

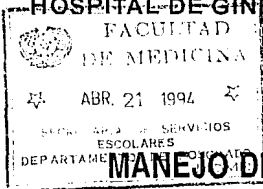
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

11217
6
2e)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



**MANEJO DE LA MASTODINEA
EN LA ENFERMEDAD FIBROQUISTICA
ESTUDIO COMPARATIVO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. LUCELI ALMAZAN ROLANCO



IMSS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
MEXICO, D.F.**



CENTRO DE INVESTIGACIONES Y REFERENCIA
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION No. 2 NORESTE

HOSPITAL CENTRO MEDICO LA RAZA

DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DIVISION DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA

MEXICO, D.F.

1993-1994

TITULO:

**MANEJO DE LA MASTODINEA EN LA ENFERMEDAD
FIBROQUISTICA**

ESTUDIO COMPARATIVO.

ASESOR DE TESIS:

DR. ARTURO NOVOA VARGAS.

**Médico adscrito al Servicio de
GINECOLOGIA ONCOLOGICA.**

PRESENTA:

DRA. LUCELI ALMAZAN POLANCO

Residente de tercer año.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE
SIEMPRE HAN ESTADO CONMIGO.

GRACIAS SEÑOR
PORQUE SOY AFORTUNADA EN TENER UNA
FAMILIA MARAVILLOSA

INDICE

INTRODUCCION	PAG. 4
ANTECEDENTES	PAG. 5
HIPOTESIS	PAG. 8
OBJETIVOS	PAG. 9
DISEÑO EXPERIMENTAL	PAG. 10
MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS	PAG. 12
ANALISIS ESTADISTICO	PAG. 14
RESULTADOS	PAG. 18
DISCUSION	PAG. 19
CONCLUSION	PAG. 21
BIBLOGARFIA	PAG. 22

INTRODUCCION.

El presente trabajo, se ocupa de uno de los síntomas que afectan a la mujer como es el dolor de pecho, siendo un síntoma común en pacientes que acuden a Clínicas de mama, además de constituir uno de los problemas más frecuentes en la práctica médica general.

Para muchos pacientes la mastodinea es de duración corta con una variante extrema psicológica del dolor premenstrual de la mama, sin embargo en algunas mujeres la mastalgia cíclica o no cíclica, es lo suficientemente severa para inhibir las actividades ocupacionales, sociales y sexuales. Pacientes con mastodinea severa, requieren tratamiento y es donde la eficiencia de los agentes terapéuticos pueden ser difícil de cumplirse, además cada uno de los dos agentes principales usados como la Bromocriptina y Danazol se han asociado con desagradables efectos secundarios; por lo que surge otra alternativa para el tratamiento de la mastidinea constituido por un antiestrógeno como el Tamoxifen que puede también aliviar la mastodinea probablemente con menos efectos secundarios.

Por algún tiempo este agente ha sido ocasionalmente usado para el tratamiento de la mastidinea en el Hospital y resultados preliminares han sugerido que el agente es activo y tiene pocos efectos secundarios.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La enfermedad fibroquística, es el padecimiento benigno más frecuente de la mama (1,2) teniendo una incidencia de un 10% en mujeres menores de 21 años (3), durante los años menstruales es de un 25% y aumenta de un 30 a un 50% en mujeres premenopáusicas (14).

Esta patología tiene como principal síntoma y motivo de consulta en nuestro Hospital la mastodinea; que suele ser bilateral y más frecuente en los cuadrantes superiores externos de ambas mamas.

Solo de un 10 a un 15% de las pacientes con enfermedad fibroquística, el dolor aparece de 7 a 14 días antes del inicio de la menstruación y disminuye al iniciarse esta y en algunas otras, no tiene relación al ciclo menstrual (5, 7).

La causa de la mastodinea parece estar relacionada con el edema del parénquima mamario y aumento concomitante del volumen glandular hasta en el 15% de los casos. Estos cambios se relacionan, con un desequilibrio en la producción de estrógenos y progesterona, con una respuesta exagerada del tejido mamario. (1, 6).

