

L. Martínez,  
A. J. Herruzo

## Bases endocrinas de la mastopatía fibroquística

### SUMMARY

*Fibrocystic breast disease (FBD) is a disharmonic growth of the mammary tissue. A variety of hormonal disfunctions has been described as possible causes for this disease, none of which has been however thoroughly confirmed. This circumstance seems to show that the very cause of the fibrocystic breast disease lies in the mammary tissue which, under a local disorder, would tend to epithelial proliferation.*

*Because of the known difficulty for measurement of substances in the mammary tissue, some authors determine hormones in the fluids contained in the cysts of FBD, trying by these means to have an approximation to the local environment of the mammary tissue.*

*These studies show the existence of both absolute and relative, free-form type predominant, hiperandrogenism and hiperestrogenism, circumstance that might stimulate the hormonal activity on the mammary tissue.*

Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Regional Virgen de las Nieves.  
Granada.

Correspondencia:  
A. Herruzo Nalda.  
Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Virgen de las Nieves.  
Avda. de las Fuerzas Armadas, s/n.  
18014 Granada.

### Palabras clave

*Mastopatía fibroquística, Esteroidogénesis local, Hiperandrogenismo, Hiperestronismo.*

### Key words

*Fibrocystic breast disease, Local steroidogenesis, Hiperandrogenism, Hiperestrogenism.*

### INTRODUCCION

La mastopatía fibroquística (MFQ) se puede definir como un crecimiento disarmónico, aunque benigno, del tejido mamario.<sup>1</sup>

En la regulación del crecimiento mamario intervienen factores endocrinos, paracrinos y autocrinos. Desequilibrios en la secreción o acción de los factores reguladores del crecimiento provocará alteraciones en el desarrollo del órgano afectado.

Clásicamente se ha sospechado de desequilibrios hormonales como causantes de la MFQ, en base a aspectos clínicos como son la mejoría del cuadro al llegar la menopausia o al instaurar un tratamiento con fármacos antiestrógenos. Ahora bien, no se ha aclarado qué hormonas provocan el cuadro y si las alteraciones se producen (tabla I) en las fuentes de hormonas —ovario, hipófisis—, en el camino de éstas al ór-

gano diana o en los procesos celulares que provocan en dicho órgano.<sup>2</sup> Este desconocimiento ha provocado que surjan diversas teorías endocrinas que involucran a diferentes hormonas (tabla II): estrógenos, prolactina, andrógenos, hormonas tiroideas y más recientemente GH y somatostatina.

### ALTERACIONES ENDOCRINAS DESCRITAS EN LA MFQ

#### Hiperestronismo

Se ha atribuido a los estrógenos el papel principal en la etiopatogenia de la MFQ, de forma que un exceso absoluto o relativo sería la causa de las lesiones que aparecen en este cuadro (tabla III). El predominio estrogénico se produce, según Sitruk-Ware

TABLA I  
ORIGEN DE ALTERACION HORMONAL

- 
- Glándulas.
  - Transporte hormonal.
  - Organo diana.
- 

et al<sup>3</sup> por la existencia de un cuadro de insuficiencia lútea con niveles disminuidos de progesterona sérica. Esta teoría es apoyada por Golinger et al,<sup>4</sup> que encuentra en sangre de mujeres afectas de MFQ niveles elevados de LH, mientras que la FSH permanece normal, patrón típico de la anovulación. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar variaciones en los valores séricos de estradiol y progesterona de pacientes con MFQ con respecto a las mujeres normales.<sup>5,6</sup> Todos los estudios descritos miden niveles totales de hormonas en sangre, pero la fracción hormonal que reacciona con la célula diana es aquella que se encuentra en forma libre. London et al<sup>7</sup> y Redd et al<sup>8</sup> afirman la existencia de hiperestronismo en la MFQ al encontrar niveles elevados de la fracción libre de estradiol sérico en mujeres postmenopáusicas que padecen la enfermedad. Las discrepancias reseñadas nos hacen pensar que no se puede afirmar la existencia de insuficiencia lútea en todos los casos de MFQ y que los estudios de estradiol libre podrían aportar algo de luz al estado hormonal de las pacientes afectas de MFQ.

La existencia de niveles elevados de estrógenos provocará un aumento de la actividad celular *per se*<sup>9</sup> y/o actuará favoreciendo la producción de factores de crecimiento proliferativos (EGF, TGF- $\alpha$ ) o la secreción de factores antiproliferativos (TGF- $\beta$ ).<sup>10,11</sup> También se ha sugerido que la acción proliferativa del estradiol es mediada por la interacción con protooncogenes del tipo C-myc y C-fos, implicados en la replicación celular, comprobándose que el estradiol aumenta el RNAm de ambos protooncogenes, mientras que los antiestrógenos y la progesterona se oponen a este efecto.<sup>12</sup>

TABLA II  
HORMONAS INVOLUCRADAS

- 
- Estrógenos.
  - Prolactina.
  - Andrógenos.
  - Hormonas tiroideas.
  - GH, somatostatina.
- 

