

Mastalgia – poważny problem u kobiet w wieku przedmenopauzalnym

Mastalgia: a serious problem of women at premenopausal age

Tomasz Pertyński¹, Grzegorz Stachowiak²

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi;
dyrektor Szpitala: mgr Wojciech Szrajber

²Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

Przeгляд Menopauzalny 2013; 1: 29–33

Streszczenie

Mastalgia jest częstym objawem zgłaszanym przez kobiety w okresie przedmenopauzalnym. Mając na uwadze jej związek z cyklem miesięczkowym, typowo wyróżnia się mastalgię cykliczną i niecykliczną. Poniższy artykuł charakteryzuje zmiany hormonalne zachodzące w okresie przedmenopauzalnym i ich wpływ na występowanie bólów piersi. Autorzy podkreślają, że przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego koniecznie należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych sutka. Leczenie mastalgii to, poza farmakoterapią, również zmiany w stylu życia kobiet oraz psychoprophylaktyka. Szczególną uwagę zwrócono na znaczenie progestagenów w leczeniu mastalgii, w tym na ich potencjalny związek z ryzykiem raka sutka. Problemem pozostaje również stosowanie terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) u kobiet z mastalgią, a decyzja o rozpoczęciu (i kontynuacji) tej terapii winna być każdorazowo podejmowana indywidualnie, po konsultacji z pacjentką.

Słowa kluczowe: mastalgia, okres przedmenopauzalny, progestageny, MHT.

Summary

Mastalgia is a frequent premenopausal symptom. Given the influence of the menstrual cycle, cyclical and non-cyclical mastalgia are typically distinguished. This article describes hormonal changes occurring during the premenopausal period and their influence on breast pains. The authors underline that prior to the onset of pharmacological treatment, any breast cancer lesions should be excluded. The treatment of mastalgia includes also female life-style changes as well as some psychoprophylactic actions. Special attention was paid to progestogens, including their potential relation to the breast cancer risk. Administration of MHT in mastalgia women remains an unsolved issue; a decision to start (or continue) this therapy should be each time made on a case-by-case basis, following the patient's consultation.

Key words: mastalgia, premenopause, progestogens, MHT.

Mastalgia (mammalgia lub mastodynia, gdy dodatkowo stwierdza się obrzęk gruczołów piersiowych), inaczej ból piersi, to częsty objaw zgłaszany przez kobiety w różnym wieku, również przed menopauzą. Według danych amerykańskich występuje u 46% kobiet w okresie przedmenopauzalnym (Kanada), a zgłasza ją ok. 1/3 pacjentek hospitalizowanych w klinikach chorób sutka (USA) [1, 2].

Klasycznie wyróżnia się dwa podstawowe typy mastalgii – mastalgię cykliczną oraz mastalgię niecykliczną, jak również trzeci typ – bóle piersi będące konse-

kwencją kostno-stawowych, zwyrodnieniowych zmian klatki piersiowej [3].

Chociaż mastalgia nie jest zasadniczo zaliczana do objawów zespołu klimakterycznego (brak jej np. w używanej powszechnie skali Blatta-Kuppermana obejmującej jedenaście głównych objawów klimakterycznych, do których należą: uderzenia krwi do głowy, zlewne poty, bezsenność, nerwowość, przygnębienie/depresja, zawroty i bóle głowy, bóle mięśniowo-stawowe, bicie/kołatanie serca, parestezje, ogólne osłabienie), to przynajmniej jej postać cykliczną można by (w pewnej

Adres do korespondencji:

Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 93-338 Łódź

mierze) uznać za pochodną zmian hormonalnych tego okresu.