La etiología exacta no es conocida, se cree que intervienen factores hormonales (estrógenos), psicológicos (cancerofobia), factores nutricionales como dieta, rica en grasas animales e ingesta de alimentos ricos en metilxantinas (café, chocolate, té, refrescos de cola, embutidos), sustancias muy relacionadas con la exacerbación de la enfermedad fibroquística..

Se argumenta que la ingesta de metilxantinas inhibe la actividad de la fosfodesteraza de monofosfato cíclico de adenosina y monofosfato cíclico de guanosina, sustratos que acumulan el cambio fibroquístico (8, 9). A mayor cantidad de tejido fibroquístico en la glándula mayor posibilidad de intensidad de dolor.

El tratamiento puede dividirse en 2: tratamiento profiláctico y tratamiento para la fase aguda, siendo este último el motivo del estudio.

Se han utilizado diversos medicamentos para el tratamiento agudo, de los que destacan:

- a) Inhibidores de las prostaglandinas: Naproxén, Acido acetil salicílico, ibuprofén, Ketoprofén (1, 7, 18).
- b) Diuréticos: Furosemide (1, 7).
- c) Análogos del GnRH (23)
- d) Alcaloide: Bromocriptina (10, 18, 11, 12)
- e) Andrógenos: Danazol (18, 19, 20, 21, 22).
- f) Antiestrógenos: Tamoxifén y Gestrinona (13, 14, 15, 16, 18, 25, 25)
- g) Anticonceptivos orales (26, 27)
- h) Vitamina B1, B6, E (1)
- i) Progestágenos: Clormadinona (27)

A continuación se comentan las características de los fármacos utilizados en este estudio:

BROMOCRIPTINA:

Es un dopaminoagonista, que actúa a nivel de la adenohipófisis inhibiendo la secreción de prolactina por estímulo de los receptores dopaminérgicos. Al parecer suprime tanto la síntesis como la secreción del lactotrofo, y resulta metabolizada en el hígado y riñón. Por sus importantes efectos colaterales, tales como la hipotensión postural origina mareos y desmayos matutinos que pueden ser intolerables por la paciente, así como también cefalea, náuseas y más raramente vómitos, en algunos casos puede presentarse acentuada constipación. Por lo que es recomendable que la dosis sea fraccionada y escalonada, reservando la dosis mayor para antes del descanso nocturno. La dosis recomendada oscila entre 2.5 y 7.5 cada 24 hrs.

DANAZOL:

Es un esteroide sintético obtenido en 1963 e introducido en el tratamiento de la Enfermedad benigna de la mama por Greenblat en 1971.

Químicamente es similar a la testosterona.

Actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario produciendo un hipogonadotropismo, además de actuar directamente sobre los receptores intracélulares de andrógenos y progesterona. Al actuar directamente sobre el ovario inhibe su esteroidogénesis. Los efectos secundarios generalmente son leves y consisten en los propios de los esteroides androgénicos como aumento de peso, parestesias, acné, hirsutismo, atrofia mamaria, sofocos, hiperactividad, cambio de la voz y otros. La dosis recomendada es de 200 a 400 mg. por día.

TAMOXIFEN:

Este fármaco se une a los receptores estrogénicos en forma similar al estradio. El complejo receptor-antiestrógeno puede ligarse a la cromatina nuclear en forma atípica y durante más tiempo que el complejo normal hormona-receptor. Además los antiestrógenos pueden causar en el citoplasma depleción de receptores libres. Aunque cualquiera de esos procedimientos puede disminuir las concentraciones de estrógenos en los tejidos no eliminan por completo la síntesis de hormonas. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen oleadas de calor, náuseas y vómitos las irregularidades menstruales, hemorragia vaginal, prurito vulvar y dermatitis, son menos frecuentes.

