

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

- **Γεώργιος Κουρούνης (επιβλέπων)**
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
- **Μπονίκος Διονύσιος**
Ομ. Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής
- **Νεοκλής Γεωργόπουλος**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- **Γεώργιος Κουρούνης (επιβλέπων)**
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
- **Μπονίκος Διονύσιος**
Ομ. Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής
- **Νεοκλής Γεωργόπουλος**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας
- **Γεώργιος Οδ. Δεκαβάλας**
Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας
- **Δημήτριος Κούκουρας**
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής
- **Γεώργιος Αντωνάκης**
Επίκουρος καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας
- **Κώστας Μάρκου**
Επίκουρος καθηγητής ενδοκρινολογίας

Στους γονείς μου και τα αδέρφια μου

Στη σύζυγό μου Νταϊάνα και το γιό μου Διονύση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΕΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ/SUMMARY	
Λειομυώματα	Συχνότητα και αιτιολογία 6
	Παθολογική Ανατομική 8
	Ταξινόμηση 10
	Συμπτώματα 11
	Κύηση και λειομυώματα 17
	Κακοήθης εξαλαγή 21
	Διάγνωση 21
Καλοήθης Παθήσεις του μαστού	Κύστες 23
	Ινοαδενώματα 24
	Καρκίνος του μαστού σε γυναίκες με ινοαδενώματα 24
	Κλινικά ευρήματα ινοαδενωμάτων 25
	Διάγνωση παθολογίας του μαστού 26
	Φυσική εξέταση 27
	Αυτοεξέταση του μαστού 28
	Υπερηχογράφημα του μαστού 29
	Μαστογραφία 30
	Απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία 33
Όζοι θυρεοειδούς	Συμπτώματα 34
	Είδη όζων 35
	Διάγνωση 36
	Φυσική εξέταση 37
	Υπερηχογραφία 37
	Λήψη βιοψίας 38
Ειδικό μέρος	Υλικά και μέθοδος
Αποτελέσματα	48
Συζήτηση	49
Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	54

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα Λειομυώματα της μήτρας είναι ο συνηθέστερος καλοήθης όγκος στις γυναίκες, ενώ τα ινοαδενώματα στούς μαστούς είναι επίσης συχνά και εμφανίζονται σε νεαρές γυναίκες, συνήθως μετά την εφηβεία και κυρίως στην ηλικία των 20 ετών. Πολλαπλά οζίδια στον ένα ή και στους δύο μαστούς βρίσκονται στο 10-15% των ασθενών.

Τα οζίδια του θυρεοειδούς είναι πολύ πιο συχνά στις γυναίκες παρά στους άνδρες, και ο επιπολασμός τους αυξάνεται με την ηλικία.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισης των όζων του θυρεοειδούς, μονήρων ή πολλαπλών και ινοαδενωμάτων στους μαστούς σε γυναίκες με λειομυώματα της μήτρας.

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική και στο τμήμα Υπερήχων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.

Τα λειομυώματα της μήτρας είναι ο πιο συχνός καλοήθης γυναικολογικός όγκος. Πάνω από το 40% των Καυκάσιων γυναικών θα έχει στην ηλικία των 50 ετών λειομυώματα μήτρας, με αιχμή συχνότητας μεταξύ των ηλικιών 40 και 45.

Το ινοαδένωμα του μαστού μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά πιο συχνά εμφανίζονται σε νεαρές γυναίκες, συνήθως μέχρι την ηλικία των 20 ετών και κυρίως μετά την εφηβεία.

Ο επιπολασμός των όζων θυρεοειδούς φαίνεται να αυξάνει με την ηλικία των γυναικών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Πατρών κ. **Διονύσιο Μπονίκο** για την ηθική και πρακτική βοήθεια που μου έδωσε σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, μου έδειξε επίσης με τη στάση του πώς οι σημαντικοί άνθρωποι έχουν απλή συμπεριφορά.

Τον **Γεώργιο Κουρούνη** Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας για την ηθική υποστήριξη και τη συνεχή ενθάρρυνση κατά την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης.

Το **Νεοκλή Γεωργόπουλο** Επίκουρο Καθηγητή Ενδοκρινολογίας της Αναπαραγωγής για την θεωρητική και πρακτική του βοήθεια με ιδιαίτερη καθοδήγηση στη συγγραφή αυτής της μελέτης.

Το **Δημήτριο Κούκουρα** Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής για την ηθική συμπαράσταση και την πρακτική του βοήθεια στη συλλογή των περιστατικών

Τον **Κώστα Μάρκου** Αναπληρωτή Καθηγητή Ενδοκρινολογίας για την ηθική συμπαράσταση και τη βοήθειά του στην ανάλυση των περιστατικών

Την **Αθηνά Χρυσανθοπούλου** Επιμελήτρια Ακτινολογικού τμήματος και το Γεώργιο Τερζή Ακτινολόγο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών για την υπερηχογραφική εκτίμηση των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Το **Δημήτριο Σιαμπλή** Καθηγητή Ακτινολογίας για τη δυνατότητα που μου παρείχε να πραγματοποιήσω μέρος της μελέτης αυτής στο τμήμα υπερήχων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω το **Γεώργιο Αντωνάκη** Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής–Γυναικολογίας για την ηθική υποστήριξη, την συνεχή ενθάρρυνση και την κριτική εξέταση της Διδακτορικής Διατριβής

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΑ

Τα λειομυώματα της μήτρας είναι καλοήθεις όγκοι που αποτελούνται κυρίως από λείες μυϊκές ίνες συνδεδεμένες με δεσμίδες συνδετικού ιστού.

Μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε σημείο των πόρων του Muller με συχνότερο σημείο εμφάνισης το μυομήτριο.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα λειομυώματα είναι οι συχνότεροι καλοήθεις όγκοι των γεννητικών οργάνων της γυναίκας. Υπολογίζεται ότι 30 έως 40% των γυναικών άνω των 40 ετών έχουν λειομυώματα.[1], Συνήθως ευρίσκονται πολλά μαζί, έχουν ποικίλο μέγεθος και στρογγυλό σχήμα.