Charakterystyka zmian hormonalnych okresu przedmenopauzalnego

Zaburzenia czynności jajników o cechach wtórnej, fizjologicznej niewydolności pojawiają się u kobiet średnio na 5–6 lat przed menopauzą, zapoczątkowując czas zwany okresem przedmenopauzalnym lub inaczej okresem przejścia menopauzalnego (*menopausal transition*). Kluczowym jest tu proces wygasania czynności hormonalnej jajników wraz z postępującą szybko redukcją liczby pęcherzyków jajnikowych [4]. Zanim jeszcze wystąpią zaburzenia miesiączkowania i dojdzie do zmniejszenia produkcji estrogenów, obserwuje się już zmniejszenie wydzielania hormonów osi somatotropowej – hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF). Ma to związek z obniżeniem komórkowej wrażliwości na insulinę. Proces ten występuje u kobiet już w wieku 42–47 lat [5]. Zmiany w funkcjonowaniu jajników w okresie przedmenopauzalnym obejmują: osłabienie czynności ciałałka żółtego i jego niewydolność z następczym niedoborem progesteronu, zahamowanie jajczkowania, spadek liczby i zahamowanie dojrzewania pęcherzyków Graafa. Zmiany te mają związek ze znaczącą redukcją płodności kobiet w tym okresie. Hormonalnie obserwuje się zwiększenie stężenia folikulotropiny (*follicle-stimulating hormone* – FSH) – wahania w granicach 10–30 IU/l, zmniejszenie stężenia i niedobór inhibin jajnikowych, przy prawidłowym stężeniu luteiny (*luteinizing hormone* – LH) i nieznacznie większym stężeniu estradiolu (E_2) [6]. Stężenie E_2 zaczyna zmniejszać się dopiero na około rok przed menopauzą, a przez większość okresu przedmenopauzalnego kobiety mają większe ogólne stężenie estrogenów, co – jak należy mniemać – jest pochodną zwiększonego wydzielania FSH w tym czasie [7]. Klinicznie objawia się to najczęściej wydłużeniem cyklu miesiączkowego – uważa się, że pojawienie się cykli o długości powyżej 42 dni poprzedza wystąpienie menopauzy o 1–2 lat [8]. W okresie przedmenopauzalnym liczba cykli owulacyjnych obniża się z 50% w wieku lat 35 do 5% w wieku 45 lat (stężenie progesteronu we krwi w cyklach owulacyjnych u kobiet w tym okresie nie wykazuje odchylenia od normy). Przyspieszony spadek liczby pęcherzyków jajnikowych pojawia się średnio w wieku 37–38 lat, na 13 lat przed ostatnią miesiączką. Natomiast obserwowane zwiększenie stężeń FSH i LH poprzedza menopauzę odpowiednio (średnio) o 6 lat i 4 lata [9, 10]. Przyczyny zwiększenia stężenia FSH to zaburzenie jajnikowo-przysadkowej regulacji wydzielania gonadotropin spowodowane zanikiem inhibin jajnikowych (wzrost folikulostymuliny obserwowany jest jeszcze

przy prawidłowych stężeniach LH i E_2). Dlatego też np. stosowanie egzogennych estrogenów u kobiet przed menopauzą nie zmniejsza stężenia FSH (przyczyną jest właśnie zakłócenie ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze–przysadka–jajniki) [11]. Stężenie inhibin – produktu komórek ziarnistych – jest czułym markerem liczby i czynności pęcherzyków jajnikowych, a stężenie FSH należy traktować jako parametr służący klinicznej ocenie inhibin – ujemne sprzężenie zwrotne z FSH jest zależne zarówno od inhibiny A, jak i inhibiny B, których zmniejszenie (odpowiednio w fazie lutealnej i pęcherzykowej cyklu miesiączkowego) w okresie przedmenopauzalnym poprzedza zwiększenie stężenia FSH. Proces zmniejszenia stężenia inhibin jajnikowych rozpoczyna się już w 35. roku życia, a nasila po 40. [12]. W okresie przedmenopauzalnym zaburzeniom miesiączkowania może towarzyszyć następujący – stały lub sekwencyjnie zmieniający się profil hormonalny gonadotropin [13]:

- prawidłowe stężenia FSH i LH (zwykle skrócenie cyklu),
- duże (podobnie jak po menopauzie) stężenia FSH i LH (wydłużenie cyklu),
- izolowane zwiększenie FSH (zwykle skrócenie cyklu),
- izolowane zwiększenie LH (wydłużenie cyklu).

Koniec okresu przedmenopauzalnego, czyli tzw. hormonalna menopauza, to stężenie FSH w surowicy powyżej 30 U/l, stężenie E_2 poniżej 30 pg/ml oraz współczynnik FSH/LH powyżej 1 [14].