La dosis recomendada es de 10 a 20mg. por día. (27) .

HIPOTESIS

HI: La respuesta al tratamiento médico de la mastodínea muestra variación según su ciclo menstrual.

HO: La mejoría de la mastodínea es semejante utilizando Bromocriptina, Danazol o Tamoxifen.

OBJETIVOS.

- 1.- Comparar la respuesta terapéutica, de un antiestrógeno un andrógeno, y un alcaloide del cornezuelo con un grupo contro, en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Fibroquística sintomática.
- 2.- Norma un flujograma de las pacientes con Mastodinea en el H.G.O No. 3
- 3.- Analizar los resultados del Tratamiento farmacológico en el Servicio de Ginecología Oncológica y comparar otros autores.

DISEÑO EXPERIMENTAL:

Universo de Trabajo.

Pacientes del sexo femenino, de 15 a 40 años, que sean enviados a la consulta externa del Servicio de Oncología Ginecológica con diagnóstico de Enfermedad Fibroquística sintomática (corroborado el diagnóstico con biopsia).

Tamaño de la muestra:

Pacientes captados del mes de junio del 93 a enero del 94.

Especificación de las variables:

- Independiente:	Danazol Bromocriptina Tamoxifén
- Definición operacional:	Bromocriptina tabletas de 2.5 mg. a dosis de 2.5. mg. a 5 mg. c-24 hrs. Danazol tabletas de 100mg. a dosis de 200mg. c-24 hrs. Tamoxifén tabletas de 10mg. a dosis de 10 mg. c-24 hrs.
- Indicadores:	Si hay respuesta al medicamento No hay respuesta al medicamento
- Escala de Medición:	Nominal Discreta

Tipo de Estudio:

Prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental, Farmacológico III.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de sexo femenino.
- Edad de 15 a 40 años
- No haber recibido tratamiento farmacológico en las dos semanas previas a su ingreso al protocolo.
- Otorgar el consentimiento por escrito.

Criterios de No Inclusión:

- Pacientes de edades diferentes a la establecida.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento farmacológico durante las dos semanas previas al ingreso al protocolo.
- Pacientes que no acepten ingresar al protocolo.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que durante el estudio se confirme diagnóstico diferente a Enfermedad Fibroquística.
- Pacientes que no lleven acabo en forma estricta el protocolo de estudio y tratamiento.

MATERIAL Y METODOS:

Las actividades serán desarrolladas, por los Médicos Residentes y Médicos de Base del Servicio, coordinados por el Dr. Arturo Ojeda Vargas, Médico de Base del Servicio de Ginecología Oncológica.

Los pacientes serán captados en la preconsulta de Ginecología Oncológica y aquellos que reúnan los criterios de inclusión, serán integrados en forma aleatoria en los tres diferentes grupos.

A cada paciente se le realizarán: Historia Clínica completa, exámenes de rutina que incluyen: Biometría Hemática completa, Química Sanguínea, examen general de orina, pruebas de funcionamiento Hepático, curva de temperatura basal. Se realizará biopsia por aspiración, en su primer cita, utilizando una jeringa desechable de 20cc, aguja calibre 22 laminilla, torundas alcoholizadas y fijador en spray; con el fin de confirmar el diagnóstico de Mastopatía Fibroquística.

Una vez obtenidos los resultados, se someterá al paciente a estudio con los esquemas de tratamiento planteados con Danazol, Tamoxifén y Bromocriptina.

La evaluación de la respuesta, será a través, de una escala numérica de intensidad de dolor en los senos (1 al 4) siendo el 4 el grado máximo de dolor, el cual será evaluado a su ingreso, en el intermedio y al finalizar el estudio, para lo cual se anexa una hoja de captación y concentración de datos. (Anexo 1).

Se anotará el día exacto, del inicio del tratamiento en su ciclo menstrual.

