

MASTALGIA

A cura del Dr. G. Antonini

La mastalgia può essere definita come sintomo dolore con o senza altri reperti a carico della mammella.

Questa, rappresenta il disturbo mammario di riscontro più frequente presso l'ambulatorio Senologico: infatti questo sintomo viene riferito con una frequenza variabile ma senz'altro superiore al 50% delle donne visitate (1,2), ed è raramente associato al carcinoma (<5% -3). Tutte le mastalgie interessano con leggera prevalenza la mammella Sx, e la Pt giunge all'osservazione dopo una storia clinica di almeno 1 anno.

Classificazione: è difficile classificare le mastalgie, anche perché queste non hanno sempre un riscontro anamnestico né anatomo-patologico costanti. Viene utilizzata la classificazione del "Cardiff Mastalgia Protocol" perché è quella che comprende anche l'anamnesi ginecologica, e altri elementi che possono aiutare il clinico a meglio comprendere questa complessa e mal definito disturbo (Tab) (4).

a. CARATTERISTICHE ESEMPI

| | |
|-----------------------------------|---|
| SINTOMI RIFERITI | peso, tensione, bruciore |
| RITMO | intermittenti, persistenti |
| DURATA | variazioni nella giornata |
| LOCALIZZAZIONE NELLA MAMMELLA | sede |
| IRRADIAZIONE | sede |
| FATTORI SCATENANTI | Contatto, ciclo |
| FATTORI AGGRAVANTI | Contatto, attività, ciclo |
| FATTORI ALLEVIANTI | analgesici, altri farmaci, reggiseno |
| ALTERAZIONI TIPO DI VITA CONDOTTA | sonno-veglia, problemi coniugali, difficoltà a sollevare pesi |
| MANO | Dominante, indifferente |

Preece

L'aumento del volume nel periodo premenstruale e l'involutione postmenstruale della mammella sono spesso caratterizzate da un dolore e una nodularità che rappresenta di fatto la norma. La mastalgia interessa principalmente le donne di età compresa tra i 20-35 anni e può avere molteplici aspetti ad eziologia differente (Tab.).

| DIAGNOSI | % Preece |
|------------------------|----------|
| Ciclico | 40 |
| Non ciclico | 27 |
| S.di Tietze | 11 |
| Trauma (post biopsia) | 8 |
| Adenosi sclerosante | 4,5 |
| Carcinoma | 1 |
| Varie (extra mammarie) | 9 |

b. Mastalgia ciclica:

è l'aspetto di più frequente riscontro (40%), ed è in rapporto con il periodo premenstruale ove possiamo frequentemente osservare nodularità e/o dolore mammari con una ricorrenza ciclica e pressoché costante nel corso dell'anno. La M.ciclica colpisce donne con età media di 34 anni. Questo stato è caratterizzato da un sovrapporsi di aspetti istologici di sviluppo e regressione ghiandolare, prevalentemente riferiti al quadrante superiore esterno della mammella, non ha però nessuna peculiarità istopatologica, tanto che deve essere considerato una "non patologia"; altre volte invece, il dolore è effettivamente avvertito come forte (Scala analogo visiva del dolore) /o di durata superiore ai 7 giorni che precedono le mestruazioni, con conseguenti alterazioni del tipo di vita condotta e deve essere considerato patologico. La Pt deve essere studiata per almeno 3 mesi consecutivi per accertarsi che la mastalgia sia effettivamente ciclica, facendole annotare la temperatura basale, le caratteristiche del dolore e il periodo di comparsa (Breast pain chart (Vedi)/ Basal body temperature chart, 1).

