

Mastopatia fibroquística

A. Fortuny

Cap del Servei d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital Clínic de Barcelona i Professor Titular de la Universitat Central.

Introducció

La malaltia fibroquística de la mamella o mastopatia fibroquística és un terme vague que pretén definir clínicament una síndrome constituïda per una nodularitat mamària palpable poc delimitada, d'extensió diversa, freqüentment bilateral i acompanyada de mastàlgia, particularment evident en el període pre-menstrual. En aquest context es tracta, per tant, d'un diagnòstic clínic, i és la malaltia benigna més freqüent de la mamella. Sovint, es presenta com un problema difícil de resoldre definitivament, amb tendència a la cronicitat, i que amb més o menys severitat es presenta en el 50 % de dones en edat reproductiva. Cal tenir en compte que la nodularitat palpable pot atribuir-se, en diversa mesura, a un procés fisiològic condicionat hormonalment.

Si es considera com una malaltia o com un canvi fisiològic és un debat que solament es pot resoldre en cada cas individual, mitjançant l'aplicació de determinades exploracions auxiliars, i el diagnòstic de benignitat, amb absoluta certesa, depèn de l'estudi histològic.

El concepte histològic

L'estudi histològic de les malalties benignes de la mamella demostra que la mastopatia fibroquística és també la més freqüent com es veu a la taula I.

És ben reconegut, però, que el concepte histològic no està ben delimitat, incloent la presència de macroquists, microquists, adenosi, fibrosi, canvis apocrins o hiperplàsia de l'epiteli ductal.

Si s'exclouen els quists macroscòpics, les altres modificacions no sempre donen una traducció clínica en forma de lesió palpable, la qual cosa justifica que la presència de lesions o canvis histològics compatibles amb la mastopatia fibroquística són presents en el 58 % de dones autopsiades a totes edats¹, i en el 89 % de dones autopsiades de més de 70 anys, de les quals més del 60 % presenten hiperplàsia epitelial².

Això fa pensar que les diferències microscòpiques entre les mamelles normals i les que es diagnostiquen clínicament de mastopatia fibroquística són més de tipus quantitatiu que qualitatiu. Si això és així, es fa encara més difícil establir el límit d'on comença la malaltia i on acaba el canvi fisiològic.

En tot cas, l'aspecte més important és saber si el diagnòstic clínic i/o histològic de mastopatia fibroquística comporten un risc més alt de coexistència o desenvolupament de càncer de mamella (taula II).

Mastopatia fibroquística i càncer de mamella

La revisió de dades de necròpsia i peces de mastectomia dona llum sobre la coexistència de malaltia fibroquística i càncer. La taula III posa en evidència que la mastopatia (MFQ) i la hiperplàsia epitelial no són més freqüents en les mamelles canceroses que en les no canceroses³. Però l'atípia epitelial sí que sembla més freqüent, la qual cosa posa les coses en el punt de partença per conèixer quina és la causa del pas de la hiperplàsia a l'atípia epitelial. Malauradament, els estudis retrospectius no poden donar la resposta, i els estudis prospectius han estat molt confusos per les

TAULA I
Freqüència de malalties benignes de la mamella en l'estudi histològic*

Mastopatia fibroquística	54 %
Fibroadenoma	30 %
Papil·loma intraductal	9 %
Ectàsia ductal	7 %

*Pilnik S, Leis HP, 1978.

TAULA II
Factors de risc en el càncer de mamella*

Factor	Risc relatiu
<i>Familiar de primer grau</i>	1,2-3,0
Pre-menopausa	3,1
Pre-menopausa i bilateral	8,5-9,0
Postmenopausa	1,5
Postmenopausa i bilateral	4,0-5,4
<i>Història menstrual</i>	
Menarquia abans de 12 anys	1,3
Menopausa després de 55 anys	1,5-2,0
<i>Gestacions</i>	
Primera després dels 35 anys	2,0-3,0
Nul·lípara	3,0
<i>Altres neoplàsies</i>	
Càncer contralateral	5,0
Càncer de glàndula salival	4,0
Càncer de l'endometri	2,0
<i>Malalties benignes de la mamella</i>	
Hiperplàsia lobular atípica	4,0
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	7,2

*Love et al, 1982.

El risc en cas de tenir un familiar de primer grau és diferent segons que s'hagi presentat en la pre o post-menopausa o hagi estat o no bilateral. La xifra representa el risc relatiu prenent com 1 el risc de càncer en la població general.

