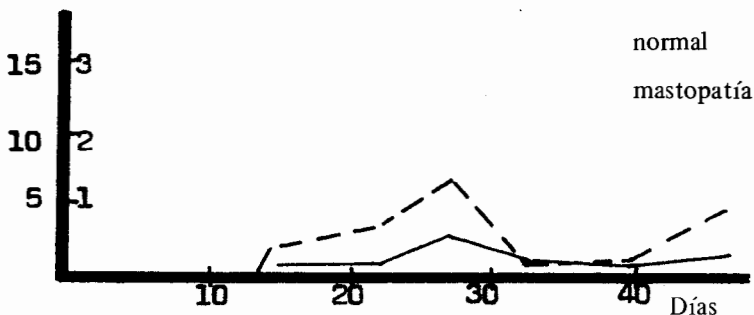
FIGURA 1.-



Concentración de estrógenos en sangre durante el ciclo, en mujeres normales y displásicas (FUJIMORI).
(Tomado de GROS, 1963).

FIGURA 2.-

PROGESTERONA EN SANGRE



Concentración de progesterona en sangre durante el ciclo, en mujeres normales y displásicas (FUJIMORI). (Tomado de GROS, 1963).

Posteriormente se han descrito otros factores patogénicos, únicos o asociados a los anteriormente descritos, y que son básicamente:

- a.- alteraciones de la PRL,
- b.- hipotiroidismo,
- c.- insuficiencia suprarrenal, con déficit en la producción de andrógenos y disminución en la excreción urinaria de 17- cetosteroides,
- d.- alteración de otras hormonas hipofisarias.

Confirma esta clara acción hormonal, la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en niveles ocasionalmente más elevados que en los carcinomas, particularmente en el caso de las displasias proliferantes muy acusadas. Está por aclarar la significación del dato, en cuanto a lo que representan en orden pronóstico y terapia hormonal (MARTIN, 1982):

a) mastosis proliferantes 1	66%	} (RE)	} (RE + RP)
b) mastosis proliferantes 2	86%		
c) carcinomas intracanaliculares	70%		
			38%
			64%
			60%

Es lógico pensar que el estímulo hormonal es anterior a la proliferación histológica, y por ello, una vez aceptado que el hiperestrogenismo absoluto o relativo es posiblemente la causa determinante de mayor entidad, interesa saber en qué medida otras hormonas infieren acciones sobre el tejido mamario, que se pueden superponer a la acción de los estrógenos potenciándola. Este puede ser el caso de la PRL.

Ya es conocido que se trata de la hormona por excelencia inductora de la secreción láctea y junto a la del crecimiento y el lactógeno placentario, constituyen el grupo de las somatotrópicas. Pero no fue hasta 1971 aceptada como hormona individualizada, siendo FRIEDSEN el que perfeccionó el método de cuantificación por radioinmunoanálisis.

El control de su secreción está regulado desde el hipotálamo y es en la hipófisis anterior donde se han descrito por inmunofluorescencia las células conteniendo los gránulos de PRL, de un tamaño entre los 600 y 900 μ m (TEPERMAN, 1970).

El sistema de estimulación e inhibición se produce a través de los mediadores del sistema nervioso central, sobre todo neurohormonas, como son las aminas vasoactivas (noradrenalina, serotonina, histamina, etc) en un delicado sistema de reciprocidad en el que intervienen distintos elementos (TRH, dopamina, PIF, PRF, etc.).

NOKIN, en 1972 informó de las variaciones horarias que la concentración en sangre de la hormona presenta. Corresponden a las horas nocturnas los valores más elevados, lo que por otra parte también se ha descrito para otras hormonas hipofisarias. A lo largo del ciclo menstrual, los días en que se dan elevaciones mayores de forma fisiológica, son los de la fase postovulatoria.

MATERIAL Y METODOS

Se ha cuantificado la PRL en una primera serie de 47 pacientes, diagnosticadas histopatológicamente de displasia mamaria en diversos grados (*), todas ellas promenopausicas, y con clínica fundamentada en la clásica triada de mastalgia, nódulos y telorrea.