Mastalgia cykliczna jest najczęstszą postacią ($\geq 70\%$) zgłaszanych bólów piersi. Przyjęto się powszechnie uważać, że u jej podłoża leży zaburzona równowaga estrogeny/progesteron, objawiająca się zwiększonymi/dużymi stężeniami estrogenów (ewentualnie względnym hiperestrogenizmem) oraz zmniejszonym stężeniem progesteronu [15]. Do takiej sytuacji dochodzi przede wszystkim w cyklach bezowulacyjnych, co, jak wspomniano uprzednio, jest bardzo charakterystyczne dla okresu przedmenopauzalnego. Cykliczna mastalgia może współistnieć z szeregiem innych objawów (m.in. rozdrażnienie, dysforia, depresja, zmęczenie, bóle głowy, występujących w II fazie cyklu miesiączkowego, a ustępujących wraz z pojawieniem się *menses*, wchodząc w skład zespołu napięcia przedmiesiączkowego (*premenstrual syndrome* – PMS). Z innych, hormonalnych przyczyn mastalgii na pierwszy plan wysuwa się hiperprolaktynemia [16].

Trzeba pamiętać, że powyższe dolegliwości bólowe sutka (szczególnie w mastalgii cyklicznej) mogą nasilać palenie papierosów, kofeina (szczególnie w kawie), przewlekły stres oraz czynniki psychologiczne (bezsensowność, brak partnera, zaburzenia osobowości, nerwica) [17].

Natomiast u podłoża mastalgii niecyklicznej, poza ewentualnymi zaburzeniami hormonalnymi, częściej mogą leżeć zmiany morfologiczne w sutku.

Występowanie mastalgii, szczególnie cyklicznej, jest silnie powiązane z obrzmieniem piersi [iloraz szans (*odds ratio* – OR) 29,9; 95-procentowy przedział ufności

(95% confidence interval – 95% CI) 21,3–41,8) oraz ich tkliwością (OR 58,4; 95% CI 39,1–87,0) [1].

Odchylenia w badaniach obrazowych (np. USG, mammografia) u kobiet z mastalgią (również z jej postacią cykliczną) opisywane są przede wszystkim jako:

- poszerzenie przewodów mlekowych,
- zwyrodnienie włóknisto-torbielowate sutka lub torbiele sutka,
- zwiększona mammograficzna gęstość sutka (MGS) [18, 19].

Choć brak jest badań kontrolnych z randomizacją (*randomized controlled study* – RCT) łączących mastalgię ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu sutkowego (*carcinoma mammae*), to szereg doniesień wskazuje na możliwość takiego związku [20, 21]. I tak np. towarzysząca mastalgi zwiększona MGS jest uważana za niezależny czynnik ryzyka raka sutka – w najnowszej, francuskiej metaanalizie 19 badań (z 2012 r.) ryzyko to jest 3,1 razy większe dla raka sutka z receptorami estrogenowymi ER(+) i 3,2 razy większe (95% CI 1,7–5,9) dla raka ER(–) [22]. Dane te wzmacniają pozycję MGS jako silnego markera ryzyka tego nowotworu, potwierdzając jej wartość w ogólnej ocenie ryzyka jak i monitoringu (zarówno w pracach badawczych, jak i – a może przede wszystkim – w klinice).

Interesujące są również wyniki francuskiego badania kohortowego: $n = 247$ kobiet z mastalgią, nie stosujących terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT), śr. *follow-up* – 16 ± 5 lat, 22 przypadki raka sutka, w którym oceniano związek cyklicznej mastalgi i ryzyka raka sutka. Stwierdzono, że ryzyko *carcinoma mammae* zwiększa się wraz z długością trwania mastalgi ($p < 0,006$). Obliczono też, że ryzyko tego nowotworu dla 37 miesięcy trwania mastalgi rośnie znacząco – ryzyko względne (*relative risk* – RR) 5,31 (95% CI 1,92–14,72). Cykliczna mastalgia może być więc niezależnym, użytecznym markerem zwiększonego ryzyka raka sutka. Z drugiej strony, może być również czynnikiem mylącym, gdy chodzi o ocenę wpływu hormonoterapii (zarówno doustnej antykoncepcji, jak i MHT) na ryzyko tego nowotworu [23].