TABLA III  
HIPERESTRONISMO

- 
- Relativo (insuficiencia lútea).
  - Absoluto (aumento fracción libre).
- 

### Alteraciones de la prolactina

Diversos autores han descrito que los niveles basales séricos de prolactina (PRL) medida mediante RIA están por encima de lo normal en las pacientes con MFQ frente al grupo control.<sup>6,13,14</sup> Otros no aprecian estas diferencias, pero encuentran un aumento significativo en la actividad biológica de la PRL en pacientes afectas de grandes quistes.<sup>15</sup> En estas discrepancias influiría el patrón circadiano y el aumento de la secreción de PRL por el estrés, o incluso las distintas formas de PRL descritas.<sup>16</sup>

De igual manera existen diferencias en la respuesta de la PRL a la estimulación con TRH, habiendo encontrado en el grupo de enfermas elevaciones,<sup>5,13</sup> disminuciones<sup>17</sup> y ausencia de respuesta.<sup>3</sup>

La posible alteración de la secreción de PRL puede deberse a la estimulación ejercida por un predominio estrogénico existente en las mujeres afectas de MFQ,<sup>19</sup> o a una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis probablemente mediada por opioides endógenos, que provocaría niveles basales elevados de PRL.<sup>20</sup>

Por otro lado tenemos que pensar que no tienen por qué ser necesarios niveles séricos altos de PRL para que ésta ejerza su efecto multiplicador sobre el epitelio mamario, y así se demuestra que este efecto se obtiene *in vitro* con concentraciones bajas de hormona.<sup>21</sup>

Una teoría integradora de las ideas descritas es la emitida por Dogliotti et al.<sup>22</sup> Para este autor, debido al estrés existe una alteración del tono dopaminérgico mediado por opioides endógenos y factores neuroendocrinos como la serotonina. Esta alteración provoca hiperprolactinemia que actuará de forma directa sobre la mama y provocando una fase lútea insuficiente, de forma que existirá un hiperestronismo relativo que aumentará aún más la hiperprolactinemia.

### Andrógenos

Se ha implicado a los andrógenos en la etiología de la enfermedad mamaria benigna, habiéndose en-

contrado en estas pacientes niveles urinarios elevados de testosterona que se relacionan no sólo con la enfermedad quística, sino también con el grado de hiperplasia;<sup>23</sup> sin embargo, no se encuentran alteraciones en los niveles de testosterona sérica.<sup>4</sup>

Otros autores encuentran elevados andrógenos séricos como dehidroepiandrosterona (DHA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) y 4-androstano, en pacientes afectas de MFQ en relación con pacientes normales.<sup>24</sup>

La opinión más generalizada es que los andrógenos se encuentran a concentraciones séricas normales en caso de MFQ.

### Hormonas tiroideas

Se ha afirmado que la enfermedad fibroquística se desarrolla con más facilidad en pacientes hipertiroideas debido a que las hormonas tiroideas inducen en el tejido mamario una hipersensibilidad para la acción de los estrógenos.<sup>14</sup> Sin embargo, se encuentran mujeres afectas de MFQ que cursan con hipotiroidismo y bocio, e incluso se ha propuesto tiroxina como tratamiento.<sup>25</sup>

Como conclusión, con respecto a los niveles séricos hormonales, podemos afirmar que no se ha demostrado ninguna alteración específica en la MFQ, y parece que no hay un claro defecto de ninguna hormona.

### ALTERACIONES HORMONALES LOCALES

Todos los trastornos hormonales que hemos revisado no han sido reconocidos por gran cantidad de autores que encuentran niveles hormonales séricos normales. Podemos pensar que no hace falta una marcada alteración de los niveles hormonales si aceptamos que la causa última de la enfermedad fibroquística se encuentra en el propio tejido mamario, que reaccionaría anormalmente a los estímulos hormonales normales, desarrollando una alteración local.

#### Actividad hormonal local

Las alteraciones locorregionales se producen por modificaciones en la actividad hormonal local, la cual se influye por diversas causas (tabla IV):

TABLA IV  
ACTIVIDAD HORMONAL LOCAL

- 
- Niveles locales de hormona libre.
  - Síntesis hormonal local.
  - Actividad enzimática (aromatasa, sulfatasa).
  - Receptores esteroideos.
- 

a) *Niveles locales absolutos o relativos de hormona libre.*<sup>26</sup> Si existen alteraciones en la concentración de proteína transportadora de hormonas o hay interferencia de otra sustancia en la unión hormona-proteína se favorece el aumento de niveles libres de hormona. Estas variaciones en los niveles de SHBG se han estudiado a nivel sérico entre mujeres japonesas y británicas, demostrándose que las primeras, cuyas tasas de cáncer mamario son las más bajas de los países industrializados, tienen más estrógenos unidos a proteínas y menos en forma libre.<sup>27</sup> Esto hace pensar que unos niveles descendidos de SHBG supone un factor de riesgo para la proliferación mamaria y el cáncer de mama.<sup>28</sup>

b) *Capacidad de síntesis o transformación hormonal del tejido mamario.*<sup>29, 30</sup> El tejido mamario benigno y maligno tiene capacidad de interconvertir hormonas, afectando esta propiedad a la concentración local de una sustancia determinada. Se ha descrito la transformación entre estradiol y estrona<sup>30</sup> y de estrógenos en otros esteroides conjugados,<sup>31</sup> formándose metabolitos muy activos como la 16 $\alpha$ -hidroxiestrone, que es capaz de unirse de forma covalente a la cromatina nuclear induciendo cambios irreversibles en las células.<sup>32</sup> También se ha descrito la capacidad del tejido mamario para transformar DHAS en metabolitos más activos como la testosterona y la DHT<sup>33</sup> o transformar los andrógenos en estrógenos.