Gli esami clinico-strumentali non forniscono in genere informazioni utili.

c. Mastalgia non ciclica:

è riscontrata nel 27% dei casi di mastalgia, ed è caratterizzata dalla mancanza di rapporto con il ciclo mestruale come si rende evidente con la scheda per la valutazione del dolore mammario. Si manifesta in donne sia in pre che in post-menopausa, infatti l'età media delle Pts affette è di 43 anni. Il dolore riferito tende ad essere ben localizzabile ("trigger spot"), in genere a carico dei quadranti interni e della regione areolare. Il dolore spesso monolaterale, di durata variabile da minuti a giorni, viene riferito come acuto, urente, pulsante (come da ascesso), pungente e altre volte come una stiletta. Lo studio con la scala analogo visiva evidenzia una intensità inferiore a quella rilevata in corso di M.ciclica. La nodularità della mammella è spesso assente (a differenza di quanto accade nella M.ciclica). Gli esami clinico-strumentali in genere non forniscono informazioni utili alla definizione di una diagnosi (alcune volte è stata osservata una ectasia duttale) e prelievi istologici hanno raramente un equivalente istopatologico.

d. Sindrome di Tietze :

1% di cause di mastalgia, è legata ad una dolorabilità della giunzione condrocostale, e per questo non è una vera mastalgia; la mastalgia viene riferita a carico dei quadranti interni della mammella e, la compressione della regione suscita vivo dolore.

e. Trauma :

8% di cause di mastalgia, si riscontra a carico della sede di una pregressa biopsia o di un trauma (eg: contusione da cintura di sicurezza). L' anamnesi permette di rilevare una complicanza della ferita chirurgica (ematoma, infezione, seroma)

f. Adenosi sclerosante :

4.5% dei casi di M.non ciclica; il reperto mammografico e l' istologia agevolano la diagnosi.

g. Carcinoma :

è una causa rara di M. <5% sec. Haagensen e 0.5% sec Preece; il dolore può essere o meno associato ad una tumefazione palpabile ma visibile alla mammografia mentre l' istologia permette di definire la diagnosi.

h. Dieta ricca in Xantine:

la M. riconosce spesso in questa causa una sua origine (1) tanto che è sempre opportuno chiedere alla Paziente di sospendere caffè, thé, cioccolato dalla dieta aumentando la Vitamina A.

i. Cause varie :

altre patologie extramammarie possono simulare molto bene la mastalgia, infatti alcune volte una angina può esordire come M., mentre più spesso M.non cicliche hanno origine da patologia vertebrale (nel 10-13%, 2).

DIARIO DEL DOLORE MAMMARIO

AMBULATORIO DI SENOLOGIA

NOME COGNOME Nascita:

Abitazione

Telefono

| <i>j. Mese/Giorno</i> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Annotare quanto segue nelle caselle corrispondenti al giorno del mese:

M: mestruazione

x: disagio, senso di tensione mammaria

⊕: dolore mammario intenso, significativo

IMPORTANTE:: Riportare la scheda ad ogni visita di controllo !!!

Da consegnare alla donna con mastalgia. La funzione di questo diario è quello di valutare le caratteristiche della mastalgia (ciclica, non ciclica) e annotare la presenza di disturbi associati. La durata dell'osservazione deve essere sufficientemente lunga (almeno 3 mesi).

Eziopatogenesi

Sono state attribuite molte cause come responsabili della mastodinia:

La Ritenzione di H₂O spesso invocata non è mai stata dimostrata a carico della mammella né è mai stato dimostrato a carico di quale componente la ritenzione si realizzi avvenga.

Psiconeurosi: questa ipotesi non è mai stata dimostrata seriamente (3).

Disendocrinia: sono state proposte 3 teorie:

a) Aumentata secrezione estrogenica da parte dell' ovaio e,

b) Iperestrogenismo relativo: teorie a tutt' ora non dimostrate con il dosaggio ormonale, e difficilmente dimostrabili se il disturbo fosse legato al microambiente tessutale.

c) Iperprolattinemia: studi su Pts con mastalgia hanno mostrato livelli di prolattina nei limiti della norma, ma un aumento della risposta ai test di stimolazione della prolattina con TSH o con Domperidone rispetto nelle donne affette da mastalgia rispetto a Pts di controllo (1, 2).

Altre ipotesi:

a) Alcuni AA hanno dimostrato una iperstimolazione delle cellule della mammella legata a interferenze nel catabolismo dell' ATP da parte di *metilxantine* introdotte nella dieta (thé, caffè) (3).

b) Recenti ipotesi attribuiscono alla anormale sintesi di prostaglandine in rapporto ad una carenza alimentazione in acidi grassi essenziali (4).