TAULA III
Coexistència de lesions canceroses i mastopatia fibroquística*

Mostra	N.º	MFQ	Hiperplàsia	Atípia
Mamelles no canceroses	795	58 %	32 %	10 %
Mamelles amb càncer	3.276	26 %	23 %	19 %

*Love et al, 1982. Sidney Faber Cancer Institute. Harvard University, EE.UU.

Correspondència: Dr. A. Fortuny.
Urgell, 264-266, entresol-1. 08036 Barcelona.

Ann Med (Barc) 1988; 74:122-125.

moltes variables d'anàlisi i diferents tipus de controls. El fet que els casos seguits després d'una biòpsia demostrant mastopatia fibroquística han tingut un risc relatiu duplicat de desenvolupar càncer de mamella pot ésser degut perquè les dones biopsiades representen un grup seleccionat o que el seguiment ha donat un índex més elevat de detecció.

Per altra banda, el diagnòstic histològic de benignitat està sotmès a limitacions ja que és possible que una lesió de carcinoma lobular *in situ* pugui passar inapercebuda o que, tot i estant present, no fos inclosa en el teixit extirpat.

En qualsevol cas, el risc de càncer en la mastopatia quística està més relacionat amb la presència d'hiperplàsia epitelial atípica que amb els canvis quístics *per se*, cosa que dóna valor als estudis citològics realitzats en l'aspirat amb agulla. La citologia permet un mètode poc agressiu de valorar l'atípica epitelial i té valor quan és positiva. És, però, sovint difícil l'estudi citològic de mastopaties donada la freqüència amb què apareix de forma bilateral i difusa.

Condicionaments hormonals de la mastopatia fibroquística

L'àmplia dependència hormonal de la mamella en condicions fisiològiques que ha fet, des de fa temps, sospitar una possible relació entre les diverses hormones per les quals els teixits de la mamella tenen receptors i el desenvolupament de lesions tant benignes com malignes.

D'entre les influències més evidents cal destacar la dels estrògens i de la prolactina. L'estradiol estimula la proliferació epitelial ductal produint un cert grau d'hiperplàsia que s'estén, en un cicle ovulatori normal, a la fase secretora o lútea del cicle menstrual. Amb el progrés de l'efecte de la progesterona, els ductes mamaris es dilaten i les cèl·lules alveolars experimenten la transformació secretora amb distribució monoestratificada. Experimentalment s'ha demostrat igualment que en la mamella humana l'estradiol produeix proliferació epitelial i del mesènquima, mentre la progesterona contrareasta l'efecte estrogènic i disminueix la multiplicació cel·lular.

Encara que els estudis hormonals en dones amb mastopatia fibroquística no demostren un patró específic, l'efecte dominant, absolut o relatiu, dels estrògens s'ha considerat com un dels factors implicats en el desenvolupament de la mastopatia.

El concepte de dominància estrogènica relativa no necessàriament significa que es tracti de cicles anovuladors, és a dir monofàsics, en els quals no es produeixen quantitats significatives de progesterona.

Així, l'estudi dels cicles en dones amb mastopatia fibroquística demostra que, mentre el cicle ovulatori és present en el 20 % de dones, s'hi troben altres alteracions en el 80 % (fases lútes curtes en el 20 %, insuficiència lútea en el 14 %, hiperprolactinèmia en el 12 %, hiperprolactinèmia lútea en el 13 %, malaltia poliquística de l'ovari en l'11 % i cicle anovulador en el 9 %) (taula IV). La participació de la prolactina és igualment complexa d'estudiar ja que la secreció d'aquesta hormona és episòdica i té un ritme circadià, per la qual cosa les determinacions aïllades tenen un valor limitat. La taula V presenta algunes de les anomalies crono-

TAULA IV
Estudi del cicle en dones amb el diagnòstic de mastopatia quística*

Cicle ovulatori	20 %
Fase lútea curta	20 %
Insuficiència lútea	14 %
Hiperprolactinèmia	12 %
Hiperprolactinèmia lútea	13 %
Poliquistosi ovàrica	11 %
Cicle anovulador	9 %

* Angeli A. Proc XI World Congress of Obstetrics-Gynecology. Berlin 1985.