Η αιτιολογία της παρουσίας των λειομυωμάτων είναι άγνωστη. Σημαντικός φαίνεται να είναι ο κληρονομικός παράγοντας[2]

Η παθογένεια είναι άγνωστη, αλλά φαίνεται ότι τα οιστρογόνα παίζουν ρόλο, καθώς είναι γνωστό ότι αυξάνονται σε μέγεθος σε οιστρογονικό περιβάλλον. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των λειομυωμάτων θεωρούνται η πρόωρη εμμηναρχή, πιθανώς, λόγω της παρατεταμένης έκθεσης στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη και η ατεκνία[3]. Αντίθετα οι γεννήσεις τελειόμηνων ζώντων νεογνών φαίνεται ότι δρουν προστατευτικά μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης λειομυωμάτων έως και 50%.[4]

Τα λειομυώματα δημιουργούνται και αναπτύσσονται κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας και είναι συχνότερα σε άτοκες γυναίκες και σε γυναίκες που δεν κάνουν ωοθυλακιωρηξία (π.χ. πολυκυστικές ωοθήκες). [5]

Μετά την εμμηνόπαυση τα λειομυώματα υποστρέφουν.

Οι αυτόματες και οι τεχνητές εκτρώσεις δε φαίνεται να αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης. Το ιστορικό υπογονιμότητας φαίνεται ότι αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης λειομυωμάτων[6]. Ο καθορισμός όμως της ακριβούς σχέσης αιτίας - αποτελέσματος στη περίπτωση της υπογονιμότητας είναι εξαιρετικά δύσκολος. Έτσι είναι πολύ

πιθανή η υπόθεση ότι τα λειομυώματα προκαλούν υπογονιμότητα αλλά όχι το αντίθετο.

Αν και δεν υπάρχουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στα λειομύματα, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αύξηση της επίπτωσης σε γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά δύο πρώτα χρόνια και μείωση του μεγέθους τους κατά τον τρίτο χρόνο της θεραπείας.

Δεν υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της χρήσης των αντισυλληπτικών δισκίων στα λειομύματα της μήτρας, πιθανότατα γιατί ακόμη και αν υπάρχει συσχέτιση, αυτή είναι αμελητέα [7][8][9].

Η παχυσαρκία συνδέεται με ανοωθυλακιορρηξία και αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας εξαιτίας της περιφερικής αρωματοποίησης των ανδρογόνων. Επιπρόσθετα, τα ελαττωμένα επίπεδα SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) που παρατηρούνται σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος προκαλούν αυξημένα επίπεδα βιολογικά δραστικών οιστρογόνων. Έτσι, η παχυσαρκία θεωρείται προδιαθεσικός παράγων στην εμφάνιση και στην αύξηση των λειομυμάτων, λόγω των αλλαγών στα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων [10]. Πραγματικά, έχει αποδειχθεί ότι οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης λειομυμάτων σε σχέση με τις λεπτώσμες [11].

Οι καπνίστριες έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης λειομυμάτων έως και 50% πιθανώς λόγω της επίδρασης του καπνίσματος στην παραγωγή και το μεταβολισμό των οιστρογόνων [11].

Η σωματική άσκηση λειτουργεί προστατευτικά στην εμφάνιση των λειομυμάτων [12]. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίζουν λειομύματα μήτρας, πιθανώς λόγω αλλαγών στα επίπεδα των οιστρογόνων.[9]

Έχει αποδειχθεί ότι τα λειομύματα έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση πυρηνικών οιστρογονικών υποδοχέων απ' ό,τι το φυσιολογικό μυομήτριο που τα περιβάλλει[13].

Υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν την ύπαρξη πυρήνων λειομυμάτων από την εμβρυϊκή κιόλας ηλικία στο τοίχωμα της μήτρας, που αργότερα εξελίσσονται σε λειομύματα κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις.

Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι τα λειομύωματα προέρχονται από μετάλλαξη ενός κυττάρου του μυομητρίου. Τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και άλλοι αυξητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση και την ανάπτυξή τους[14],[15].

Τα λειομύωματα μεγαλώνουν αργά αλλά σταθερά και σε κάποιες σπάνιες ακραίες περιπτώσεις μπορούν να φτάσουν σε βάρος τα 10 χιλιόγραμμα και διάμετρο έως 30 εκατοστά.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΩΝ ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΩΝ

Τα λειομύωματα είναι συνήθως πολλαπλά, ευκρινή, σφαιρικά ή ανώμαλα λοβώδη. Τα λειομύωματα δεν έχουν δική τους κάψα αλλά ξεχωρίζουν από το μυομήτριο που τα περιβάλλει.

Στη μακροσκοπική εξέταση και σε εγκάρσια τομή είναι χρώματος ροδαλού, στρογγυλά, λεία και συνήθως σκληρά.

Στη μικροσκοπική εξέταση ξεχωρίζουν δεσμίδες από μαλακό μυϊκό ιστό που διαχωρίζονται από ίνες συνδετικού ιστού.

Η αιμάτωση του όγκου γίνεται από ένα ή δύο μεγάλα αγγεία, που διαπερνούν την κάψα γύρω από τον όγκο. Ο κύριος όγκος έχει ελάχιστη αιμάτωση.

Η εξαλλαγή σε λειομυοσαρκώματα θεωρείται σπανιότατη, πιθανότατα λιγότερο από 0,1%. Παλαιότερα ο ταχύς ρυθμός αύξησης του μεγέθους του λειομύωματος θεωρήθηκε παράγοντας κινδύνου. Αυτή η υπόθεση δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται. Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 1332 υστερεκτομές για λειομύωματα, η συχνότητα των λειομυοσαρκωμάτων ήταν περίπου 0,3%. Τα λειομυοσαρκώματα, είναι συχνότερα, στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και εκδηλώνονται με επώδυνη απότομη αύξηση του μεγέθους της μήτρας ή με αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα.