TERAPIA

la mastalgia è da considerare una pseudopatologia, fisiologica dunque e NON deve essere trattata se non assicurando la donna che non si tratta di un carcinoma (85% di successo con questo approccio); alcuni studi mostrano una certa efficacia di un reggisenone ben calzante robusto (5). Il passo successivo, per i casi in cui la mastalgia è particolarmente fastidiosa e invalidante deve escludere una gravidanza in atto, e occorre valutare il sintomo per 3 mesi consecutivi, e, se si tratta di M. vera, sono indicate indagini ormonali ed eventuale trattamento endocrinologico (6).

La Pillola: in genere non è causa di M. soprattutto quelle di ultima generazione a basso dosaggio; nei casi in cui si sospetta la pillola essere la causa di M., è conveniente consigliare altri sistemi contraccettivi dopo avere tentato altre pillole. In postmenopausa, se la Pt fa uso di estrogeni, occorre sospenderli.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA M. CICLICA

Diuretici: non vi sono indicazioni al loro impiego.

Progestinici: anche se alcuni AA francesi hanno mostrato la loro efficacia, la letteratura non mostra vantaggi rispetto al placebo.

Bromocriptina: l' alterata risposta della prolattina in seguito ai test di stimolo, fa ipotizzare l' impiego di questo farmaco in questi casi selezionati con le seguenti modalità:

GIORNI DOSE:

| | |
|----|--|
| 1 | 3 1.25 mg /sera a cena |
| 4 | 7 2.5 mg /sera a cena |
| 8 | 11 1.25 mg /sera a cena |
| 12 | successivi 2.5 mg /mattina e 2.5 mg /sera a cena |

La terapia deve protrarsi per un periodo di 4-6 mesi, se si mostra efficace dopo qualche settimana.

2 - Le Ban M.M., Meerschaert R. & Taylor S.: Breast pain: a symptom of cervical radiculopathy. Archives of Physical and Medical Rehabilitation 1979; 60: 315.

3 - Preece P.E., Mansel R.E. & Huges L.E.: Mastalgia: psychoneurosis or organic disease? British Medical Journal 1978; i: 29-30.

1 - Peters F., Pickard C.R., Zimmerman G. & Breckwoldt M.: PRL, TSH and Thyroid hormones in benign breast disease. Klinische Wochenschrift 1981; 59: 403-407.

2 - Kumar S., Mansel R.E., Huges L.E., Woodhead J.S., Edwards C.A., Scanlon M.F. & Newcombe R.G.: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. Cancer 1984; 53: 1311-1315.

3 - Minton J.B., Abou-Issa H., Reiches N. & Roseman J.M.: Clinical and biochemical studies in methylxantines-related fibrocystic disease. Surgery 1981; 90: 299-304.

4 - Horrobin D.F.: Cellular basis of prolactin action: Involvement of cyclical nucleotides polyamines, prostaglandins, steroids, thyroid hormones, Na/K ATPases and Calcium: relevance to breast cancer and menstrual cycle. Medical Hypotheses 1979; 5: 599-614.

5 - Wilson M.C. & Sellwood R.A.: Therapeutic value of supporting brassiere in mastodynia. British Medical Journal 1976; ii: 90.

6 - Pye J.K., Mansel R.E., Hughes L.E.: Clinical experience of drugs treatments for mastalgia. Lancet 1985; ii: 373-377.

Danazolo: questo farmaco agisce come un anti-gonadotropinico sull' asse ipofiso-ovarivo abbassando i livelli ematici di FSH e LH quando somministrato a dosaggi elevati (oltre la dose normalmente impiegata). Il D. si è mostrato efficace nel trattamento sintomatico della Mastalgia ciclica in una elevata % di casi, in dati preliminari di studi multicentrici internazionali con risultati positivi nell' 80% dei casi trattati. Lo schema terapeutico proposto prevede un dosaggio medio di 200 mg/die per 4-6 mesi con possibilità di incrementi del dosaggio sino a 800mg/die: gli effetti collaterali mascolinizanti (incremento ponderale, amenorrea, irsutismo e acne), rari ai dosaggi inferiori, salgono al 100% per dosaggi massimali. Per ridurre gli effetti collaterali è stato proposto una schema con 200 mg/die sino ad ottenere gli effetti desiderati, e proseguire con 25-50 mg/die o con 100 mg a giorni alterni per 4-6 mesi, cicli da ripetere in caso di necessità 1 anno dopo (1).