TAULA V
Anomalies cronobiològiques de la prolactina en dones amb mastopatia fibroquística*

Pic nocturn més elevat
Amplitud del ritme més gran
Valor mitjà de 24 hores més elevat
Valors matinals més elevats en fase lútea
Amplitud circannual més baixa

* Dades d'Angeli. Proc XI Congress of Gynecology and Obstetrics. Berlin, 1985.

biològiques de la prolactina en malalties de mastopatia fibroquística.

En qualsevol cas, el coneixement més precís dels condicionaments hormonals, permissius o inductors dels canvis histològics de la mastopatia fibroquística, permetrien una terapèutica mèdica més racional.

El diagnòstic de la mastopatia fibroquística

El terme de mastopatia fibroquística és utilitzat clínicament tal i com s'ha descrit en la introducció. El diagnòstic clínic cal que sigui establert durant els dies que segueixen a la menstruació atès que en els dies que van des de poc abans de l'ovulació fins la menstruació, hi ha canvis fisiològics que desapareixen totalment després. És per tant necessari considerar-la com una alteració clínic palpable que persisteix.

La palpació es fa possible per la presència de quists que són de més de 2 mm de diàmetre en el 20 % de casos. És probable que l'obstrucció lobular per creixement del teixit connectiu que envolta els ductes (fibrosi), sigui per estimulació dels estrògens o per inflamació secundària, sigui quina sigui la seva causa.

Entre d'altres malalties benignes de la mamella cal considerar el fibroadenoma, de dimensions variables, però de límits ben definits fàcilment palpables. L'ectàsia ductal i la papil·lomatosi ductal són lesions que es desenvolupen prop del mugró, més freqüentment en edat perimenopàusica i associades a secreció grogosa en el primer cas i rosada o sangonosa en el segon. Finalment, l'adenosi esclerosant aïllada és una proliferació de l'epiteli columnar lobular, de les cèl·lules mioepitelials i del teixit connectiu que, sovint, no és clínicament palpable sinó una troballa mamogràfica o histològica associada o no a zona de mastopatia.

Valor de la mamografia

La mamografia té un paper important tant en la detecció de lesions no palpables com en la valoració de les lesions palpables. En el segon cas, i més concretament en la valoració de la mastopatia quística, la mamografia no solament dóna suport al diagnòstic clínic sinó que és capaç de posar en evidència zones sospitoses de malignitat en el si d'una mastopatia més o menys difusa

TAULA VI
Indicacions de la mamografia*

1. Estudi diagnòstic: en qualsevol tumoració
2. Estudi de detecció*:
Una mamografia de base entre els 35 i 40 anys
Examen bianual entre 40 i 49 anys
Examen anual a partir dels 50 anys
3. Dones amb parents de primer grau afectades per càncer de mamella (freqüència no determinada)

* Pauta recomenada per American Cancer Society, 1983.

que no és possible delimitar amb la palpació. A més a més, permet la localització de les imatges sospitoses facilitant el següent pas diagnòstic, que és la punció per estudi citològic o, en un altre cas, la biòpsia. D'altra banda, la mamografia associada a l'aspiració de macroquists (pneumoquistografia) permet obtenir informació no solament de l'estudi citològic del líquid aspirat, sinó també de les característiques de la cavitat quística.

Malauradament, la mamografia no és un procediment totalment exempt d'efectes indesitjables degut a la radiació ionitzant i l'ús rutinari no és indicat a pesar que les tècniques utilitzades actualment donen imatges bones amb dosis entre 0,2 i 0,6 rad. La taula VI dona una llista orientativa de les indicacions actuals de la mamografia.

Estudi citològic per aspiració

L'estudi citològic en aspirats de lesions mamàries és, sens dubte, útil en els casos en què es pot practicar una aspiració dirigida a un quist o a una zona de condensació dominant. En el cas de la mastopatia, encara que els macrosquists són fàcilment aspirables, és freqüent que predominin els microquists i el valor de la citologia queda molt limitat per la impossibilitat d'obtenir una mostra representativa. La citologia de les zones clínicament o mamogràficament sospitoses té valor en el cas de ser la citologia positiva i en cap cas és un substitut de l'estudi histològic, indefugible abans d'establir qualsevol terapèutica. Si la citologia és negativa davant una zona clínicament o mamogràficament sospitosa, és ineludible procedir igualment a l'estudi histològic.