Secreto et al<sup>26</sup> emite una hipótesis en la que afirma que el aumento de los niveles de andrógenos locales provoca una estimulación del epitelio lobular mamario, favoreciendo la metaplasia apocrina de estas células y la aparición de quistes apocrinos en los que se forma y se incrementa la conversión de precursores inactivos en andrógenos activos como son testosterona y dehidrotestosterona. Estos andrógenos se segregan al ductus terminal (secreción paracrina), donde por una parte se unirán a los receptores de andrógenos y además pueden sufrir conversión a estrógenos y/o aumentar la síntesis de factores de

crecimiento. Por cualquiera de estos mecanismos de actuación pueden provocar un cambio epitelial y aparecer hiperplasias atípicas. Esta actividad mitótica de los andrógenos *per se* o por transformación a estrógenos se ha comprobado incubando células MCF-7, positivas para los receptores de estrógenos, con estradiol, DHA, SDHA y 5-adrostando-3 $\beta$ -17 $\beta$ -diol (ADIOL) y apreciando la proliferación producida. Esto indica que los andrógenos adrenales favorecen la proliferación de células cancerosas con RE<sup>+</sup>.<sup>34</sup>

c) *Cambios en la actividad de algunas enzimas mamarias —aromatasas<sup>35</sup>, sulfatasas, esterases<sup>36</sup>—.* Se conoce la importancia del tejido adiposo en la mujer postmenopáusica para la formación de estrógenos mediante aromatización periférica de compuestos androgénicos. El tejido adiposo mamario tiene potencialmente la misma capacidad, afirmándose que la presencia de cáncer mamario está asociada con un aumento de la aromatización local de andrógenos por el tejido adiposo mamario.<sup>37</sup>

d) *Modificación del número de receptores esteroideos.*<sup>38</sup> Con respecto a los receptores hormonales, los trabajos emitidos son contradictorios, existiendo autores que encuentran niveles elevados de receptores esteroideos en la enfermedad fibroquística de la mama,<sup>38, 39</sup> fundamentalmente en células epiteliales,<sup>40</sup> mientras que otros refieren no encontrar niveles importantes de RE en los casos de MFQ.<sup>41</sup>

Por cualquiera de los mecanismos descritos (tabla IV) se puede producir un desequilibrio hormonal a nivel local, que *per se*, o mediante estimulación de diversos factores de crecimiento, induzca cambios mamarios.

### Factores de crecimiento

La secreción autocrina o paracrina de factores de crecimiento es fundamental en la regulación de la proliferación celular en tejidos normales y anormales, pudiendo servir de marcadores de referencia en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer.<sup>10</sup> Así, se ha confirmado el efecto proliferativo que ejerce el EGF en cultivos de células epiteliales mamarias humanas normales.<sup>42, 44</sup> Además se han encontrado receptores para EGF y IGF-1 en tejido mamario normal humano.<sup>44</sup>

La actividad de los factores de crecimiento está dirigida por el ambiente hormonal, confirmándose *in*

*vitro* que el estradiol mejora la producción de factores de crecimiento proliferativos y frena la secreción del factor antiproliferativo TGF- $\beta$ . Por otra parte si añadimos antiestrógenos aumenta la producción de este factor antiproliferativo.<sup>10</sup>

### Estudio del líquido quístico

La dificultad de medir los niveles hormonales locales ha hecho que se investigue el líquido quístico de la MFQ tras emitirse la hipótesis de que estudiando el líquido quístico podemos averiguar el ambiente local del tejido mamario, fundamentalmente de la unidad ductolobular terminal, ambiente que parece influir directamente en la aparición o no de lesiones proliferativas.

La composición del líquido quístico deriva de la actividad secretoria del epitelio de revestimiento<sup>45</sup> y de procesos activos o pasivos de filtración entre la sangre o los fluidos extraquísticos y el quiste debido a la permeabilidad de la pared quística.<sup>46</sup>

El análisis del líquido aspirado de pacientes con enfermedad macroquística de la mama demuestra que contiene una gran variedad de componentes (hormonas, proteínas, marcadores tumorales, etc.), muchos con concentraciones superiores a 100 veces los niveles séricos de la misma sustancia,<sup>47</sup> destacando la existencia de altas concentraciones de hormonas esteroideas en líquido quístico, principalmente en forma de conjugados (tabla V).