Cabergolina: con meccanismo simile a quello della bromocriptina, ma più selettivo e con minori effetti indesiderati; il dosaggio va da 0,5mg/settimana (unica dose) a 2 mg/settimana. Farmaco riferito come non teratogeno (viene utilizzato contro la sterilità da iperprolattinemia. Sono riportati trattamenti prolungati per oltre 2 anni senza sequele.

Olio di Rapunzia (stella di sera): sembra che l' efficacia di questo prodotto sia da attribuire all' elevato contenuto di acidi grassi essenziali (7% ac.linolenico, 72% ac linoleico). Viene impiegato nei casi di M. cicliche di lieve entità (2) con dosaggio di 6 capsule/die.

Tamoxifene (Nolvadex): questo anti-estrogeno si è mostrato efficace nel trattamento della M.a dosaggi di 10-20 mg/die per 4-6 mesi (3), ma il farmaco non è registrato per questo impiego per i suoi potenziali effetti cancro induttori (fegato e corpo utero).

Altre terapie:

* La teoria patogenetica sulle metilxantine suggerisce l'abolizione dalla dieta di caffè, cola e cioccolato.

* Altri studi prendono in considerazione la piridossina (B6) come induttore della decarbossilazione della Dopa in Dopamina, inibendo così la sintesi di prolattina (4). Il dosaggio suggerito è di 200 mg/die.

* Studi non controllati prevedono la somministrazione di Vitamina A ovvero di ormoni tiroidei, ma con risultati non valutabili.

MASTALGIE-TERAPIE ETIOLOGICHE PROPOSTE: SINTESI

| | |
|---------------------------------|---|
| Iperestrogenismo | Androgeni/antiestrogeni (Tamoxifene) |
| Insufficienza luteale | Progestinici |
| Iperprolattinemia | Bromocriptina |
| Aumento gonadotropine | Danazolo |
| Aumento metilxantine | restrizione di caffeina |
| Carenza di ac.grassi essenziali | Olio di Rapunzia, olio di borragine, olio di riso |
| Flogosi locale, fibrosi | Iniezioni locali di anestetici, steroidi |
| Varie | B6, OO Tiroidei, Vit.A, opoterapie sostitutive |

1 - Mansel R.E., Wisbey J.R., Hughes L.E.: Controlled trial of the antigonadotrophin danazol in painful nodular benign breast disease. Lancet 1982; i: 928-931.

2 - Pashby N.L., Mansel R.E., Hughes L.E., Hanslip J. & Preece P.E.: A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. British Journal of Surgery 1981; 68: 801.

3 - Ricciardi I. & Ianniruberto A.: Tamoxifen induced regressio of benign breast lesions. Obstetrics and Gynecology 1979; 54: 80-84.

4 - Moretti C., Fabbri A. & Coll.: Pyridoxine (B6) suppresses the rise in prolactin and increases ingrowth hormone induced by exercise. New England Journal of Medicine 1982; 307: 444.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA M. NON CICLICA

Il razionale del trattamento di questo gruppo di affezioni responsabile della M. non ciclica non comprende un trattamento endocrinologico. Nella pratica clinica vengono impiegati FANS con risultati imprevedibili, ma studi controllati non hanno mostrato un vantaggio di questi farmaci rispetto al placebo. Crile propone l'iniezione di anestetico locale con cortisonico nel "trigger spot" con risultati immediati del 75% e a distanza del 50% (1). Altri AA. hanno sottoposto le Pts a exeresi del "trigger spot" con risultati stabili nel 50% dei casi (non è stata rilevata alcuna patologia nel pezzo istologico); in caso di protesi, è possibile che la causa di M. sia attribuibile alla capsula, se la sintomatologia è particolarmente invalidante, è indicata l'asportazione della protesi. Per l'assoluta mancanza di prove sulla sua efficacia, non è invece indicata la mastectomia sottocutanea per la M., come proposto da alcuni AA.