ANEXO 1

**ANEXO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GINECOLOGIA ONCOLOGICA
SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: LUCELI ALMAZAN POLANCO
ASESOR _____:DR. NOVOA VARGAS.
HOJA DE EVALUACION DE LA MASTODINEA EN LA (MFQ)

NOMBRE DEL PTE: _____

AFILIACION: _____

EDAD: _____ TELEFONO: _____ DIRECCION: _____

INGIERE METILXINTINIAS: SI: _____ NO: _____

FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO: _____

MEDICAMENTO: _____

DOSIS:

FECHA

DURACION

INTENSIDAD

1 2 3 4

OBSERVACIONES: _____

ESCALA DE INTENSIDAD DE LA MASTODINEA:

- 1.- TOLERANCIA SIN INTERFERIR CON SU ACTIVIDAD HABITUAL.
- 2.- TOLERABLE PERO MODIFICA EL RENDIMIENTO EN SUS LABORES HABITUALES.
- 3.- NO TOLERA LLEVAR A CABO SUS ACTIVIDADES HABITUALES
- 4.- INCAPACITANTE, REQUIERE REPOSO ABSOLUTO.

INTENSIDAD MAXIMA INICIO DEL EVOLUCION
DEL DOLOR: TRATAMIENTO MEJORIA DESAPARECIO IGUAL

- A) PRE B) TRANS
C) POSTMENSTRUAL
D) SIN RELACION

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizaron los sistemas de estadísticos SOLO Y SYSTAT (versión 5), calculándose los coeficientes de correlación de Sperman (S), Person (P) y Kendall (K), obteniéndose los siguientes resultados:

$$P= 0.020016$$

$$S= 0.032261$$

$$K= 0.01692$$

Correlación de Intensidad y Respuesta: $P=0.171$

En donde los valores de los coeficientes de correlación no son significativos, por lo que se selecciono como prueba Estadística, para la comparación de los tres fármacos, la prueba no paramétrica de Análisis de Varianza; con los siguientes resultados:

$$\text{ESTADIGRAFO} = 4,57 \quad \text{con } P=0.102$$

Lo cual nos indica mínima significancia entre cada uno de ellos.

A partir de esta correlación, se consideró, la aplicación de la misma prueba, tomando la variable de intensidad de dolor con la respuesta:

$$\text{ESTADISGRAFO}=4,57 \quad \text{Con } P=0.102$$

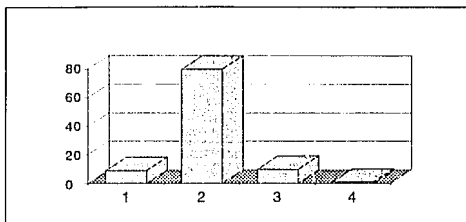
Lo cual nos indica mínima significancia con respecto a la intensidad del dolor.

Para lo cual se representa en forma gráfica:

FARMACO1 TAMOXIFEN:

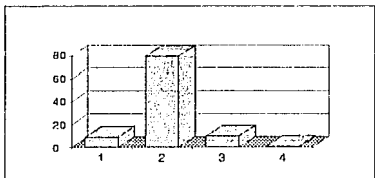
Intervalos	Casos	Porcentaje
0-1	0	0
1-2	6	60%
2-3	3	30%
3-4	1	10%

GRAFICA TAMOXIFEN



FARMACO 2. DANAZOL:

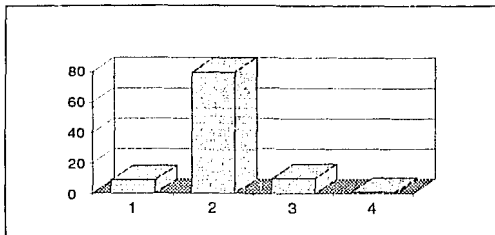
Intervalos	Casos	Porcentaje
0-1	0	0
1-2	1	10 %
2-3	5	50 %
3-4	4	40 %