L'ecografia

En els darrers anys la millora tècnica dels equips d'ultrasó han permès una progressiva millora en la definició de canvis de densitat. La seva aplicació com alternativa a la mamografia no és encara possible però, donada la seva innocuïtat, pot aportar dades complementàries, sobretot en zones quístiques i perfils de contingut.

Els estudis realitzats per tal de determinar l'índex de detecció de l'ecografia en comparació amb la mamografia demostren, sens dubte, la superioritat de la mamografia en la detecció de càncers, particularment les formes incipients, i això és important perquè, a part del problema clínic de la mastopatia, el que més preocupa és la dificultat de palpar lesions malignes que puguin coexistir.

En resum, es pot dir que el diagnòstic de la mastopatia quística es pot fer amb l'estudi clínic i mamogràfic i que la citologia per aspiració és vàlida per a la detecció d'atípia epitelial, encara que la seva negativitat no descarta que hi pugui ésser present. En cas que qualse-

vol del tres mètodes indiqui una sospita d'hiperplàsia epitelial atípica o neoplàsia, s'ha de realitzar l'estudi histològic.

Opcions terapèutiques

Com sovint passa en medicina clínica, el metge ha de prendre decisions terapèutiques basades en informació incompleta, i el cas de la mastopatia fibroquística és una d'elles.

Els objectius bàsics del tractament són: 1) Alleujar o suprimir la mastàlgia. 2) Corregir l'anormalitat hística. 3) Disminuir la proliferació epitelial.

Mentre d'altres malalties benignes de la mamella tenen tractaments quirúrgics relativament senzills i poc agressius, com és el cas dels fibroadenomes, de l'èctasi ductal o dels papil·lomes intraductals, això no és possible en el cas de la mastopatia fibroquística.

El tractament quirúrgic de la mastopatia quística no té, en principi, cap justificació si no és que en el si d'una zona de mastopatia es detecti una atípia epitelial, a més a més de la hiperplàsia que és comuna en la mastopatia. Altrament, i de manera excepcional, en casos de mastopatia difusa bilateral que no respon al tractament mèdic, es pot considerar la mastectomia subcutània seguida d'implantació d'una pròtesi.

El coneixement més ampli, encara que incomplet, dels condicionants hormonals esmentats abans i el fet de disposar d'agents farmacològics amb capacitat de modificar alguns dels desequilibris potencialment implicats, ha permès de comptar amb distintes opcions amb resultats més o menys satisfactoris.

1. Dopaminèrgics

Les alteracions del control d'inhibició tònica dopaminèrgica en la secreció de prolactina, sovint produeixen hiperprolactinèmia i, aquesta, pot donar lloc a cicles anovuladors, insuficiència lútea i domini estrogènic relatiu. D'altra banda, la resposta a l'estimulació amb TRH (factor estimulator en l'alliberament de prolactina) en dones amb mastopatia quística, s'ha trobat alterada en relació amb dones control sense mastopatia.

Això ha portat a la utilització de substàncies dopaminèrgiques com la bromocriptina quan es pugui documentar l'existència de trastorns, l'amplitud del pic nocturn de prolactina, valors al matí més alts del normal durant la fase lútea o una resposta a l'estimulació amb TRH anormal durant la fase fol·licular.

Els resultats d'aquest tractament semblen encoratjadors quant a la simptomatologia, ja que s'obtenen respostes completes o parcials en el dolor i la tensió mamàries en el 85 % de casos i en la nodularitat en el 67 %. Cal tenir en compte que aquests resultats es basen en estudis clínics controlats administrant entre 5 i 7,5 mil·ligrams al dia durant tres mesos i que la bromocriptina no està desproveïda d'efectes secundaris com mareig, vòmit o hipotensió ortostàtica que poden obligar a la interrupció del tractament⁴. Altres estudis han obtingut resultats ben satisfactoris amb dosis inferiors d'1,25 mg tres vegades al dia¹⁵.