APPROCCIO RAZIONALE AL TRATTAMENTO DELLA MASTALGIA

Il trattamento deve iniziare assicurando la donna dopo avere escluso la possibilità di un carcinoma; l'85% delle Pts risponde stabilmente se adeguatamente rassicurate occorre successivamente invitare la donna a sospendere l'assunzione di derivati xantinici. Il rimanente 15% necessita di ulteriori studi mediante la

scheda per la valutazione del dolore per 3 mesi consecutivi; a questo punto si può prendere in considerazione il trattamento secondo i seguenti schemi:

#Dolore ciclico:

La somministrazione di olio di Rapunzia può rappresentare il primo passo in quanto non ha effetti collaterali e non ha effetti ormonali. Se la Pt non trae giovamento dall' olio, il passo successivo prevede la somministrazione di Danazolo, farmaco che pur avendo alcuni effetti collaterali, ha una efficacia di circa l' 80%; come ultima risorsa, in caso di intolleranza o di inefficacia del Danazolo, si somministra la Bromocriptina: questo farmaco ha una efficacia intermedia rispetto ai due precedenti, con effetti collaterali nel 20% delle Pts. trattate. Non vi sono resistenze crociate tra i differenti principi, che possono pertanto venire impiegati in successione, prima di considerare la M. come intrattabile.

#Dolore non ciclico:

La risposta terapeutica ai farmaci sopraelencati è incostante e assai bassa (> al 45%): in ordine di efficacia abbiamo il Danazolo, la Bromocriptina e l' Olio di Rapunzia. Si può anche provare con la iniezione locale di anestetico locale e cortisone con risultati a distanza del 50%.

#Durata della terapia:

Il trattamento ormonale deve avere una durata di 3 mesi e, in seguito alla sospensione, occorre osservare se il sintomo ricompare; la ricomparsa del sintomo è in genere di minore entità rispetto al periodo precedente alla terapia intrapresa: in caso di forte ripresa della M. riprendere di terapia per altri 3 mesi. Se invece il primo farmaco non ha effetto, sostituirlo con il successivo dopo il periodo di prova (2).

1 - Crile G.: Injection of steroids in painful breasts. American Journal of Surgery 1977; 133: 705.

2 - Pye J.K., Mansel R.E. & Hughes L.E.: Clinical experience of drug treatments for mastalgia. Lancet 1985; ii: 373-377.

E.S.Rachlin. Myofascial pain and Fibromyalgia- trigger point management. Mosby ed. 1994

BIBLIOGRAFIA/LETTURE CONSIGLIATE

2 - Smallwood J.A., Kye D.A. & Taylor I.: Mastalgia: is this commonly associated with operable breast cancer? Annals of the Royal College of Surgeons 1986; 68: 262.

2 - Leinster S.J., Whitehouse G.H. & Walsh P.V.: Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. British Journal of Surgery 1987; 74: 220-222.

3- Haagensen C.D. Diseases of the breast, 3rd Ed. W.B.Saunders London, 1986, p.502.

4- Preece P.E., Huges L.E., Mansel R.E. & Coll.: Clinical Syndromes of mastalgia. Lancet 1976; ii: 670-673.

1- L.E. Hughes, R.E.Mansel, D.J.T. Webster: Benign disorders and diseases of the breast Baillière Tindall Ed.: 1989

2 - Thomas D.B.: Role of exogenous female hormones in altering the risk of benign and malignant neoplasms in human. Cancer Research 1989; 38:3991-4000.

3- Berkowitz G.S., Canny P.F., Vivolsi V.A. & Al.: Cigarette smoking and benign breast disease. Journal of epidemiology and community health 1985; 39:308-131.

4- Foster M.E., Garrahan N. & Williams S.: Fibroadenoma of the breast - a clinical and pathological study. Journal of the Royal College of Surgeons (Edinburgh) 1987.