FARMACO 3. BROMOCRIPTINA

Intervalos	Casos	Porcentaje
0-1	3	30 %
1-2	1	10 %
2-3	3	30 %
3-4	3	30 %

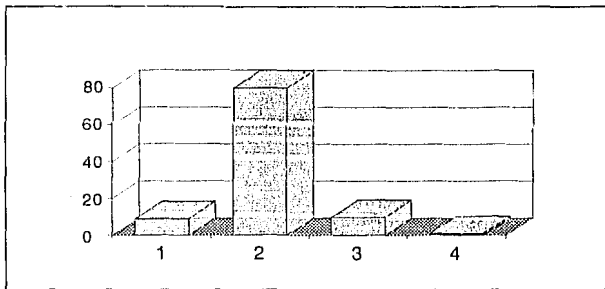
GRAFICA BROMOCRIPTINA.



RESPUESTA CLINICA LINEAL GLOBAL

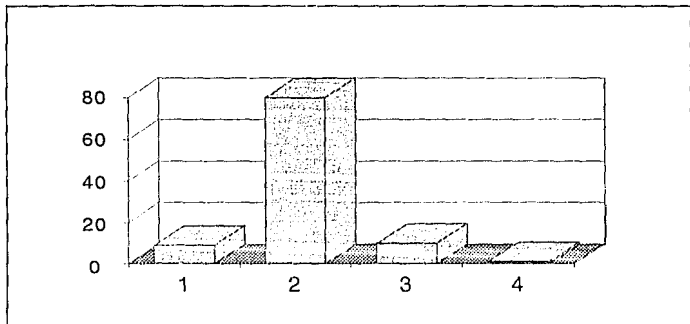
Intervalos	Casos	Porcentaje
0-1	3	10
1-2	8	27 %
2-3	11	36 %
3-4	8	27 %

REPRESENTADO EN FORMA GRAFICA



Resultado final:
Respuesta- Intensidad= 0.4702

MASTODINEA RESULTADO GLOBAL.



- 1.- Tolerable, sin interferir con su actividad habitual . 9%
- 2.- Tolerable, pero modifica el rendimiento en sus labores habituales .80 %
- 3.- No tolera llevar acabo sus actividades habituales .10%
- 4.- Incapacitante, requiere reposo absoluto. 1%

RESULTADOS:

- 1.- La edad osciló entre 17 y 40 años, con una media de 28 años.
- 2.- La mayor incidencia de Enfermedad Fibroquística se situó de los 20 a los 30 años.
- 3.- La sintomatología de inicio fue la Mastodinea en todas las pacientes; siendo Leve en un 9%, Moderada (2) en un 80%, Severa (3) en un 10% y Grave (4) en un 1%, y en su relación al ciclo menstrual en su mayoría fue premenstrual.
- 4.- Los estudios de Biometría Hemática, Pruebas de Funcionamiento Hepático, Química Sanguínea y Exámen General de orina, fueron normales.
- 5.- A todas las pacientes, se les realizó Biopsia por aspiración, corroborándose diagnóstico de Enfermedad Fibroquística.
- 6.- En la mayoría de los pacientes, obtuvimos buenas respuestas con las dosis señaladas y solo en un porcentaje mínimo, se incrementó la dosis.
- 7.- En el grupo tratado con Bromocriptina, tres pacientes no toleraron el fármaco, presentando además efectos secundarios como náuseas y vómitos.
- 8.- Las pacientes en tratamiento con tamoxifén y Danazol toleraron adecuadamente la dosis y tiempo, existiendo en gran porcentaje a un mes de su administración.
- 9.- La administración de Tamoxifén y Danazol, con efecto sobre la presencia de nódulos mamarios. Se observó disminución mínima en sólo tres casos, en un plazo de tres meses.
- 10.- La respuesta del fármaco, es proporcional en un 75% a la intensidad del dolor, por lo que a mayor dolor menor respuesta.