### Andrógenos

Un dato demostrado por Bradlow et al<sup>48</sup> y corroborado posteriormente por otros autores<sup>47, 49, 50</sup> es la existencia de niveles muy elevados de andrógenos sulfatados, fundamentalmente sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) con concentraciones que su-

TABLA V  
AMBIENTE HORMONAL INTRAQUISTICO

- 
- Hiperandrogenismo.
  - Hiperestronismo.
  - Aumento metabolismo esteroideo.
  - SHBG disminuida → aumento formas libres.
  - Aumento de factores de crecimiento.
-

peran en más de 100 veces los niveles plasmáticos y sin relación con los niveles de la misma sustancia en suero de las mismas pacientes.<sup>51</sup> Se ha comprobado que esta alta concentración intraquística de DHAS se correlaciona positivamente con el grado de metaplasia apocrina del quiste mamario y con los niveles en líquido quístico de  $K^+$ , estrona-sulfato, IgA-11S y urogastrona.

Existen serias dudas sobre el origen de los altos niveles de andrógenos conjugados. La idea más extendida es que son producto de la secreción activa por parte de las células apocrinas que tapizan los quistes.<sup>52, 53</sup> Esta teoría se refuerza por la relación positiva del DHAS con  $K^+$  —catión predominantemente intracelular— y Ig A 11S —marcador secretorio—, sustancias que se encuentran elevadas de forma predominante en quistes tapizados por epitelio apocrino.

Por otra parte, la relación positiva entre DHAS y estrona sulfatada (E1-S) hace pensar en la existencia intraquística de conversión de andrógenos conjugados a estrógenos.<sup>54</sup>

Otros andrógenos más activos como testosterona y dehidrotestosterona (DHT) también se encuentran elevados en líquido quístico, así la DHT está cuatro veces más elevada que en suero, principalmente y de manera significativa en los quistes con alta concentración de  $K^+$ .<sup>55, 56</sup> Estas altas concentraciones de andrógenos activos pueden formarse por conversión a partir de otros andrógenos inactivos, principalmente DHAS, abundante en este tipo de quiste.<sup>26</sup> Además se ha confirmado la existencia de actividad 5 $\alpha$ -reductasa y glucuronil transferasa en líquido quístico, lo que indica activación del paso de testosterona a DHT.<sup>57, 58</sup>

## Estrógenos

Las tasas de estradiol en líquido quístico son superiores en más de 40 veces a las referidas en plasma de las mismas pacientes, obteniendo los mayores niveles de estradiol en los quistes con relación  $K^+/Na^+ > 1$ .<sup>59, 60</sup> Existe además un aumento con respecto al suero de estrona libre y sulfatada<sup>48</sup> y estriol libre y sulfatado,<sup>61</sup> fundamentalmente en aquellos quistes con relación  $K^+/Na^+ > 3$ .<sup>62, 63</sup>

Con respecto a la estrona, existe correlación positiva entre las dos formas estudiadas y el DHAS.<sup>64</sup> No

existe, por otra parte, relación entre los niveles séricos y quísticos de estrona sulfatada, lo que habla a favor de un metabolismo activo a nivel local.<sup>51</sup>

Como vemos existe un hiperestronismo absoluto en el líquido quístico. Los estrógenos pueden formarse a partir de los altos niveles de andrógenos locales encontrados en líquido quístico.<sup>65</sup> Se encuentra además evidencia de actividad metabólica esteroidea al encontrar aumentada en líquido quístico la actividad 17-oxireductasa, que controla el paso de estrona a estradiol.<sup>66</sup> Otras evidencias de este metabolismo intraquístico se basan en las correlaciones positivas existentes entre andrógenos sulfatados y estrógenos sulfatados en líquido quístico.<sup>51</sup>

Esta actividad metabólica local adquiere gran importancia al describirse que la estrona-sulfato puede actuar como sustrato de la enzima 16- $\alpha$ -hidroxilasa, produciéndose estrógenos muy activos como la 16- $\alpha$ -hidroxiestrona, que se encuentra en altas concentraciones en algunos líquidos quísticos.<sup>67</sup> La 16- $\alpha$ -OH-estrona tiene la propiedad de unirse de forma covalente a la cromatina nuclear induciendo cambios irreversibles en las células.<sup>68</sup>

## Progestágenos

El progestágeno predominante en líquido quístico es la pregnenolona, con concentraciones que superan en 10 veces las plasmáticas, encontrando los niveles más elevados en los quistes con alto contenido en  $K^+$ .<sup>58</sup>

No se observan diferencias con los niveles séricos de 17-OH-pregnenolona y 17-OH-progesterona. Sobre la progesterona están descritos datos contradictorios, habiéndose encontrado en líquido quístico concentraciones iguales o ligeramente más altas que en plasma,<sup>48, 69</sup> mientras que otros autores encuentran tasas que superan en 47 veces los niveles séricos de las mismas pacientes.<sup>59</sup> Las tasas más altas de progesterona se encontrarían en los quistes ricos en  $K^+$ .<sup>58</sup>

## SHBG

Los niveles de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en líquido quístico nunca exceden de la décima parte de los niveles séricos,<sup>48, 69</sup> lo

que indica que la mayor parte de hormonas detectadas se encuentran en forma libre, dispuestas a interaccionar con sus receptores.