W postępowaniu z pacjentkami z mastalgią należy najpierw wykluczyć morfologiczne podłoże dolegliwości, przede wszystkim zmiany nowotworowe (jeśli jest konieczna, należy wykonać biopsję sutka).

Leczenie obejmuje psychoprofilaktykę (m.in. wyjaśnienie pacjentce, że jej dolegliwości nie stanowią zagrożenia dla życia i zdrowia) oraz zmianę trybu życia [zwiększona aktywność ruchowa, normalizacja wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), zmniejszenie spożycia kofeiny, tłuszczów].

Stosowane jest również leczenie farmakologiczne, choć różnorodność używanych środków wskazuje z jednej strony na niehomogenne podłoże zmian, z drugiej zaś na ograniczoną skuteczność farmakoterapii.

Do preparatów stosowanych w mastalgi zalicza się [24–27]:

- niehormonalne preparaty pochodzenia roślinnego:
 - preparaty wiesiołka (*Oenothera L.*): Oeparol, Evening Primrose Oil [zwany witaminą F, zawiera wielonienasycone kwasy tłuszczowe – kwas cis-linolowy (CLA) 365 mg oraz kwas gamma-linolenowy (GLA) 45 mg]; dawkowanie: 3–6 kapsułek dziennie po posiłkach;
 - Mastodynon – ma szerokie spektrum działania (m.in. efekt dopaminergiczny); mieszanina sześciu składowych (ekstraktów): niepokalanek mnisi/niepokalanek pieprzowy (*Vitex agnus castus L.*), kosaciec (*Iris versicolor/blue flag*), lilia tygrysia (*Lilium tigrinum*), ignatia/kulczyba św. Ignacego/kulczyba gorzka (*Ignatia Amara L.*), Cyklamen europejski, *Caulophyllum thalictroides/blue cohosh/papoose root*; pierwsze efekty działania preparatu widoczne są już po ok. 6 tygodniach, a pełny efekt osiągany po 3 cyklach miesięczkowych; terapia może być rozpoczynana w dowolnym dniu cyklu; typowe dzienne dawkowanie: 2 razy 1 tabletkę lub 2 razy 30 kropli (również podczas miesiączki);
 - Feminon N [100 ml preparatu: sasanka łąkowa (*Pulsatilla pratensis Dil.*) D2 3,50 ml, niepokalanek mnisi (*Vitex agnus-castus Dil.*) D1 0,05 ml, pluskwica groniasta (*Cimicifuga racemosa Dil.*) D3 0,10 ml, Fosforus Dil. D4 0,25 ml, *Calcium carbonicum Hahnemanni Dil.* D10 0,10 ml]; dawkowanie: 3 razy 20 kropli przed posiłkiem;
- preparaty witaminy E oraz B₆ (witamina B₆ stosowana w dziennej dawce 200 mg korzystnie wpływa na równowagę estrogeny/progesteron);
- spironolakton (diuretyk, antagonist aldosteronu, stosowany szczególnie w przypadku towarzyszącego obrzmienia piersi, dawkowanie 2 razy 25–50 mg/dobę);
- miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – skuteczność w obu podstawowych typach mastalgi);
- leki hormonalne (m.in. tamoksyfen, danazol, bromokryptyna), których skuteczność została wykazana w badaniach RCT:
 - tamoksyfen – preparat z grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), jest przede wszystkim stosowany jako leczenie uzupełniające raka sutka; w mastalgi stosuje się go w dawce 10 mg/dobę przez 3–6 miesięcy; dobry efekt przeciwbólowy uzyskiwany jest u ok. 70% pacjentek [28];
 - danazol – uważany za mniej skuteczny niż tamoksyfen, w mastalgi stosowany w dawkach 100–400 mg/dobę, również (najczęściej) przez 3–6 miesięcy; niektórzy zalecają, by danazol w niskich dawkach stosować tylko w II fazie cyklu (co minimalizuje występowanie objawów ubocznych i nie zmniejsza skuteczności terapeutycznej leku); do niedawna uważany przez wielu za lek pierwszego rzutu w leczeniu nasilonej mastalgi [29];

– bromokryptyna jest stosowana w przypadku zwiększonych stężeń prolaktyny (PRL); typowa dawka lecznicza to 2,5 mg/dobę, stosowana przez minimum 6 miesięcy.