DISCUSION:

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El objetivo del estudio, fue conocer, cual es el medicamento más efectivo para el tratamiento de la mastodínea, en los pacientes que son enviados al Servicio de Ginecología Oncológica.

De los resultados obtenidos, la edad promedio de presentación, de los pacientes estudiados fue de los 20 a 29 años; siendo esta edad menor a la incidencia de reportes Internacionales, que establecen entre los 35 y 50 años. (1)

No se observaron alteraciones en los estudios paraclínicos realizados a cada uno de los pacientes, que surgiera otra patología diferente a la estudiada.

En cuanto a los efectos colaterales, se encontro que el Tamoxifén, fue el mejor tolerado, siguiendole en Danazol y por ultimo la Bromocriptina, ya que con este último fármaco, se presento la necesidad de suspender el medicamento sin encontrar por lo tanto respuesta clínica favorable, lo cual es importante y decisivo en el tratamiento adecuado surgiendo además la posibilidad de abandono del tratamiento.

Por otro lado, la efectividad, los resultados nos indican que el tamoxifén es altamente efectivo para el tratamiento de la mastodínea, pudiendose observar que el dolor desaparecio en casi todos los casos, o este disminuyo notablemente a corto plazo, iniciada su administración.

Siguiendole en su efectividad, fue el Danazol, con una diferencia mínima, comparado con el Tamoxifén.

Por último, los efectos de la Bromocriptina, fueron inferiores a los dos fármacos anteriores. Esto nos hace pensar en que definitivamente la acción antiestrógenica del Tamonico, en el desarrollo de esta Patología.

Corroborandose además, la disminución en los nódulos mamarios, siendo esto ya conocido desde 1971 por Greenblatt y que pudimos corroborar en este estudio.

Pero también que mencionar, que en aquellas pacientes que presentaban descarga por pezon, no fueron favorecidas con el Danazol y con el Tamoxifén, pero sí con la administración de Bromocriptina, en donde hubo disminución de la misma.

CONCLUSION:

- 1.- Desde el punto de vista de nuestros resultados, observamos, que los tres medicamentos utilizados en este estudio, son efectivos para disminuir la mastodinea; sin embargo; al efectuar la comparación entre los diferentes grupos, apreciamos que los más útiles en orden eficacia son: el Tamoxifén, Danazol y Bromocriptina.
- 2.- Se observó disminución o desaparición, en la extensión de las lesiones (nódulos)
- 3.- Se encontro buena tolerancia al Tamoxifén y Danazol con muy escasos efectos secundarios.
- 4.- La biopsia por aspiración, fue de gran utilidad, ya que en la mayoría de los casos, constituye un método adecuado para descartar patología sospechosa de malignidad, permitiendonos además el diagnóstico definitivo de la Mastopatía Fibroquística.
- 5.- En un gran número de pacientes, la Mastodinea constituye el motivo de consulta en nuestro Hospital.
- 6.- Llegamos a la conclusión final y objetivo de este estudio, en que el Tamoxifén es el medicamento de elección para el tratamiento de la Mastodinea.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Rose, J.: "Enfermedad Fibroquística mamaria". Clin.North. América: 3;591-607,1987.
- 2.- Scaloni; E.F. : "The early diagnosis of breast cáncer". Cáncer: 48:523-26,1981
- 3.- Sitruk-Ware R; Thalabard JC.: "Risk factors for breast fibroadenoma in young women". Contraception: 40(3):251-68, Sep. 1969.
- 4.- Haagensen, C.D. "Diseases of the Breast". ED.3; Philadelphia, USA. W.P. Saunders. cols. 1986.
- 5.- Fentiman I.S., Caleffi, et al: "Double-Blind controlled trial of tamoxifén therapy for mastalgia". The Lancet:8:287-88. 1986.
- 6.- Greenblat.: "Disease of the breast". 2nd. edition. Saunders 1971.
- 7.- Vorherr H: "Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathohomorphology, clinical picture and management". Am J Obstet Gynecol 154-161. 1986.
- 8.- Boyle CA, Berkowitz GS, et al:"Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: A case control epidemiologic study". J. Nat Cancer Inst, 72:1015,1984.
- 9.- Rose DF, Boyar AP, et al: "Treatment of bening fibrocystic disease of the breast with 2-bromo-alpha-ergoxryptine (CB-154)". Int J Clin Pharmacol ther toxicol. 20:479, 1982.
- 10.- Santoro C, Cappa M, et al.: "Effect of a low fat diet on hormone levels in womwn with cystic breast disease". J, Natl Cancer Inst.: 78(4):623-26, Apr.1987.
- 11.- Gateley CA, Madoxx PR, et, al.: "Mastalgia refractory to drug tratament". Br J Surg: 77(10):1110-2, Oct,1990.