Τα λειομύωματα υφίστανται πολλές δευτερογενείς αλλαγές, σημαντικές από παθολογοανατομικής και κλινικής άποψης. Οι αλλαγές αυτές ξεκινούν από την αιμάτωση του όγκου σε συνδυασμό με το μέγεθός του. Η πιο συχνή μορφή είναι η υαλοειδής εκφύλιση. Σε ηλικιωμένες γυναίκες, στην υαλοειδή περιοχή μπορεί να συμβεί απασβέστωση.

Η ερυθρά εκφύλιση συνήθως εμφανίζεται στην κύηση και οφείλεται σε άσηπτη νέκρωση λόγω αιμορραγίας μέσα στον όγκο και αιμόλυσης. Δημιουργείται λόγω φλεβικής θρόμβωσης και συνοδεύεται από ισχυρό πόνο. Τα λειομύωματα είναι δυνατόν να υποστούν μια σειρά από εκφυλιστικές αλλαγές, μερικές από τις οποίες είναι δυνατόν να διαγνωστούν μακροσκοπικά. Συχνά τα λειομύωματα υφίστανται αποτιτάνωση, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται πολύ σκληρά στη σύσταση. Κατά τη διατομή τους μπορούν να αποκαλυφθούν περιοχές κυστικής ή βλεννώδους εκφύλισης. Η πιο δραματική αλλαγή είναι αυτή της ερυθράς εκφύλισης, επιπλοκή που συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Αποτελεί ενός είδους εμφράκτου που καταλήγει αιμορραγικό, σκούρο, σαρκώδους σύστασης, λειομύωμα.

Οι επιμήκεις ηωσινώφιλες λείες μυϊκές ίνες παρουσιάζουν χαρακτηριστικά επιμήκεις πυρήνες με ομοιόμορφη κατανομή χρωματίνης. Περιβάλλονται από ινώδη συνδετικό ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο, τον οποίο διατρέχουν αγγεία διαφόρου μεγέθους. Στο συνδετικό ιστό υπάρχει αφθονία μαστοκυττάρων, τα οποία εμφανίζουν μεγάλα κυτταροπλασματικά κοκκία περιέχοντα μια ποικιλία δραστικών ουσιών όπως ηπαρίνη και ισταμίνη. Έρευνες σχετικά με την κατανομή του αριθμού των μαστοκυττάρων δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την παρουσία τους στα λειομύωματα και στο παρακείμενο μυομήτριο [15],[16]. Τα αιμοφόρα αγγεία είναι γενικά ανώμαλα κατανεμημένα, συνήθως με παχύ τοίχωμα. Η παθολογοανατομική διάγνωση του λειομύωματος είναι συνήθως ευχερής, ειδικές ιστοχημικές ή ανοσοϊστοχημικές χρώσεις δεν είναι απαραίτητες.

Μοριακές τεχνικές έδειξαν ότι οι λείες μυϊκές ίνες των λειομυωμάτων παρουσιάζουν διαφορές σε σχέση με το μυομήτριο ως προς τη βαριά άλυσο της μυοσίνης [17]. Άλλες έρευνες απέδειξαν ότι οι λείες μυϊκές ίνες εκφράζουν την πρωτεΐνη bcl-2(γονιδιακό προϊόν που εμποδίζει την κυτταρική απόπτωση) σε αντίθεση με τις ίνες του φυσιολογικού ενδομητρίου που εμφανίζονται γενικά αρνητικές στην ανοσοϊστοχημική χρώση για την ίδια πρωτεΐνη [18]. Είναι πιθανό λοιπόν, η αύξηση του όγκου των λειομυωμάτων να οφείλεται στην μειωμένη κυτταρική απόπτωση.

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των λειομυωμάτων θα γίνει με το πολύ λιγότερο συχνό λειομυοσάρκωμα το οποίο εμφανίζει ανώμαλα προβάλλοντα όρια και ποικιλία στο χρώμα.

Κλασικά, το λειομυοσάρκωμα εμφανίζει υψηλή κυτταροβρίθεια, πυρηνικό πολυμορφισμό, υψηλή μιτωτική δραστηριότητα, με ανώμαλες μιτώσεις νεκρωτικές περιοχές και διηθητικά όρια. Κάποιοι όγκοι όμως παρουσιάζουν ενδιάμεσα ιστολογικά χαρακτηριστικά κλασικών λειομυωμάτων και λειομυωσαρκώματων. Η πρόγνωση αυτών των όγκων είναι δύσκολο να προβλεφτεί και γι αυτό το λόγο αναφέρονται και ως όγκοι των λείων μυϊκών ινών αμφίβολου δυνητικής κακοήθειας (smooth muscle tumors of uncertain malignancy). Παραδοσιακά, η διαφορική διάγνωση μεταξύ των λειομυωμάτων και των λειομυοσάρκωμάτων γινόταν με βάση τον αριθμό των μιτώσεων κατά οπτικό πεδίο. (<5 λειομύωμα και >10 λειομυοσάρκωμα). Νεότερες μελέτες προτείνουν πιο σύνθετους προγνωστικούς αλγόριθμους που περιλαμβάνουν το μιτωτικό δείκτη, την κυτταρική ατυπία και την πηκτική νέκρωση του όγκου [19]. Σπανιότερες παθήσεις που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των λειομυωμάτων είναι το οζίδιο του ενδομήτριου στρώματος, το σάρκωμα του ενδομήτριου στρώματος και η διάχυτη λειομυωμάτωση.