La determinación se efectuó por RIA, siempre en condiciones basales, entre las 9 y 11 horas de la mañana, y habiendo comprobado previamente la inexistencia de situaciones emocionales anómalas, así como la no ingestión de medicamentos en los cinco días anteriores a la extracción.

(*) Dpto. de Patología, Facultad de Medicina. Prof. Llombart Bosch.

Los valores considerados normales se sitúan entre 15 y 18 nanogramos/mililitro.

RESULTADOS Y DISCUSION

El tejido mamario, por tanto, tan sensible a la acción de la PRL, de forma aislada o asociada al clásico hiperestrogenismo absoluto o relativo, es capaz de generar una respuesta frente al estímulo mantenido, que lleve a la presentación de formas anatómicas diagnosticables de displasia mamaria.

Es, según las fórmulas tradicionales de la concentración de estrógenos en sangre, en la postovulación, cuando los valores de éstos y de la PRL, están también más alterados en las displasias y por ello en esta fase se ha medido la concentración de la hormona. Actualmente hacemos la doble determinación, la pre y postovulatoria, siempre en condiciones basales.

Podemos clasificar los resultados obtenidos en las mediciones efectuadas, en relación a la histopatología tras la biopsia a cielo abierto, en tres grandes grupos:

- a) Los de pacientes con tumoraciones benignas, dependientes de las estructuras epitelial y conjuntiva, con escaso grado de participación displásica. Tal es el caso de los fibroadenomas, en los que se dan cifras normales en todos los casos, algunas en el límite superior, pero sin sobrepasarlo.
- b) En cuatro casos en los que no existía una lesión clínica importante, aparece el diagnóstico de mama funcional, con algún grado de hiperplasia epitelial o ectasia glandular. Los valores de este grupo son normales en tres casos y solo en uno la cifra es de 33.
- c) Los correspondientes a formas claramente displásicas de mayor o menor intensidad, y que es el de mayor interés. Se pueden subdividir, en base a los niveles de afectación histológica en:
 - 1.- Lo que puede definirse como el complejo displásico elemental, o sea un cierto nivel de afectación canalicular: la epiteliosis; la afectación lobulillar: la adenosis simple, junto a un escaso grado de esclerosis del estroma. En este grupo en el que hay 13 pacientes, solo 6 de ellas presentan valores elevados, y nunca de forma importante.
 - 2.- Un paso más en la complejidad histopatológica del cuadro lo supone la aparición de quistes en mayor o menor canti-

dad. En este grupo de 5 pacientes, cuatro tenían cifras altas, incluso de hasta 100 nanogramos.

- 3.- La adenosis esclerosante, que se asociaba en tres casos, y que traduce una agresividad biológica mayor, cursa con cifras muy elevadas en dos de los casos (*tabla III*).

TABLA III.-

PAPILOMATOSIS/EPITELIOSIS:

- + ADENOSIS SIMPLE: 22-8-25-8-20-22-17-11-23-14-10-11-10
- + ADENOSIS SIMPLE + QUISTES: 24-26-100-23-8
- + ADENOSIS ESCLEROSANTE: 100-150-1

- 4.- El complejo histológico considerado por muchos autores como próximo a la neoplasia y que conforma, junto a otros datos, el grupo de alto riesgo por la posibilidad de degeneración, es la papilomatosis intraductal múltiple. Esta afectación habitualmente difusa de la glándula, que encontramos en 9 pacientes, demostró elevaciones de la PRL en 5. Y cuando se daban asociaciones a metaplasia apocrina y adenosis simple, los valores eran altos en 4 de 5 casos (*tabla IV*). Por el contrario, el papiloma intraductal único, que se encontró en dos ocasiones como responsable de una telorrea uniorificial, presentó prolactinemias normales