W leczeniu nasilonej mastalgii podejmowane są również próby stosowania analogów gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) [24]. Trzeba podkreślić, że wszystkie ww. typy leczenia hormonalnego cechuje występowanie dość uciążliwych (i częstych) działań ubocznych.

Osobno należy omówić progestageny – dużą grupę leków hormonalnych, również wykorzystywanych w leczeniu mastalgii. Stosowanie samych progestagenów, bez wstawki estrogenowej, jest częstym i typowym leczeniem stosowanym u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (najważniejsze, powszechnie akceptowane wskazanie do stosowania progestagenów w tym okresie to anowulacyjne zaburzenia miesiączkowania, inne wskazania to m.in. endometrioza – dość częste schorzenie tego okresu, rozrosty endometrium).

Skuteczność parenteralnego stosowania progestagenów w leczeniu mastalgii udowodniono m.in. w badaniu amerykańskim, gdzie zarówno octan me-droksyprogesteronu (MPA), jak i progesteron znacząco zredukowały częstość występowania bólów piersi. Badanie przeprowadzono na dużej grupie kobiet (grupa badana – 671 kobiet, grupa kontrolna – 1433 kobiety) – w przypadku MPA ból piersi przetrwał u 9% kobiet (grupa kontrolna – 21%; $p < 0,001$), w przypadku progesteronu u 2,3% kobiet (grupa kontrolna – 4,9%; $p < 0,02$). Ogniskowa, niecykliczna mastalgia domino-wała w grupie progesteronowej z przetrwałym bólem piersi (78,8%), natomiast rozszana, cykliczna postać bólu cechowała grupę kontrolną (67,7%; $p < 0,001$) [2].

Francuzi z kohortowego badania E3N stwierdzają stały wzrost częstości stosowania progestagenów w okresie przedmenopauzalnym w samych tylko latach 90. XX w. o blisko 50%. W badaniu tym (41 603 uczestniczki) dokonano m.in. charakterystyki kobiet stosujących progestagenoterapię. Kobiety rozpoczynające ten typ leczenia cechowały się wyższym wykształceniem (HR 1,09), prawidłowym BMI (HR 0,84 dla stosunku zwiększony BMI/normalny BMI), poddawanie się regularnemu skriningowi ginekologicznemu (HR dla mammografii 1,11; HR dla cytologii 1,38). Poza mastalgią (HR 1,38), progestageny były stosowane w łagodnych schorzeniach sutka (HR 1,18), macicy i jajnika (HR 1,60) [30].

Choć progestageny są uważane za leki, które powodują mniej działań ubocznych niż np. tamoksyfen czy danazol, to ich przewlekłe stosowanie w okresie menopauzy może mieć niekorzystny wpływ na ryzyko raka sutka:

- progestageny stosowane u kobiet po 40. roku życia mogą zwiększać ryzyko raka sutka (ryzyko jest większe dla raka łobularnego niż dla raka przewodowego, podobnie zresztą jak ma to miejsce w przypadku MHT) [31];

- dodanie wstawki progestagennej do estrogenów w MHT znacząco zwiększa ryzyko raka sutka kobiet w wieku menopauzalnym [32].

Istnieją doniesienia, że w celu uzyskania bezpieczniejszego profilu bezpieczeństwa w stosunku do raka sutka, preferować należy progesteron lub dydrogesteron nad stosowaniem innych progestagenów, choć brak jest w tym kierunku dużych badań populacyjnych [33]. We francuskim badaniu kohortowym (1150 Francuzek w okresie przedmenopauzalnym z mastalgią i łagodnymi schorzeniami sutka, z czego 58% leczonych progesteronem, *follow-up* 12 462 osoba–rok) nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem przezskórnego progesteronu a ryzykiem raka sutka (RR 0,8; 95% CI 0,4–1,6). Choć stwierdzono również, że złożona terapia progestagenowa (doustny + przezskórny progesteron) znacząco zmniejszyła ryzyko raka sutka (RR 0,50; 95% CI 0,2–0,9) w porównaniu z kobietami nieleczonymi, nie było znaczącej różnicy (w ryzyku tego nowotworu) pomiędzy przezskórnym a doustnym progesteronem [34].