Ταξινόμηση των λειομυωμάτων

Η μήτρα αποτελείται από τρία στρώματα: τον ορογόνο χιτώννα στο εξωτερικό της, το μυομήτριο που είναι παχύ και αποτελείται από τρία στρώματα μυϊκών ινών και το ενδομήτριο που καλύπτει εσωτερικά το μυομήτριο και είναι υπεύθυνο για τη έμμηνο ρύση. Το μυομήτριο είναι παχύ, διατείνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και συσπάται κατά τον τοκετό. Το ενδομήτριο ~~τοίχωμα~~ αυξάνεται κάθε μήνα υπό την επίδραση των ορμονών και αποπίπτει, με τη μορφή της εμμήνου ρύσεως. Αν η γυναίκα συλλάβει, τότε το ενδομήτριο είναι το στρώμα μέσα στο οποίο θα εμφυτευθεί το έμβρυο. Κατά συνέπεια η ποιότητα και το πάχος του ενδομητρίου είναι εξαιρετικά σημαντικά για την εγκυμοσύνη. Ο ορογόνος χιτώννας περιβάλλει εξωτερικά το μυομήτριο και είναι πολύ λεπτός. Τα λειομυώματα ανάλογα με τη θέση τους σε σχέση με το σώμα της μήτρας, ταξινομούνται σε ενδοτοιχωματικά, υποβλεννογόνια, και υπορογόνια.

Τα ενδοτοιχωματικά λειομυώματα, όπως προδίδει το όνομά τους, βρίσκονται μέσα στο τοίχωμα της μήτρας. Συνήθως έχουν μικρό μέγεθος (2-3 cm) και δεν δημιουργούν προβλήματα. Ο όγκος της μήτρας αυξάνεται ελαφρά, καθώς και το σχήμα της, αλλά πέραν αυτού χρειάζεται μόνο να παρακολουθεί κανείς την πιθανή αύξηση του μεγέθους τους. Όταν όμως το μέγεθος των ενδοτοιχωματικών λειομυωμάτων αυξηθεί

αρκετά, τότε αυτά μπορεί να εφάπτονται του ενδομητρίου. Στην περίπτωση αυτή αλλάζουν τα χαρακτηριστικά τόσο της αρχιτεκτονικής, όσο και της υφής του ενδομητρίου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνεται η ποσότητα του αίματος στη έμμηνο ρύση. Αν η γυναίκα προσπαθεί να συλλάβει, τότε μπορεί να έχει δυσκολίες στη σύλληψη λόγω της αλλοιωμένης δομής του ενδομητρίου[20].

Τα υποβλεννογόνια λειομυώματα είναι αυτά τα οποία προβάλλουν στο εσωτερικό της ενδομήτριας κοιλότητας. Κατ' αυτόν τον τρόπο επηρεάζουν άμεσα τη μορφολογία και τη δομή της. Γίνεται έτσι εμφανές ότι τα υποβλεννογόνια λειομυώματα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην ποσότητα του αίματος της εμμήνου ρύσεως. Επιπλέον επειδή επηρεάζεται αρνητικά και η υφή του ενδομητρίου, δημιουργείται πρόβλημα υπογονιμότητας. Στο ενδομήτριο εμφυτεύονται τα έμβρυα και οποιαδήποτε αλλαγή του έχει άμεση επίδραση στην επιτυχή έκβαση της εγκυμοσύνης.

Τα υπορογόνια λειομυώματα δεν αποτελούν μεγάλο πρόβλημα παρά μόνο αν το μέγεθός τους αυξηθεί σε τέτοιο βαθμό που να πιέζονται γειτονικά όργανα. Συνδέονται με τη μήτρα μέσω ενός μίσχου, και γι' αυτό ονομάζονται μισχωτά. Τα λειομυώματα αυτά μπορεί να αυξηθούν πολύ σε μέγεθος και να δημιουργήσουν πιεστικά φαινόμενα σε γειτονικά όργανα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, εφάπτονται με το μείζον επίπλουν ή με το μεσεντέριο, χάνουν την σύνδεσή τους με την ορογόνο επιφάνεια της μήτρας, αναπτύσσουν μια δευτερογενή αιμάτωση και ονομάζονται παρασιτικά λειομυώματα. Τα υπορογόνια λειομυώματα που εκφύονται από το πλάγιο τοίχωμα της μήτρας είναι δυνατόν να εκτείνονται μεταξύ των πετάλων του πλατέως συνδέσμου ή στους συνδέσμους που στηρίζουν τη μήτρα.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα λειομυώματα είναι ασυμπτωματικά. Οι γυναίκες με λειομυώματα είναι δυνατόν να παρουσιάζουν μία ποικιλία συμπτωμάτων ή και συνδυασμό αυτών. Οι πιθανές κλινικές εκδηλώσεις είναι:

Ανώμαλη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα, Μηνορραγία, υπερμηνόρροια, Αναιμία, Πυελική μάζα, Πυελική πίεση, Συχνουρία, Ακράτεια ούρων, Δυσκολία στην ούρηση, Υδρονέφρωση, Δυσκοιλιότητα, Τεινεσμός, Αίσθημα πίεσης στο ορθό, Πυελικό άλγος, Υπογονιμότητα.

Κατά την κύηση παρατηρούνται: Αύξηση του ινομυώματος, Ερυθρά εκφύλιση, Αυτόματα αποβολή και μαιευτικές επιπλοκές.

Η μηνορραγία συνήθως συνδυάζεται με ενδοτοιχωματικά λειομύματα ενώ η μηνομητρορραγία συνδυάζεται με υποβλεννογόνια λειομύματα. Αυτό οφείλεται στην αύξηση της ενδομήτριας κοιλότητας και τη μεγαλύτερη επιφάνεια του ενδομητρίου η οποία αποπίπτει κατά την έμμηνο ρύση.

Επίσης η παρουσία λειομυμάτων έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη αιμάτωση της μήτρας και έτσι η-ποσότητα της εμμήνου ρύσεως αυξάνεται.