### Otras hormonas

Se ha descrito un aumento significativo en líquido quístico de triiodotironina libre (FT3) y tiroxina libre (FT4) con respecto a los niveles plasmáticos,<sup>70, 71</sup> sugiriéndose que las hormonas tiroideas pueden jugar un papel en el mantenimiento y desarrollo del quiste, sensibilizando anormalmente las células epiteliales mamarias a la estimulación de la prolactina y aumentando la susceptibilidad para la transformación displásica o neoplásica.<sup>72</sup>

Por otra parte, los niveles de PRL en líquido quístico son extremadamente variables. Se han descrito niveles menores que en plasma,<sup>70, 73</sup> frente a otros autores que obtienen niveles medios más altos que los niveles séricos de las mismas mujeres o de mujeres sanas.<sup>74</sup> Como hemos dicho anteriormente, los niveles totales de hormona son menos importantes que la actividad biológica que es capaz de desarrollar, habiéndose descrito un aumento de la actividad biológica de la PRL en el fluido quístico.<sup>15</sup>

### Factores de crecimiento

En líquido quístico existe un aumento apreciable de antígeno epidérmico de membrana (EMA), expresión bioquímica de la hiperplasia epitelial<sup>75</sup> y de EGF, no existiendo correlación entre ellos.<sup>76</sup>

El EGF juega un papel importante en el control del crecimiento del tejido mamario.<sup>77</sup> Esta influencia se confirma al medir la actividad mitogénica de 35 líquidos y encontrar que aquellos con mayor actividad mitogénica tenían también niveles más altos de EGF.<sup>78</sup>

Se aprecian niveles significativamente elevados de EGF en los quistes con niveles de K<sup>+</sup> elevados<sup>79, 80, 81</sup> y en aquellos con epitelio de revestimiento de tipo apocrino,<sup>83</sup> existiendo correlación positiva entre EGF y niveles de K<sup>+</sup> y DHAS.<sup>80, 84, 85</sup> Estos datos han sugerido que el EGF puede ser producido por el epitelio apocrino que tapiza los quistes con alto contenido en K<sup>+</sup>.

Se ha detectado la presencia de endothelin-1 en líquido quístico.<sup>86</sup> Esta sustancia es un péptido de 21

aminoácidos que tiene acción mitógena sobre ciertas células: fibroblastos, músculo vascular o astrogliá, por lo que no puede descartarse una posible acción mitógena sobre las células epiteliales de la mama. No se ha apreciado diferencias en los niveles de esta sustancia según el patrón electrolítico del líquido quístico.<sup>87</sup>

### CONCLUSIONES

- No existen evidencias claras de que sean alteraciones hormonales a nivel sérico las que originen la MFQ.
- En la producción de cambios tisulares influyen directamente los niveles tisulares de hormonas.
- En líquido quístico de MFQ existe un aumento de andrógenos y estrógenos en forma libre que *per se* o por estímulo de factores de crecimiento pueden provocar alteraciones en el tejido mamario.

### RESUMEN

La mastopatía fibroquística (MFQ) es un crecimiento disarmónico del tejido mamario. Se han descrito diversas alteraciones hormonales como causa de la enfermedad, aunque ninguna hipótesis ha sido confirmada en su totalidad. Esta circunstancia parece indicar que la causa última de la enfermedad fibroquística se encuentra en el propio tejido mamario que evoluciona hacia la proliferación al sufrir un trastorno local.

Dada la dificultad de medir la concentración de una sustancia en el tejido mamario, han surgido trabajos que determinan hormonas en el líquido contenido en los macroquistes de la MFQ, extrapolando el ambiente encontrado en este líquido al ambiente local del tejido mamario. Estos estudios demuestran la existencia de un hiperandrogenismo e hiperestronismo absoluto y relativo, con predominio de formas libres, circunstancia que potenciará la actividad hormonal sobre el tejido mamario.

### REFERENCIAS

1. Weil C. Introducción. Principales categorías diagnósticas de la enfermedad benigna de la mama. Mastopatía fibroquística. En: Sandoz SA, ed. Patología benigna de la mama y trastornos relacionados. Barcelona. Sandoz SAE, 1988; 1-17.