- 12.- Mansel RE, Dogliotti L: "European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia". *Lancet*:335(86-83):190-3, Jan. 1990.
- 13.- Shaaban MM, Morad F, et al: "Treatment of fibrocystic mastopathy by an anti-estrogen, tamoxifen" *Int J Gynecol Obstet*: 18:348, 1980.
- 14.- Paters F: "Multicentre study of festrionone in cyclical breast pain". *Lancet*:339(8787_);205-8, Jan. 1992.
- 15.- Caleffi M, Fentiman IS, et al: "Effect of tamoxifen on estrogen binding, lipid and lipoprotein concentrations and blood clotting parameters in premenopausal women breast pain". *J Endocrinol*: 119(2):335-9, Nov. 1988.
- 16.- Cannis E, Messinis and Dimitros L: "Treatment of premenstrual mastalgia with tamoxifen". *Acta Obstet Gynecol Scand*: 67:307-9, 1988.
- 17.- Fentiman IS, Powles TJ: "Tamoxifen and benign breast problems". *Lancet*: 7:1070, Nov. 1987.
- 18.- Goodman and Gillmann: *Farmacologia Clínica*. ED 3; Interamericana. 1986.
- 19.- Toblassen T, Rasmussen T, et al: "Danazol treatment of severely symptomatic fibrocystic breast disease and longterm follow-up-the hjerring project". *Acta Obstet Gynecol Scand suppl*: 123; 159-176, 1984.
- 20.- Camran N, Ascha RH, et al: "Danazol for benign breast disease". *Am J Obstet Gynecol*:137;604-7. 1980.
- 21.- Derzko CM: "Role of Danazol in relieving the premenstrual syndrome". *J. Reprod Med*: 35; 97-102, 1990.
- 22.- Hammed H, Calcifi, et al: "LHRH analogue for treatment of recurrent and refractory, mastalgia". *Ann R Coll Surg Engl*: 72(4);121-4, 1990.
- 23.- Fentiman IS, Caleffi M, et al, "Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia a controlled trial *Br J Surg*: 75(9); 845-46. 1988.

- 24.- Messinis IE, Lolin O:"Treatment of menstrual mastalgia with tamoxifen". Acta Obstet Gynecol Scand: 67(4);307-309,1988.
- 25.- Gaspard UJ, Deville JL, et al;"Clinical experience with a triphasic oral contraceptive (trinordiol) in young women" Curr Med Res Opin; 8(6);395-404,1983.
- 26.- Madoxx PR, Harrison BJ, et al;"A randomised controlled trial of medroxyprogesterone acetate in mastalgia". Ann R Coll Surg Engl: 72(2);71-76,1990.
- 27.- Carol A, Bodian, et al;"Prognostic Significance of Benign Proliferative Breast Disease"Cancer:71(12):3896-3907,June,1993.
- 28.-Paul Peter Rosen, M.D.:"Proliferative Breast Disease" Cancer:71(12):3798-3807,June,1993.
- 29.- Voronoso S.M., Gambacorta M.D. et al;"Proliferation Index as a Prognostic Marker In Breast Cancer".Cancer 71(12):June,1993