Η μεγάλη απώλεια αίματος, όταν συμβαίνει για μεγάλο διάστημα, μπορεί να προκαλέσει αναιμία, καταβολή, αναπνευστική δυσχέρεια

Οξύς πόνος κατά την κύηση, μπορεί να συμβεί, σε ερυθρά εκφύλιση ενός ινομυώματος και οξύ έμφρακτο. Πιεστικός πόνος στην κάτω κοιλιά και στην πύελο μπορεί να συμβεί όταν το λειομύωμα εγκλωβιστεί μέσα στην πύελο. Η δυσπαρέυνεια δεν είναι ασυνήθιστη σε αυτή την περίπτωση. Επίσης πολλές περιπτώσεις με δευτεροπαθή δυσμηνόρροια εμφανίζονται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Παρόλο που πολλές γυναίκες με λειομύματα συλλαμβάνουν, σε ένα μικρό ποσοστό μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα.

Εκτιμάται ότι τα λειομύματα της μήτρας σχετίζονται με υπογονιμότητα σε 5% έως 10% των περιπτώσεων. Εντούτοις, όταν οι άλλες αιτίες αποκλεισθούν, τα λειομύματα είναι υπεύθυνα μόνο για 2% έως 3% των περιπτώσεων υπογονιμότητας.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους τα λειομύματα μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα όπως:

1. Αλλαγή της δομής της ενδομήτριας κοιλότητας μπορεί να εμποδίσει την εμφύτευση.
2. Παραμόρφωση και αύξηση της ενδομήτριας κοιλότητας με αποτέλεσμα να εμποδίσει τη μεταφορά των σπερματοζωαρίων
3. Ανατομική διαταραχή μπορεί να εμποδίσει την είσοδο των σπερματοζωαρίων

στο τράχηλο

4. Διαφοροποιήσεις στη συσταλτικότητα της μήτρας μπορεί να επηρεάσει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων στην ενδομήτρια κοιλότητα
5. Παρουσία στοιχείων αίματος ή αιματοπηγμάτων μπορεί να επηρεάσει την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου
6. Παρουσία λειομυωμάτων κοντά στα σαλπινγικά στόμια μπορεί να δυσχεραίνουν την είσοδο των σπερματοζωαρίων στις σάλπιγγες

Η συχνότητα εμφάνισης λειομυωμάτων στην κύηση είναι 1% περίπου.

Κατά τη διάρκεια της κύησης συμβαίνει μία αύξηση του μεγέθους των λειομυωμάτων, που οφείλεται εν μέρει στο οίδημα και εν μέρει στη υπερτροφία των μυϊκών ινών. Οι επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσουν, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εξαρτώνται από το μέγεθος και τη θέση του ινομυώματος. Στο 75% των περιπτώσεων δεν προκαλούν κανένα σύμπτωμα. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσουν αυτόματες εκτρώσεις, πρόωρο τοκετό, ανώμαλες προβολές, δυστοκία και αιμορραγία μετά τον τοκετό.

Μεγάλα λειομυώματα μπορεί να εμποδίσουν την ανάπτυξη του εμβρύου, με αποτέλεσμα υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη. Λειομυώματα στο κατώτερο τμήμα της μήτρας μπορεί να προκαλέσουν δυστοκία με αποτέλεσμα να χρειαστεί καισαρική τομή.

Τα μισχωτά υπορογόνια λειομυώματα είναι δυνατόν να υποστούν συστροφή του μίσχου τους και αρχικά διακόπτεται η φλεβική ροή με αποτέλεσμα συμφόρηση και εξαγγείωση του αίματος. Αργότερα σταματά η αρτηριακή αιμάτωση με αποτέλεσμα τη νέκρωση του ινομυώματος.

Μερικές φορές είναι δυνατόν να γίνει ρήξη μιας μεγάλης φλέβας στην επιφάνεια ενός μεγάλου ινομυώματος, με αποτέλεσμα ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία. Οι δύο αυτές επιπλοκές απαιτούν επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση αλλά ευτυχώς είναι πολύ σπάνιες.

Στην εμμηνόπαυση παρατηρείται υποστροφή του μεγέθους του ινομυώματος, ενώ εάν έχει υποστεί ασβεστοποίηση, το μέγεθος παραμένει το ίδιο. Οποιαδήποτε αύξηση στο μέγεθος χρειάζεται άμεση χειρουργική αντιμετώπιση για να ελεγχτεί ο κίνδυνος της σαρκωματώδους εξαλλαγής.

ΑΝΩΜΑΛΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το πιο συχνό σύμπτωμα σε γυναίκες με λειομύματα είναι η ανώμαλη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα. Η αιμορραγία πιθανώς να είναι του τύπου της μηνορραγίας ή υπερμηνόρροιας. Δεν υπάρχει τύπος αιμορραγίας από το γεννητικό που να είναι χαρακτηριστικός των λειομυωμάτων, αλλά συνήθως η μητρορραγία δεν είναι χαρακτηριστική και χρήζει περαιτέρω ελέγχου για να αποκλεισθεί παθολογία του ενδομητρίου [21]. Η μηνορραγία μπορεί να είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακή και να καταλήγει σε σοβαρότατη αναιμία ή λιγότερο σημαντική, ικανή όμως να δημιουργεί προβλήματα στην κοινωνική και εργασιακή ζωή της γυναίκας. Παραδόξως, γυναίκες με λειομύωμα μπορεί να εμφανίσουν σπάνια πολυκυτταραιμία, λόγω έκτοπης παραγωγής ερυθροποιητίνης από τον όγκο. Το ακριβές ποσοστό των γυναικών με λειομύματα που θα εμφανίσουν ανώμαλη αιμορραγία από το γεννητικό δεν μπορεί εύκολα να υπολογισθεί. Σε μία πρόσφατη μελέτη εξετάστηκαν γυναίκες με ή χωρίς ανώμαλη αιμορραγία. Οι γυναίκες με ανώμαλη αιμορραγία από το γεννητικό έπασχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό από υποβλεννογόνια ή ενδοτοιχωματικά λειομύματα και είχαν συχνότερα δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας. [22],[23].