2. Calaf J. Control hormonal de la mama. En: Fresnadi-  
llo A, ed. *Patología mamaria benigna*. Barcelona.  
Sandoz, 1989; 13-18.
3. Sitruk-Ware R, Clarif F, Sterkers N, Ulman A, Mau-  
vais-Jarvis P. Prolactin secretion in benign breast dis-  
eases. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 192-120.
4. Golinger RC, Krebs J, Fisher ER, Danowski TS. Hor-  
mones and the pathophysiology of fibrocystic masto-  
pathy. Elevated luteinizing hormone levels. *Surgery*  
1978; 84: 212-215.
5. Kumar S, Mansel RE, Hughes LE, Woodhead JS, Ed-  
wards CA et al. Prolactin response to thyrotropin-  
releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibi-  
tion in benign breast disease. *Cancer* 1984; 53: 1311-  
1315.
6. Botija J, De la Cal et al. Estado hormonal en las mas-  
topatías fibroquísticas. *Toko-Gin Práct* 1986; 45 (1):  
39-44.
7. London RS, Sundaram GS, Schultz M, Nair PP,  
Goldstein PJ. Endocrine parameters and  $\alpha$ -tocopherol  
therapy of patients with mammary dysplasia. *Cancer*  
*Res* 1981; 41: 3811-3813.
8. Reed MJ, Cheng RW, Noel CT, Dudley HAF, James  
VHT. Plasma levels of estrone, estrone sulfate and es-  
tradiol and the percentage of unbound estradiol in post-  
menopausal women with and without breast disease.  
*Cancer Res* 1983; 43: 3940-3943.
9. Lippman ME, Bolan G, Huff K. The effects of estro-  
gens and antiestrogens on hormone-responsive hu-  
man breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer*  
*Res* 1976; 36: 4595-4601.
10. Lippman ME, Dickson RB et al. Autocrine and paracri-  
ne growth regulation of human breast cancer. *Breast*  
*Cancer Res Treat* 1986; 7: 59-70.
11. Houdebine LM. Rôle des hormones dans l'embryogé-  
nese et le développement du sein. En: Scali P, Villet R,  
eds. *Hormones et sein*. Paris. Masson, 1990; 38-47.
12. Gompel A, Malet C et al. Hormonodépendance des ce-  
lules mammaires humaines normales. En: Scali P, Vi-  
llet R, eds. *Hormones et sein*. Paris. Masson, 1990;  
38-47.
13. Peters F, Schuth W, Scheurich B, Breckwoldt M. Se-  
rum prolactin levels in patients with fibrocystic breast  
disease. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 381-385.
14. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysio-  
logy, pathomorphology, clinical picture, and manage-  
ment. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 161-179.
15. Rose DP, Berke B, Cohen LA, Lahti H. A comparison  
of serum and breast duct fluid-immunoassayable pro-  
lactin and growth hormone with bioassayable lactoge-  
nic hormones in healthy women and patients with cystic  
breast disease. *Cancer* 1987; 60: 2761-2765.
16. Sánchez-Garrido F, Charro A, Sánchez del Cura G,  
Bordici E. Prolactina (fracciones moleculares) en la  
mastopatía fibroquística y el carcinoma de mama. *Acta*  
*Ginecol* 1985; XLII: 293-299.
17. Iturburu IM, Basáñez A et al. Niveles plasmáticos de  
prolactina en mujeres afectas de displasia y tumores  
mamares (fibroadenoma y carcinoma de mama). *Rev*  
*Quir Esp* 1988; 15 (1): 27-31.
19. Peillon F, Vincens M, Cesselin F, Doumith R, Mowszo-  
wicz I. Exaggerated prolactin response of thyrotropin  
releasing hormone in women with anovulatory cycles:  
Possible role of endogenous estrogens and effect of  
bromocriptine. *Fertil Steril* 1982; 37: 530-535.
20. Watt-Boolsen S, Eskildsen PC, Blaehr H. Release of  
prolactin, thyrotropin, and growth hormone in women  
with cyclical mastalgia and fibrocystic disease of the  
breast. *Cancer* 1985; 56: 500-502.
21. Adery M. Prolactine et sein. En: Scali P, Villet R, eds.  
*Hormones et sein*. Paris. Masson, 1990; 26-30.
22. Dogliotti L, Orlandi F, Angeli A. The endocrine basis of  
benign breast disorders. *World J Surg* 1989; 13: 674-  
679.
23. Grattarola R. Anovulation and increased androgenic  
activity as breast cancer risk in women with fibrocystic  
disease of the breast. *Cancer Res* 1978; 38: 3051-  
3054.
24. Carlström K, Döberl A et al. Elevated peripheral levels  
of androgens and of some steroid sensitive plasma  
proteins in patients with severe fibrocystic breast dis-  
ease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 123 (suppl):  
157-158.
25. Peters F, Pickardt R, Breckwoldt M. Thyroid hormones  
in benign breast disease. *Cancer* 1985; 56: 1082-  
1085.
26. Secreto G, Recchione C et al. Cations and active an-  
drogens in breast cyst fluid. *Ann N Y Acad Sci* 1990;  
586: 88-92.
27. Moore JW, Clark GMG et al. Serum concentrations of  
total and non-protein-bound estradiol in patients with  
breast cancer and in normal controls. *Int J Cancer*  
1982; 17-21.
28. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of  
breast cancer. *Lancet* 1986; 1: 83-86.
29. Lloyd RV. Studies on the progesterone receptor con-  
tent and steroid metabolism in normal and pathologi-  
cal human breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab*  
1979; 48: 585-593.
30. Bonney RC, Redd MJ, Davidson K, Beranek PA, James  
VHT. The relationship between 17 $\beta$  hydroxysteroid  
dehydrogenase activity and oestrogen concentra-  
tion in human breast tumours and normal breast tis-  
sue. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 727-739.
31. Hawkins RA, Thomson ML, Killen E. Oestrogen sul-  
phate, adipose tissue and breast cancer. *Breast Can-  
cer Res Treat* 1985; 6: 75-87.
32. Osborne MP, Karmali RA et al. Omega-3 fatty acid: Mo-  
dulation of estrogen metabolism and potential breast  
cancer prevention. *Cancer Invest* 1988; 6: 629-631.
33. Miller WR, McDonald D, Forrest APM, Shivas AA. Me-  
tabolism of testosterone by human breast tumours.  
*Lancet* 1973; ii: 912-913.
34. Najid A, Habrioux G. Biological effects of adrenal an-  
drogens on MCF-7 and BT-20 human breast cancer  
cells. *Oncology* 1990; 47: 269-274.
35. Jacquemier MJ, Martin PM. Aspects immunohistochi-  
miques de la réceptivité hormonale du tissu mammaire  
normal au cours de différents états normaux et pa-  
thologique. En: Scali P, Villet R, eds. *Hormones et*  
*sein*. Paris. Masson, 1990; 32-37.
36. Banerjee S, Katz J, Levitz M, Finlay TH. Purification  
and properties of an esterase from human breast cyst  
fluid. *Cancer Res* 1991; 51: 1092-1098.
37. O'Neill JS, Miller WR. Aromatase activity in breast adi-  
pose tissue from women with benign and malignant  
breast diseases. *Br J Cancer* 1987; 56: 601-604.
38. Monson J, Destable MD et al. Fibrocystic disease  
of the breast in premenopausal women: Histohormo-  
nal correlation and response to luteinizing hormone  
releasing hormone analog treatment. *Am J Obstet Gy-  
necol* 1991; 164: 1181-1189.
39. Kouyoumdjian JC, Feuilhade F, Pinaudeau J, Rymer  
JC. Etude des récepteurs des hormones stéroïdes