TABLA IV.-

PAPILOMATOSIS INTRADUCTAL MULTIPLE: 7-55-7-8

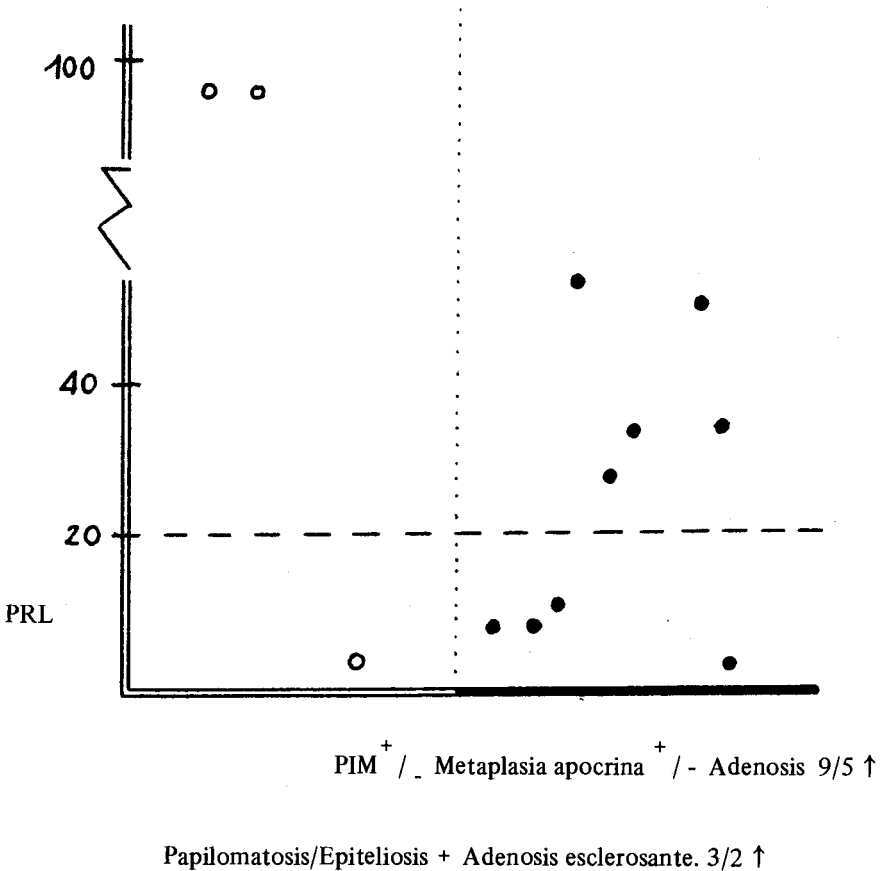
P.I.M. + METAPLASIA APOCRINA: 25-34-53

P.I.M. + METAPLASIA APOCRINA + ADENOSIS SIMPLE: 5-36

Globalmente de las treinta pacientes con displasia histológicamente comprobada, diez y siete presentaban cifras de PRL elevadas, y en las formas más agresivas, 12 casos, la elevación se dio en 7 (*figura 3*).

FIGURA 3.-

VALORES DE PRL EN FORMAS HISTOLOGICAS MAS AGRESIVAS



Se puede deducir, que si en presencia de una histología preocupante, la PRL se encuentra elevada con mayor frecuencia, quizás esta hormona sería, ante una elevación absoluta o relativa de los estrógenos y en un efecto de sumación a los mismos, la causante de una mayor intensidad en el cambio histológico. La clásica fórmula hormonal de las displasias se modifica, aunque es todavía muy pronto para determinar exactamente el grado de responsabilización de la PRL en estas formas, pero si existen valores altos y mantenidos de la hormona en presencia de las ya citadas displasias proliferantes, y dada la etiopatogenia claramente hormonal de las mismas, su acción ofrece pocas dudas.

Dicha acción, sinérgica en gran manera con la de los estrógenos, plantea la existencia de una relación de éstos sobre la producción de PRL, induciendo a pensar que puede existir un mecanismo de retroalimentación positivo entre ambos.