2. Gestàgens

Les bases terapèutiques per a la utilització de gestàgens en el tractament de la mastopatia quística són, bàsicament, contrarestar l'efecte dominant dels estrò-

gens o la insuficiència lútea (progesterònica), sigui quina sigui la causa desencadenant. Si la funció lútea és inadequada és raonable pensar que el tractament amb gestàgens pot modificar el desequilibri envers el parènquima mamari. L'administració de gestàgens durant la fase lútea del cicle resulta en una millora de la mastopatia en el 80 % segons alguns estudis⁶. L'administració és per via oral tant de la noretisterona com de la medroxiprogesterona, ambdues assequibles en el nostre àmbit. Dosis de 10 mg per dia durant 10 dies són adequades per obtenir canvis secretoris adequats a l'endometri i, probablement, també contrarestar l'efecte estrogènic en el parènquima de la mamella. Si es pretén contrarestar el pic estrogènic pre-ovulatori, l'administració s'ha de començar abans, prolongant el tractament dos o tres dies més.

L'aplicació transcutània d'un gel de progesterona a l'1 % en forma continuada durant alguns mesos també ha donat resultats satisfactoris.

La duració del tractament amb gestàgens orals exigeix, almenys, 3 mesos per a la millora clínica de la mastàlgia i 6 mesos per observar millora en la nodularitat dels canvis fibroquístics. En els casos més greus de mastopatia, el tractament de medroxiprogesterona o noretisterona pot iniciar-se el dia cinquè del cicle, encara que sovint es presenta alguna petita pèrdua hemàtica. Cada tanda de tractament pot durar entre 9 i 12 mesos, intercalant 3 mesos de descans i repetint el tractament segons demani cada cas individual.

3. Danatrol

El danatrol és un derivat androgènic, el mateix que la noretisterona (17-alfa-noretisterona), actiu per via oral, amb acció androgènica feble. L'efecte supressor gonadotròfic a nivell de la hipòfisi crea un estat d'hipogonadisme hipogonadotròfic utilitzat en el tractament de l'endometriosi. L'aplicació en el tractament de la mastopatia per Nezhat et al⁷ utilitzant dosis inferiors a les que s'apliquen en el tractament de l'endometriosi donen resultats encoratjadors en l'eliminació de la nodularitat en el 50-75 % de casos, després de 6 mesos de tractament amb dosi de 200-400 mg diaris durant 6 mesos. En el 50 % de casos tractats amb 200 mg per dia es presenta amenorrea, i això ocorre en tots els casos tractats amb 400 o més mg/dia.

Els inconvenients del tractament, a part el cost econòmic, són els efectes androgènics lleus o discrets, encara que molt variables, en forma de pell oliosa, canvis de veu, sufocacions i conseqüències de l'estat hipoestrogènic que depenen de la duració del tractament.

Conclusió

El diagnòstic clínic de la mastopatia quística és el primer pas en el procés de valoració i seguiment d'aquesta alteració freqüent, crònica i progressiva en la seva evolució espontània. L'objectiu diagnòstic més important és descartar l'existència d'una proliferació epitelial atípica o la coexistència d'un càncer.

Els procediments diagnòstics a seguir són: l'estudi mamogràfic, la punció aspiradora per estudi citològic i, en els casos en què existeixi sospita mamogràfica o citològica de proliferació epitelial atípica, estudi biòpsic que es pot evitar en més del 80 % de casos de mastopatia si es valora adequadament l'exploració clínica, mamogràfica i citològica.

El tractament, un cop fet el diagnòstic, és essencialment mèdic, encara que cap d'ells no es pot considerar totalment satisfactori i els resultats individuals són variables i difícils d'avaluar de manera totalment objectiva.

La mastectomia subcutània no ha de ser considerada més que en algun cas realment excepcional d'afectació bilateral difusa, sense resposta al tractament i simptomatologia severa.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis HH, Simons M, Davis JB. Cystic disease of the breast. Relationship to carcinoma. *Cancer* 1964; 17:957.
2. Kramer WM, Rush BF. Mammary duct proliferation in the elderly. A histologic study. *Cancer* 1973; 31:130.
3. Love SM, Gelman RS, Silen W. Fibrocystic disease of the breast. A non-disease. *N Engl J Med* 1982; 307:1.010.
4. Dogliotti C. Medical treatment of fibrocystic disease of the breast. *Proc XI Congress of Gynecology and Obstetrics*, 1985.
5. Saccani F. La terapia con Bromocriptina nella mastopatia benigna. *G Ital Senol* 1981; 2:60.
6. London RS, Sundaram GS, Goldstein PJ. Medical management of mammary dysplasia. *Obst Gynec* 1982; 59:519.
7. Nezhat C, Asch RH, Greenblatt RB. Danazol for benign breast disease. *Am J Obst Gynec* 1980; 137:604.