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα λειομύματα προκαλούν μητρορραγία δεν είναι γνωστός. Στους προτεινόμενους μηχανισμούς περιλαμβάνονται η αύξηση της επιφάνειας του ενδομητρίου [24], η αυξημένη αγγείωση και αιματική ροή στη μήτρα [25],[26], η απορρύθμιση της φυσιολογικής συσταλτικότητας της μήτρας, η εξέλκωση του ενδομητρίου ή ενδομητρίτις αντίστοιχα με ένα υποβλεννογόνιο λειομύωμα και η πίεση του φλεβικού δικτύου στο μυομήτριο [27].

Νεότερες μελέτες σε μοριακό επίπεδο απέδειξαν τη συμμετοχή των αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους στη φυσιολογική εμμηνορρυσία και στις διαταραχές αυτής [28], στην αυξημένη αγγειογένεση καθώς και στη δημιουργία αγγείων με τροποποιημένη δομή και λειτουργία [29]. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι τα λειομύματα παράγουν ενδογενή οιστραδιόλη [30], η οποία δημιουργώντας τοπική

υπεροιστρογοναιμία πιθανώς οδηγεί σε υπερπλασία του ενδομητρίου και ανώμαλη αιμορραγία.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΠΙΕΣΗ

Η διάγνωση των λειομυμάτων γίνεται συχνά στη βάση της ψηλάφησης μιας ακανόνιστης και μεγάλης σε μέγεθος μήτρας. Σε μια μελέτη 2623 υγιών γυναικών που εξετάστηκαν κλινικά ως μέρος ενός προγράμματος μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου των ωοθηκών, 12,9% βρέθηκε να έχουν λειομυματώδη μήτρα [31]. Όταν τα λειομύματα μεγαλώσουν αρκετά πιθανό να προκαλέσουν πυελικό άλγος ή πίεση.

Η ένταση και η εντόπιση των συμπτωμάτων εξαρτάται από την εντόπιση και το μέγεθος των λειομυμάτων. Όγκοι του οπισθίου τοιχώματος προκαλούν οσφυαλγία, όγκοι του πλατέως συνδέσμου ετερόπλευρο πυελικό άλγος, όγκοι του προσθίου τοιχώματος πίεση της ουροδόχου κύστεως, ενώ λειομύματα που καταλαμβάνουν ολόκληρη την πύελο πιθανώς να προκαλέσουν δυσκολίες στην ούρηση, πίεση στους ουρητήρες και υδρονέφωση, δυσκολία στην αφόδευση ή δυσπαρέυνεια [32]. Λόγω της γειτνίασης της μήτρας με την ουροδόχο κύστη και τους ουρητήρες, αύξηση του όγκου της μήτρας μπορεί να προκαλέσει σημαντικά ουρολογικά προβλήματα. Η ουροδυναμική και η χωρητικότητα της κύστεως μπορεί να αλλάξουν, με αποτέλεσμα η ασθενής να αισθάνεται έπειξη προς ούρηση με πολύ μικρό όγκο ούρων και ακόλουθη συχνουρία. Δυνατόν να εμφανισθεί ακράτεια ούρων, δυσκολία στην έναρξη της ούρησης και στην πλήρη κένωση της κύστης, λόγω αλλαγών στην κυστεοουρηθρική συμβολή, ή επίσχεση ούρων [33],[34]. Ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπιση των λειομυμάτων πιθανό να συμβεί ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πίεση των ουρητήρων με επακόλουθη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οξύ πυελικό άλγος προκαλείται σε περιπτώσεις εκφύλισης ή περιστροφής του λειομύματος. Δυσμηνόρροια μπορεί να εμφανισθεί σαν αποτέλεσμα της αυξημένης ροής αίματος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, αλλά ο πόνος δεν είναι γενικά συχνός σε γυναίκες με λειομύματα [35]. Θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι τα λειομύματα δεν είναι πάντα υπεύθυνα για το πυελικό άλγος. Συνεπώς, η εκπαρήνιση των όγκων και ή υστερεκτομή δεν προσφέρουν πάντα ανακούφιση στην ασθενή από τα συμπτώματά της.

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η σχέση των λειομυωμάτων με προβλήματα γονιμότητας είναι σαφής διότι η επίπτωση αμφοτέρων αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Η φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία περιλαμβάνει πληθώρα παραγόντων, με αποτέλεσμα ο έλεγχος για ένα μεμονωμένο παράγοντα όπως τα λειομύματα να είναι εξαιρετικά δύσκολος. Έχει βρεθεί ότι το 27% των υπογόνιμων γυναικών έχουν λειομύματα, ενώ το 50% των γυναικών με ανεξήγητη υπογονιμότητα επιτυγχάνουν εγκυμοσύνη μετά από εκκυρήνιση των λειομυωμάτων [36].

Παρά τις μεθοδολογικές δυσκολίες που παρουσιάζει ο συσχετισμός λειομυωμάτων και προβλημάτων αναπαραγωγής, μια σειρά από πιθανούς μηχανισμούς έχει προταθεί. Σε αυτούς περιλαμβάνονται μηχανική απόφραξη των σαλπινγγικών στομιών ή παρεμπόδιση της φυσιολογικής συσταλτικότητας του μυομητρίου με αποτέλεσμα δυσκολία στη μεταφορά γαμέτη και εμβρύου [37]. Παραμόρφωση της ενδομήτριας κοιλότητας έχει σαν αποτέλεσμα δυσκολία στην εμφύτευση, ελαττωμένη υποδεκτικότητα της μήτρας και παρεμπόδιση της φυσιολογικής ανάπτυξης της κύησης, αποβολές πρώτου και δεύτερου τριμήνου, πρόωμη ρήξη των υμένων και πρόωρο τοκετό [38], [39]. Επίσης έχει υποστηριχθεί ότι οι ιστολογικές μεταβολές του ενδομητρίου παρεμποδίζουν την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Πραγματικά, έχει βρεθεί ότι το ενδομήτριο που υπέρκειται ενός υποβλεννογόνιου λειομώματος παρουσιάζεται ατροφικό ή εξελκούμενο, πιθανώς λόγω πίεσης, ενώ το ενδομήτριο παράπλευρα του ινομώματος παρουσιάζεται υπερτροφικό, πιθανώς λόγω υπερτροφικής υπεροιστρογοναιμίας και αυξημένης αγγείωσης [40]. Αντίθετα, η πίεση που ασκείται από το λειομύωμα στο παρακείμενο αγγειακό δίκτυο πιθανό να έχει σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη προσφορά κυτοκινών και άλλων παραγόντων απαραίτητων για την εμφύτευση.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι το 27% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε εκκυρήνιση λειομυωμάτων έπασχαν και από υπογονιμότητα. Όταν όμως εξαιρέθηκαν όλοι οι άλλοι παράγοντες, τα λειομύματα φάνηκαν να παίζουν άμεσο ρόλο στην υπογονιμότητα στο 2,4% των ασθενών. Και ενώ οι περισσότεροι συγγραφείς