Typowe dawkowania ww. progestagenów w leczeniu mastalgii: dydrogesteron 2 razy 10 mg/dobę *p.o.*, mikronizowany progesteron 3 razy 50–100 mg/dobę *s.l.*, przezskórny progesteron (1% żel wcierany w skórę w dawce 2,5 g/dobę) – leki standardowo stosowane w II fazie cyklu.

Dokładne omówienie leczenia bólów piersi na tle zmian zwyrodnieniowych ściany klatki piersiowej przekracza ramy niniejszego opracowania (stosuje się tu m.in. NLPZ, steroidy, środki znieczulenia miejscowego podawane w postaci iniekcji do przestrzeni międzyżebrowych) [35].

Problematyka mastalgii u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (w szczególności zaś mastalgii niecyklicznej) zahacza również o MHT.

W *Women's Health Initiative* (WHI; doniesienie z 2012 r.) oceniano związek tkliwości sutka (TS) z ryzykiem *Carcinoma mammae* [1. ramię E-P tego badania to: $n = 16\ 608$ kobiet, średni czas leczenia 5,6 roku, stosowana MHT to skoniugowane estrogeny końskie (*conjugated equine estrogen* – CEE) + MPA; 2. ramię P to: $n = 10\ 739$ kobiet, średni czas leczenia 6,8 roku; terapia CEE]. Oceny tkliwości sutków pacjentki dokonywały na początku (T_0) i po 12 miesiącach hormonoterapii. Stwierdzono, że ryzyko nowej TS po 12 miesiącach było większe u kobiet stosujących MHT: dla CEE vs placebo RR wyniosło 2,15 (95% CI 97–2,35), dla CEE + MPA vs placebo – 3,07 (95% CI 2,85–3,30). Terapia E-P (CEE + MPA) podwoiła ryzyko raka sutka u kobiet z wyjściową (T_0) TS (HR 2,16; 95% CI 1,29–3,74), miała zaś mniejszy wpływ na ryzyko raka u kobiet bez wyjściowej TS (HR 1,17; 95% CI 0,97–1,41). Okazało się także, że nowo powstała TS ma związek ze zwiększonym ryzykiem raka sutka u kobiet stosujących CEE + MPA (HR 1,33; 95% CI 1,02–1,72; $p = 0,03$), u kobiet stosujących tylko CEE ryzyko nie wzrosło (HR 0,98; 95% CI 0,62–1,53) [36].

Zasadnym jest pytanie, stosować czy nie stosować MHT u kobiet z mastalgią. I choć mastalgia jako taka nie znajduje się na liście przeciwwskazań do tego typu terapii, to w przypadku, gdy istnieją ewidentne wskazania do MHT (m.in. nasilone uderzenia gorąca, zlewne poty), zawsze u pacjentek z bólami sutka, po wykluczeniu zmian nowotworowych, należy przeprowadzić rachunek korzyść/ryzyko terapeutyczne (np. obciążony wywiad, genetyka, zwiększenie MGS w trakcie hormonoterapii lub niezależnie od niej). Implikuje to konieczność wnikliwego monitorowania takich pacjentek.

Z drugiej strony należy pamiętać, że bóle piersi są objawem startowym MHT – mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu terapii hormonalnej, trwają zwykle 2–3 miesiące, po czym ustępują zupełnie. Ich występowanie nie jest niczym niepokojącym, o czym pacjentkę należy poinformować przed rozpoczęciem leczenia [37, 38].