- dans la galande mammaire normale et dans les mastopathies bénignes. *Bull Cancer* 1986; 73: 120-123.
40. Tóth J, DeSombre ER, Greene GL. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign breast diseases. *Zentralbl Pathol* 1991; 137 (3): 227-232.
  41. Nardelli GB, Lamaina V, Siliotti F. Steroid receptors in benign breast disease, gross cystic disease and fibroadenoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1987; 14: 10-15.
  42. Taylor-Papadimitriou J, Shearer M, Stoker MGP. Growth requirements of human mammary epithelial cells in culture. *Int J Cancer* 1977; 20: 903-908.
  43. Salle V, Raux H, Souttou B, Israel L, Crepin M. Primary cultures of human benign mastopathies and mammary carcinomas; growth factor requirements. *Anticancer Res* 1991; 11: 895-900.
  44. Pekonen F, Partanen S, Mäkinen T, Rutanen EM. Receptors for epidermal growth factor and insulin-like growth factor I and their relation to steroid receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 1343-1347.
  45. Dogliotti L, Orlandi F et al. Biochemistry of breast cyst fluid. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 17-28.
  46. Molina R, Filella X et al. Biochemistry of cyst fluid in fibrocystic disease of the breast. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 29-42.
  47. Dixon JM, Scott WN, Miller WR. An analysis of the content and morphology of human breast microcysts. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11: 151-154.
  48. Bradlow HL, Rosenfeld RA et al. Steroid hormone accumulation in human breast cyst fluid. *Cancer Res* 1981; 41: 105-107.
  49. Miller WR, Dixon JM, Scott WN, Forrest APM. Classification of human breast cyst according to electrolyte and androgen conjugate composition. *Clin Oncol* 1983; 9: 227-232.
  50. Bocuzzi G, Brignardello E, Massobrio M, Bonino L. Breast duct fluid dehydroepiandrosterone sulphate in fibrocystic disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1099-1102.
  51. Scott WN, Hawkins RA, Killen E, Miller WR. Levels of androgen conjugates and oestrone sulphate in patients with breast cysts. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 399-402.
  52. Wales NAM, Ebling FJ. The control of the apocrine gland of the rabbit by steroid hormones. *Endocrinol* 1971; 51: 763-770.
  53. Labows JN, Preti G, Hoelzle E, Leyden J, Kligman A. Steroid analysis of human apocrine secretion. *Steroid* 1979; 34: 249-258.
  54. Miller WR, Scott WN, Kelly RW, Hawkins RA. Steroid hormones in breast cyst fluids. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 60-69.
  55. Bélanger A, Caron S et al. Levels of eighteen non-conjugated and conjugated steroids in human breast cyst fluid: Relationships with cyst type. *Eur J Cancer* 1990; 26: 277-281.
  56. Secreto G, Recchioni C et al. Accumulation of active androgens in breast cyst fluids. *Eur J Cancer* 1991; 27: 44-47.
  57. Bélanger A, Brochu M, Cliche J. Levels of plasma steroid glucuronide in intact and castrated patients with prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 812-816.
  58. Bélanger A, Labrie F, Angeli A. Unconjugated and glucuronide steroid levels in human breast cyst fluid. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 93-100.
  59. Schurz B, Schon HJ et al. Breast cyst fluid concentrations of beta-endorphin, steroids and gonadotrophins in premenopausal women with gross cystic disease. *Maturitas* 1991; 13: 123-128.
  60. Számel I, Svastics E, Tóth J. Hormonal characterization of human breast cyst fluid. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 101-106.
  61. Raju U, Ganguly M, Levitz M. Estriol conjugates in human breast cyst fluid and in serum of premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 421-434.
  62. Raju U, Banerjee S et al. Correlation of concentrations of estriol-3-sulfate with those of potassium and sodium in human breast cyst fluid. *Steroids* 1985; 45: 341-346.
  63. Vizoso F, Fueyo A, Allende MT, Ruibal A. Niveles de estriol en el líquido quístico de mujeres afectas de enfermedad quística mamaria (carta). *Rev Clin Españ* 1990; 186 (4): 190.
  64. Castagnetta L, Granata OM et al. Steroid patterns of benign breast disease. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 121-136.
  65. Raju U, Levitz M et al. Quantification of the sulfates of 16 alpha-hydroxy androgens that are possible precursors of estriol-3-sulfate in human breast cyst fluid. *Steroids* 1987; 50: 559-574.
  66. Lai LC, James VH. *In vitro* metabolism of testosterone by breast microcysts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 613-615.
  67. Orlandi F, Caraci P et al. Estrone-3-sulfate in human breast cyst fluid. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 79-82.
  68. Thijssen JHH, Blankenstein MA. Uptake and metabolism of estradiol by normal and abnormal breast tissues. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 586: 253-258.
  69. Angeli A, Dogliotti L, Orlandi F, Beccati D. Mammary cysts: Pathophysiology and biochemistry. *Nucl Med Biol* 1987; 14: 397-406.
  70. Angeli A, Dogliotti L et al. Thyroid hormone levels in human breast cyst fluid. *Acta Endocrinol* 1984; 107: 230-236.
  71. Cupceancu B, Pop A, Purice M, Mogos I. Serum and intracystic levels of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) in women with breast macrocysts. *Endocrinologie* 1987; 25: 209-215.
  72. Bhattacharya A, Vonderhaar BK. Thyroid hormone regulation of prolactin binding to mouse mammary glands. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 88: 1405-1409.
  73. Abney TO, Teran AZ, Mahesh VB, Mulins WB, Greenblatt RB. Fibrocystic breast disease: The significance of beta-human chorionic gonadotropin and other polypeptides in breast cyst fluid. *Fertil Steril* 1988; 49: 638-643.
  74. Rose DP, Lahti H, Laakso K, Kettunen K, Wynder EL. Serum and breast duct fluid prolactin and estrogen levels in healthy Finnish and American women and patients with fibrocystic disease. *Cancer* 1986; 57: 1550-1554.
  75. Bussolati G, Papotti M, Gugliotta P. History and histochemistry of cystic breast disease. En: Angeli A, Bradlow HL, Dogliotti L, eds. *Endocrinology of cystic breast disease*. New York. Raven Press, 1983; 7-18.
  76. Collette J, Hendrick JC, Jaspar JM, Franchimont P. Presence of  $\alpha$ -lactalbumin, epidermal growth factor, epithelial membrane antigen and gross cystic disease fluid protein (15.000 daltons) in breast cyst fluid. *Cancer Res* 1986; 46: 3728-3733.
  77. Taketani Y, Oka T. Epidermal growth factor stimulates cell proliferation and inhibits functional differentiation of mouse mammary epithelial cells in culture. *Endocrinology* 1983; 113: 871-877.