συμφωνούν στην αιτιολογική σχέση υποβλεπνογόνιων λειομυωμάτων και υπογονιμότητας, λόγω της παραμόρφωσης της ενδομήτριας κοιλότητας, αμφιβολίες υπάρχουν σχετικά με το ρόλο των ενδοτοιχωματικών και υπορογόνιων λειομυωμάτων. Το τελευταίο διάστημα, οι συζητήσεις γύρω από το θέμα εντατικοποιήθηκαν λόγω της κατακόρυφης αύξησης στη χρησιμοποίηση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι Farhi και συν. [41] σε μια αναδρομική μελέτη, ανακοίνωσαν ότι οι γυναίκες με υπορογόνια και ενδοτοιχωματικά λειομύματα έχουν παρόμοια ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης ανά κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου (22,1% και 25,1%, αντίστοιχα). Οι γυναίκες όμως στις οποίες τα λειομύματα παραμόρφωναν την ενδομήτριο κοιλότητα είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας (9% ανά κύκλο). Νεότερες έρευνες [42] μελέτησαν ξεχωριστά την επίδραση υπορογόνιων και ενδοτοιχωματικών λειομυωμάτων στην έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Έδειξαν ελάττωση του ποσοστού επιτυχίας ανά κύκλο IVF σε γυναίκες που έφεραν ενδοτοιχωματικά λειομύματα (16,4%), ενώ η ομάδα γυναικών με υπορογόνια λειομύματα είχε παρόμοια ποσοστά επιτυχίας με την ομάδα ελέγχου (34,1% και 30,1% αντίστοιχα). Και άλλοι ερευνητές [43] επιβεβαίωσαν την αρνητική επίδραση των λειομυωμάτων στο αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Συμπερασματικά, είναι πιθανό ότι οι ενδοτοιχωματικοί όγκοι, πιέζοντας το παρακείμενο αγγειακό δίκτυο σαφώς περισσότερο από τους υπορογόνιους, επηρεάζουν τη διαδικασία ωρίμανσης του ενδομητρίου και τελικά εμποδίζουν την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Η απόφαση για εκπυρήνιση λειομυωμάτων σε μια ασυμπτωματική γυναίκα με ανεξήγητη υπογονιμότητα παραμένει υπό συζήτηση. Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χειρουργική θεραπεία αρμόζει σε ασθενείς με παραμόρφωση της ενδομήτριας κοιλότητας, ενώ θα πρέπει να εξηγούνται λεπτομερώς οι κίνδυνοι και τα οφέλη της χειρουργικής θεραπείας. Προς το παρόν χρειαζόμαστε μεγάλες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες για να αποδείξουμε τη χρησιμότητα της εξαίρεσης των λειομυωμάτων σε αυτές τις γυναίκες.

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ

Η επίδραση των λειομυωμάτων στην κύηση έχει περιγραφεί ήδη από τον Levret το 1771 [44], [45]. Με την αύξηση της ηλικίας του μαιευτικού πληθυσμού, οι γυναικολόγοι θα κληθούν να απαντήσουν σε ολοένα και περισσότερα ερωτήματα που αφορούν στη

σωστή αντιμετώπιση των λειομυωμάτων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η επίπτωση των λειομυωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης κυμαίνεται από 0,09% έως και 4% ανάλογα με τη μελέτη [46][47],[48]. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες όμως παρουσιάζουν μεθοδολογικά προβλήματα, όπως απουσία χρήσης υπερηχογράφου, χρήση υπερηχογράφου μόνο με ειδικές ενδείξεις ή εξαγωγή συμπερασμάτων χρησιμοποιώντας μόνο πληροφορίες που προέρχονται από τη διάγνωση εξόδου, με αποτέλεσμα πιθανότατα την υποεκτίμηση του αριθμού των λειομυωμάτων. Μια μελέτη που εξέτασε υπερηχογραφικά το σύνολο του μαιευτικού πληθυσμού, έδειξε ότι το 4% των εγκύων γυναικών είχαν λειομύματα μεγαλύτερα από 3 εκ.

Κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνεται σημαντικά η παραγωγή οιστρογόνων και προγεστερόνης. Θα περίμενε λοιπόν κανείς μια αύξηση του όγκου των υπαρχόντων λειομυωμάτων. Αντίθετα, προοπτικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των λειομυωμάτων (49-60%) παρουσιάζει αμελητέες αλλαγές του όγκου ($\pm 10\%$), 22-23% παρουσιάζουν αύξηση του όγκου, ενώ 8-27% παρουσιάζουν μείωση [49], [50]. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η αύξηση του όγκου συμβαίνει κατά κύριο λόγο στο πρώτο τρίμηνο, ενώ στη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου δεν υπάρχει περαιτέρω αύξηση. Αύξηση του μεγέθους συμβαίνει συνήθως στα λειομύματα με διάμετρο μεγαλύτερη των πέντε εκατοστών. Η μέση αύξηση του όγκου των λειομυωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 12%, ενώ η μεγαλύτερη αύξηση δεν ξεπερνά το 25% του αρχικού όγκου [50],[51].