Piśmiennictwo

- Deschamps M, Band PR, Coldman AJ, et al. Clinical determinants of mammographic dysplasia patterns. *Cancer Detect Prev* 1996; 20: 610-9.
- Euhus DM, Uyehara C. Influence of parenteral progesterones on the prevalence and severity of mastalgia in premenopausal women: a multi-institutional cross-sectional study. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 596-604.
- Przybył A, Stetkiewicz T, Morawiec Z. Ból piersi jako problem diagnostyczny i kliniczny. *Przeł Menopauz* 2004; 4: 65-7.
- Driancourt MA, Gougeon A, Royere D, et al. Ovarian function. In: Thi-blaut C, Levasseur MC, Hunter RH. *Reproduction in Mammals and Man*. Ellipses, Paris 1993; 281-305.
- Gurpide E, Murphy L. Effects of Hormones and Growth Factors on Human Endometrial Cell Proliferation. In: Lobo RA (ed.). *Treatment of the Postmenopausal Women*. Raven Press Ltd, New York 1994; 363-72.
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimetric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4025-30.
- Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495-501.
- Taffe JR, Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 2002; 9: 32-40.
- Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 629-36.
- Lenton EA, Sulaiman R, Sobowale O, Cooke ID. The human menstrual cycle: plasma concentration of prolactin, LH, FSH, oestradiol and progesterone in conceiving and non-conceiving women. *J Reprod Fertil* 1982; 65: 131-9.
- Okolo S, Ginsburg J. The menopause. In: D Ginsburg J, Prelević A (eds.). *Drug therapy in reproductive endocrinology*. HHG, London 1996; 207-22.
- Burger HG, Dudley E, Mamers P, et al. Early follicular phase serum FSH as a function of age: the role of inhibin B, inhibin A and estradiol. *Climacteric* 2000; 3: 17-24.
- Metcalfe MG, Donald RA, Livesey JH. Classification of menstrual cycles in pre- and perimenopausal women. *J Endocrinol* 1981; 91: 1-10.
- Fournet N, Judd HL. Menopause overview. In: Wallach EE, Zacur HA (eds.). *Reproductive Medicine and Surgery*. 1st ed. Mosby, St. Louis 1995; 961-81.
- Wypych K, Spiewankiewicz B, Sawicki W. [Evaluation of endometrial changes in women with cyclical mastalgia]. *Ginekol Pol* 1995; 66: 451-6.
- Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg* 1989; 13: 699-705.
- Ader DN, South-Paul J, Adera T, et al. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 71-6.
- Peters F, Diemer P, Mecks O, et al. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 54-60.
- Leinster SJ, Whitehouse GH, Walsh PV. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations of a screened population. *Br J Surg* 1987; 74: 220-2.
- Fariselli G, Lepera P. Localized mastalgia as presenting symptom in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 14: 213-5.
- Krzyżak M, Maślach D, Bielska-Lasota M, et al. Breast cancer survival gap between urban and rural female population in Podlaskie Voivodship, Poland, in 2001–2002. Population study. *Ann Agric Environ Med* 2010; 17: 277-82.
- Antoni S, Sasco AJ, Dos Santos Silva I, McCormack V. Is mammographic density differentially associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 337-47.
- Plu-Bureau G, Lę MG, Sitruk-Ware R, et al. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1229-31.
- Belieu RM. Mastodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 461-77.
- Colak T, Ipek T, Kanik A, et al. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 525-30.
- Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 353-72.
- Wetzig NR. Mastalgia: a 3 year Australian study. *Aust N Z J Surg* 1994; 64: 329-31.
- Ortiz-Mendoza CM, Flores MA, Domville Ede G. Mastalgia treatment with tamoxifen. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 502-7.
- O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 18-23.
- Fabre A, Fournier A, Mesrine, et al. [Characteristics and determinants of initiation of premenopausal use of oral progestagens in the French E3N cohort] *Gynecol Obstet Reprod (Paris)* 2010; 39: 310-7.
- Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR, Peris C. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. *Maturitas* 2009; 62: 338-42.
- The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11.
- Plu-Bureau G, Le MG, Thalabard JC, et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 290-6.
- Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Local anaesthetic and steroid combined injection therapy in management of non-cyclical mastalgia. *Breast* 2004; 13: 129-32.
- Crandall CJ, Aragaki AK, Cauley JA, et al. Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone women's health initiative clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 275-85.
- Pertyński T, Stachowiak G. Przeszkórne podawanie 17 β -estradiolu. Postęp w hormonalnej terapii zastępczej? *Przeł Menopauz* 2004; 3: 41-8.
- Stachowiak G, Pertyński T. 17 β -estradiol (1 mg) i drospirenon (2 mg) w terapii hormonalnej okresu pomenopauzalnego. *Przeł Menopauz* 2010; 1: 1-4.