- 5- Haagensen C.D.: Diseases of the breast, 3rd Ed Philadelphia, W.B Saunders 1986.
- 6- Hughes L.E, Mansell R.E, Webster D.J.: Fibroadenoma and related tumors p 59-73 - Cancer in a fibroadenoma p 65 - *in* Benign disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management; Baillière Tindall 1989.
- 7- Hertel B.F, Zaloudek C. & Kempson R.L: Breast adenomas. *Cancer* 1976; 37: 2891-2905.
- 8- Raganonon C., Fairbairn J.K, Williams S. & Huges L.E: Giant fibroadenoma tumors in adolescence. *Australia and New Zeland Journal of Surgery* 1987; 57: 243-247.
- 9- Rhodes R.H, Frankel K.A, Davis L. & Tatter D.: Metastatic Cystosarcoma fyllodes. *Cancer* 1978; 41: 1179-1187.
- 10- Frantz V.K., Pikren J.W., Melcher G.W. & Auchinloss H.: Incidence of cronic cystic disease in so-called normal breasts. *Cancer* 1951; 4: 762-783.
- 11- Haagensen Jr. D.E., Mazoujian G., & Coll.: Breast gross cystic fluid analyses. I: Isolation and radioimmunoessay for a major component protein. *Journal of the National Cancer Institute* 1979; 62: 239-244.
- 12- Bradlow H.L.: Quanto alla patogenesi delle cisti, , Skidmore F.D., Schwartz M.K., Fleisher M. & Schwartz D.: Cathions in breast cyst,fluid. *in* Angeli (ed.) *Endocrinology of cystic Breast Disease*. New York, Raven Press, 1983, pp 197-202.
- 13- Haagensen C.D.: Diseases of the breast. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986.
- 14- Azzopardi J.G.: Prpblems in Breast Pathology, London, W.B. Saunders, 1979.
- 15- Davies J.D.: Neural invasion in benign dysplasia. *Journal of pathology* 1973; 109: 225-231.
- 16- Dixon J.M., Anderson T.J., & Al.: Mammary duct ectasia. *British Journal of surgery* 1983; 70: 601-603.
- 17- Hughes L.E., Mansel R.E. & Webster D.J.T.: The duct ectasia/periductal mastitis complex. p.123 Tab.11.6 *in* Benign disorders and diseases of the breast - concepts and clinical management. *Ed.* Ballière Tindall 1989.
- 18- Maier W.P., Berger A. & Derrik B.M.: Periareolar abscess in the non-lactating breast. *American Journal of Surgery* 1982; 144: 352-361.
- 19- Bundred N.J., Dixon J.M., & Coll.: Are the lesions of mammary duct ectasia sterile? *British Journal of Surgery* 1985; 72: 844-845.
- 20- Leach R.D., Eykyn S.J. & Phyllips I.: Vaginal manipulation and breast abscesses. *British Medical Journal* 1981; 282: 610-611.
- 21- Hughes L.E., Mansel R.E. & Webster D.J.T.: The duct ectasia/periductal mastitis complex. p.120 *in* Benign disorders and diseases of the breast - concepts and clinical management. *Ed.* Ballière Tindall 1989.
- 22- Stringel G.: Infantile mammary duct ectasia - a cause of bloody nipple discharge. *Journal of Pediatric Surgery* 1986; 21: 671-676.
- 23- Krame W.M. & Rush B.F.: Mammary duct proliferation in the elderly; a hystological study. *Cancer* 1973; 31: 130-137.
- 24- Page D.L, Vander-Zwag R, Roger L.W, & Coll.: Ralationship between component parts of fibrocystic disease disease complex and breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1975, ii: 373-377.
- 25- Wellings S.R., Jensen H.M., Marcum R.G.: An atlas of subgross pathology of the human breast with reference to possible pre-cancerous lesions. *Journal of the National Cancer Institute* 1975, 55: 321-273.