Por ello algunos autores opinan, que no es fácil que se den niveles altos de PRL sin que previamente no se hayan dado elevaciones acusadas de los estrógenos, y lo que es indudable es el hecho de que al menos los niveles fisiológicos de estrógenos, son necesarios para una secreción proláctica normal (STOLL, 1972).

Por otra parte hay que considerar, que actualmente existe una abundante yatrogenia responsable de hiperprolactinemias, que propician galactorreas o simplemente telorreas serosas, en ocasiones de difícil diagnóstico y tratamiento. Tales son las sulpirides, antidepresivos, cimetidina, etc. Su acción se basa en el bloqueo de receptores dopaminérgicos, la producción de una elevación de catecolaminas, la actuación como endorfinas y otros mecanismos (KHAZAN, 1962).

Los cuadros hiperprolactínicos se pueden desglosar généricamente una vez descartados los debidos a postpartum/abortum y los puramente emocionales o transitorios, en los atribuibles a medicaciones previas y los de origen hipotálamo-hipofisario. Estos últimos, que cursan siempre con elevaciones muy acusadas de más de 100 nanogramos, suelen ir acompañados de un cortejo sintomático muy orientativo. Por un lado, la sintomatología derivada de la presencia de una tumoración hipofisaria y por otro la asociación a otros síndromes neuroendocrinos (enfermedad de Cushing, síndrome de Chiari-Frommel, acromegalia, síndrome de Forbes-Albright, etc) (NADER, 1976). Puede también asociarse a síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, sobre todo del grupo MEN-I (NADIR, 1980).

Estos aspectos deben considerarse a la hora de establecer el diagnóstico de adenomas hipofisarios productores de PRL, para evitar lo que ha venido en llamarse por algunos autores "epidemia de adenomas" (COLLINS, 1980). Es evidente que hay microadenomas hipofisarios de muy difícil demostración a pesar de la radiología, la escintigrafía y la TAC, pero evidentemente en menor proporción que los habitualmente descritos.

En otro sentido las elevaciones de PRL detectadas en pacientes afectas de cáncer de mama, se reducen al 10,6% de los casos, y aunque no se dan los valores más altos en las enfermas diseminadas, sí son éstas las que con mayor frecuencia presentan tasas elevadas (RUIBAL, 1980). Por otra parte la presencia de receptores de prolactina como indicativo

de la hormonodependencia se ha visto en el 14% de los casos, y experimentalmente se han comprobado elevaciones de la concentración de LDH, en cultivos de cáncer de mama, cuando se añade PRL en cantidades fisiológicas (SALIH, 1972).

Pero aun contando con la multiplicidad de origen de las hiperprolactinemias, su acción mamotrófica es lógicamente unidireccional, y las repercusiones sobre el tejido glandular únicas, lo que puede generar idénticos cambios morfológicos, con una etiología plural. En este sentido estamos trabajando actualmente.

En este grupo de pacientes con DM histológicamente comprobado, cabría pensar que se está induciendo, ante el influjo del binomio hormonal estrógenos-PRL, una evolutividad histopatológica que puede llevar hasta las formas más graves; las consideradas precancerosas.

Por tanto, si ante una paciente de las consideradas de alto riesgo:

- a) antecedentes de cáncer de mama en primera generación, y
- b) formas histológicas displásicas proliferantes, sobre todo la PIM y la AEI,

los niveles hormonales se mantienen distorsionados, dentro del contexto de la ya citada fórmula hormonal, el tratamiento médico debe ser enérgico, en el sentido de corregir dicho desequilibrio endocrino, además de incluirlas en un programa de seguimiento, que permita un diagnóstico precoz del cáncer, caso de presentarse.