78. Tapper D, Gajdusek C, More R, Ness J. Identification of a unique biological tumor marker in human breast cyst fluid and breast cancer tissue. *Am J Surg* 1990; 159: 473-478.
79. Smith K, Miller WR et al. Quantification of epidermal growth factor in human breast cyst fluids: Correlation with dehydroepiandrosterone-sulphate and electrolyte concentrations. *Int J Cancer* 1989; 44: 229-232.
80. Boccardo F, Torrisi R et al. EGF in breast cyst fluid: Relationships with intracystic androgens, estradiol and progesterone. *Int J Cancer* 1991; 347: 523-526.
81. Lai LC, Dunkley SA et al. Epidermal growth factor and oestradiol in human breast cyst fluid. *Eur J Cancer* 1990; 26: 481-484.
82. Lai LC, Ghatei MA et al. Mitogenic peptides in breast cyst fluid: Relationship with intracystic electrolyte ratios. *Int J Cancer* 1990; 46: 1014-1016.
83. Battaglia F, Rossi S et al. Epidermal growth factor levels in human breast cyst fluid. *Anticancer Res* 1989; 9: 1661-1663.
84. Boccardo F, Valenti G et al. Epidermal growth factor in breast cyst fluid: Relationship with intracystic cation and androgen conjugate content. *Cancer Res* 1988; 48: 5860-5863.
85. Lai LC, Ghilchik MW, Shaikh NA, Reed MJ, James VH. Relationship between epidermal growth factor and dehydroepiandrosterone and its sulphate in breast cyst fluid. *Br J Cancer* 1989; 60: 320-323.
86. Takahashi K, Lai LC, Ghatei MA, James VHT, Bloom SR. Endothelin-like immunoreactivity in human breast cyst fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1681-1683.
87. Lai L, Dunkley SA, Reed MJ, Ghilchik MW, James VH. Oestradiol and epidermal growth factor in breast cyst fluid. *Anticancer Res* 1989; 9: 1853-1856.