- 26- Azzopardi J. Problems in Breast Pathology. London, W.B. Saunders, 1979.
- 27- Smallwood J.A., Kye D.A. & Taylor I.: Mastalgia: is this commonly associated with operable breast cancer? *Annals of the Royal College of Surgeons* 1986; 68: 262.
- 28- Leinster S.J., Whitehouse G.H. & Walsh P.V.: Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. *British Journal of Surgery* 1987; 74: 220-222.
- 29- Haagensen C.D. Diseases of the breast, 3rd Ed. W.B.Saunders London, 1986, p.502.
- 30- Preece P.E., Huges L.E., Mansel R.E. & Coll.: Clinical Syndromes of mastalgia. *Lancet* 1976; ii: 670-673.
- 31- Preece ? nel libro di Mansel, Hughes & Webster a p 77
- 32- and P.R. & Coll.: Treatment of benign breast disease with vitamin A. *Prev.Med.*, 1984; 13: 549.
- 33- Le Ban M.M., Meerschaert R. & Taylor S.: Breast pain: a symptom of cervical radiculopathy. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation* 1979; 60: 315.
- 34- Preece P.E., Mansel R.E. & Huges L.E.: Mastalgia: psychoneurosis or organic disease? *British Medical Journal* 1978; i: 29-30.
- 35- Peters F., Pickard C.R., Zimmerman G. & Breckwoldt M.: PRL, TSH and Thyroid hormones in benign breast disease. *Klinische Wochenschrift* 1981; 59: 403-407.
- 36- Kumar S., Mansel R.E., Huges L.E., Woodhead J.S., Edwards C.A., Scanlon M.F. & Newcombe R.G.: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. *Cancer* 1984; 53: 1311-1315.
- 37- Minton J.B., Abou-Issa H., Reiches N. & Roseman J.M.: Clinical and biochemical studies in methylxantines-related fibrocystic disease. *Surgery* 1981; 90: 299-304.
- 38- Horrobin D.F: Cellular basis of prolactin action: Involvement of cyclical nucleotides polyamines, prostaglandins, steroids, thyroid hormones, Na/K ATPases and Calcium: relevance to breast cancer and menstrual cycle. *Medical Hypotheses* 1979; 5: 599-614.
- 39- Wilson M.C. & Sellwood R.A.: Therapeutic value of supporting brassière in mastodynia. *British Medical Journal* 1976; ii: 90.
- 40- Pye J.K., Mansel R.E., Hughes L.E.: Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; ii: 373-377.
- 41- Mansel R.E., Wisbey J.R., Hughes L.E.: Controlled trial of the antigonadotrophin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet* 1982; i: 928-931.
- 42- Pashby N.L., Mansel R.E., Hughes L.E., Hanslip J. & Preece P.E.: A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. *British Journal of Surgery* 1981; 68: 801.
- 43- Ricciardi I. & Ianniruberto A.: Tamoxifen induced regressio of benign breast lesions. *Obstetrics and Gynecology* 1979; 54: 80-84.
- 44- Moretti C., Fabbri A. & Coll.: Pyridoxine (B6) suppresses the rise in prolactin and increases ingrowth hormone induced by exercise. *New England Journal of Medecine* 1982; 307: 444.
- 45- Crile G.: Injection of steroids in painful breasts. *American Journal of Surgery* 1977; 133: 705.
- 46- Pye J.K., Mansel R.E. & Hughes L.E.: Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; ii: 373-377.

- 47- Chaudray M.A., Millis R.R., Davies G.C. & Hayward J.L.: Nipple discharge. The diagnostic value of testing for occult blood. *Annals of Surgery* 1982; 196: 651-655.
- 48- Selzer M.H., Perloff L.J., Kelley R.I. & Fitts W.T.: The significance of age in patients with nipple discharge. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1970; 131: 519-522.
- 49- Lewison E.F. & Chambers R.G.: Clinical significance of nipple discharge. *Journal of the American Medical Association* 1951; 147: 295-299.
- 50- Haagensen C.D. *Diseases of the breast*, 3rd Ed. W.B.Saunders London, 1986.
- 51- Rimsten A., Skoog V. & Stenkvist B.: On the significance of nipple discharge in the diagnosis of breast disease. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1976; 142: 513-518.
- 52- Carter D.: Intraductal papillary tumors of the breast - A study of 78 cases. *Cancer* 1977; 39: 1689-1692.