BIBLIOGRAFIA

- AZZOPARDI, J.: "Problems in breast pathology". WB. Saunders, C. Edit. London (1979).
- BRUX de J.: "Natural history of benign breast tumors". En: *New frontiers in mammary pathology*, pag. 51-71. Plenum Press, New York (1981).
- BRUX de j.: "Histogénese et classification des lesions benignes du sein". En: *Mastopathies benignes: états precancéreux*, pag. 7. Edit. Masson et Cie, París (1982).
- COEZY, E., ROCHEFORT, H.: "Effect of pituitary isografts on the concentration of oestrogen and glucocorticoid receptors in C3H mice mammary tumors". *Europ. J. Cancer*, 15: 1185-1187 (1980).
- COLLINS, W.F.: "Adenomas de la hipófisis: Epidemia". *Clin. Quirúg. North. Am.*, 5: 1217-1223 (1980).
- DONELLY, P.K.: "Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minnesota". *Mayo Clin. Proc.*, 50: 650-656 (1975).
- FRANZ: "Incidence of chronic disease in so called normal breast". *Cancer*, 4: 762-783 (1951).
- FOOTE, F.W.: "Comparative studies of cancerous versus noncancerous breast". *Ann. Surg.*, 121: 197-222 (1945).

- FUJIMORI, M.: "Concentration des oestrogens et progesterone sanguines dans la mastopathies". En: "*La maladie du sein*", pág. 58. C. H. Gros. Masson et Cie. París (1963).
- GALLAGUER, H.S.: "Cáncer de mama precoz". *Serie A.C. de Oncología*, pág. 181. Editorial A.C., Madrid (1978)
- GESCHICKTER CH.: "Diseases of the breast". Ed. Lippincott. Philadelphia (1947).
- HAAGENSEN C.D.: "Enfermedades de la mama", pág. 166. Editorial Beta. S.R.L. Buenos Aires (1973).
- HUTTER R.V.: "Cáncer de mama precoz". *Serie A. C. de Oncología*, pág. 167. Editorial A.C. Madrid (1978).
- KAHAZAN N.: "The mammotropic effect of tranquillisin drugs". *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 141: 29-31 (1962).
- LLOMBART BOSCH A: "Curso Doctorado: estados precancerosos". Departamento de Patología, Valencia (1980).
- MARTIN P.M.: "Formes transitionnelles entre mastopathies benignes et malignes". En: *Mastopathies benignes: états precancereux*", pág. 102. Edit. Masson et Cie, París (1982).
- NADER S.: "Galactorrhea, hyperprolactinaemia and pituitary tumours in the female". *Clin. Endocr.*, 5: 245-251 (1976).
- NADIR R.: "Prolactinomas en el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples familiares tipo I (MEN-I). Relación con el sistema HLA y con los tumores carcinoides". *Amer. J. Med.*, 69: 874-880 (1980).
- PAGE D.L.: "Relation between component part of brocystic disease complex and breast cancer". *J. Nat. Can. Inst.*, 61: 1055-1063 (1978).
- RECLUS P.: "La maladie kystique des mamalles". *Rev. Chir.*, 3: 761-765 (1883).
- RUIBAL A.: "Prolactina plasmática y cáncer". *Rev. Esp. Oncología*, 27: 523-526 (1980).
- SALIH H.: "Prolactin dependence in human breast cancer". *Lancet*, 2: 1103-1105 (1972).
- SILEN W.: "Fibrocystic disease of the breast - a nondisease?". *New Engl. J. Med.*, 14: 1010-1014 (1982).
- SIERRA GARCIA A.: "Cirugía de la adenosis esclerosante". *Cir. Esp.*, 37: 220-228 (1983).
- STOLL B.A.: "Endocrine therapy in malignaut disease", pág. 115. W.B. Saunders Company Ltd. London (1972).
- TEPERMANN J.: "Fisiología metabólica y endocrina"., pág. 28. Edit. Interamericana S.A. México (1970).
- URIBURU J.V.: "La mama", pág. 433. Libreros López Editores. Buenos Aires (1977).
- VAZQUEZ ALBALADEJO C.: "Evolución de las técnicas quirúrgicas en el cáncer de mama". *Rev. Esp. Oncología*, 28: 85-94 (1981).
- VERONESI U.: "Breast cancer in women subsequent to cystic disease of the breast". *Surg. Gynec. Obstet.*, 126: 529-532 (1968).