Πληθώρα επιπλοκών έχει συσχετισθεί με τα λειομύματα. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 10-40% των γυναικών με λειομύματα θα παρουσιάσουν κάποιου είδους επιπλοκή κατά τη διάρκεια της κύησης. Όπως και προηγουμένως αναφέραμε, λόγω των πολλών μεθοδολογικών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν αυτές οι επιδημιολογικές έρευνες, πιθανότατα τα ανωτέρω ποσοστά είναι υπερβολικά σε σχέση με την πραγματικότητα.

Μια πλειάδα ερευνών αποδεικνύουν τη σχέση των λειομυωμάτων με τις καθ' ἑξίν αποβολές [52], [53]. Οι περισσότερες συμφωνούν στην αιτιολογική σχέση των μεγαλύτερων, υποβλεννογόνιων και ενδοτοιχωματικών όγκων που παραμορφώνουν την ενδομήτρια κοιλότητα με τις καθ' ἑξίν αποβολές [53], [54], σκεπτικισμός όμως υπάρχει για το ρόλο των υπορογόνιων λειομυωμάτων [55]. Πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αποβολή του κυήματος περιλαμβάνουν αυξημένη συσταλτικότητα της μήτρας, αλλαγές στη δραστηριότητα της οξυτοκινάσης και πιεστικά φαινόμενα που

εμποδίζουν μηχανικά την ανάπτυξη του κυήματος και περιλαμβάνουν αυξημένη συστατικότητα της μήτρας, και αλλαγές στη δραστηριότητα της οξυτοκινάσης.

Έχει επίσης αποδειχθεί η αυξημένη επίπτωση επαπειλούμενης έκτρωσης σε γυναίκες με λειομύωματα. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι το 72% των γυναικών στις οποίες η θέση του πλακούντα ήταν σε επαφή με λειομύωμα, παρουσίασαν αιμόρροια από το γεννητικό κατά τη διάρκεια της κύησης σε αντίθεση με το 9% της ομάδας ελέγχου [56].

Οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι οι γυναίκες με λειομύωματα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού [56], αν και μια τέτοια παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε σε όλες τις μελέτες [57]. Σημαντικά αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν οι γυναίκες με μεγαλύτερους όγκους (>6 εκατ.). Σε αντιστοιχία με τις μελέτες σχετικά με την επίπτωση του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με λειομύωματα, αντικρουόμενα είναι και τα αποτελέσματα των μελετών που εξέτασαν την πρόιμη ρήξη των υμένων. Μια από αυτές έδειξε διπλασιασμό του σχετικού κινδύνου σε γυναίκες με λειομύωματα [58], ενώ άλλες μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση .

Η σχέση των λειομυωμάτων με την αποκόλληση του πλακούντα δεν είναι ξεκάθαρη. Φαίνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξάνει σε περιπτώσεις υποβλεννογόνιων, μεγάλων λειομυωμάτων ή σε περιπτώσεις που ο πλακούντας βρίσκεται μπροστά από το λειομύωμα [59]. Η ελαττωμένη αιμάτωση του πλακούντα πιθανώς αποτελεί την παθοφυσιολογική βάση του αυξημένου κινδύνου αποκόλλησης. Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στα λειομύωματα και στον προδρομικό πλακούντα [60].

Μια από τις συχνότερες επιπλοκές των λειομυωμάτων στην κύηση είναι ο πόνος. Οι περισσότερες έρευνες δείχνουν ότι το 5-15% των γυναικών με λειομύωματα χρήζουν εισαγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης για την αντιμετώπιση πυελικού άλγους [59], [61]. Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνει με το μέγεθος του όγκου, ιδιαίτερα εάν αυτό ξεπερνά τα 5 εκατοστά. Οι ασθενείς παρουσιάζουν εντοπισμένη ευαισθησία πάνω από το λειομύωμα, πυρετό, ναυτία, έμετο και ήπια λευκοκυττάρωση. Συνήθως προσέρχονται στο τέλος του πρώτου ή στις αρχές του δεύτερου τριμήνου, περίοδος που αντιστοιχεί στο μεγαλύτερο ρυθμό ανάπτυξης του όγκου του λειομυώματος

Ο πόνος προέρχεται από την ταχεία ανάπτυξη του όγκου με επακόλουθο την ελαττωμένη αιμάτωση, ισχαιμία και νέκρωση (ερυθρά εκφύλιση). Η αντιμετώπιση είναι συνήθως συντηρητική και περιλαμβάνει κλινοστατισμό, ενυδάτωση και αναλγησία.

Ανθεκτικές στη συντηρητική αγωγή περιπτώσεις πιθανώς να χρειαστούν τερματισμό της κύησης ή εκκυρήνιση του ινομυώματος.

Οι αλλαγές στην αιμάτωση του πλακούντα, που παρατηρούνται σε γυναίκες με λειομύματα, πιθανώς να έχουν σαν αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αποκόλλησης του πλακούντα, προεκλαμψίας και ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης. Προς το παρόν δεν έχει αποδειχθεί κάποια συσχέτιση με την προεκλαμψία [62]. Επίσης αυξημένη επίπτωση ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης έχει αποδειχθεί μόνο σε γυναίκες με μεγάλα λειομύματα [63], ενώ υπολογίζεται ότι στο 15% των γυναικών θα συμβεί πρόωρος τοκετός [64]. Από την άλλη πλευρά, έχει αναφερθεί μια σειρά ανωμαλιών της ανάπτυξης των άκρων ή του κρανίου σε γυναίκες με μεγάλα υποβλεννογόνια λειομύματα.

Οι γυναίκες με λειομύματα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανώμαλων προβολών (περίπου 20%), καθώς επίσης και μια τάση για παράταση του τοκετού. Από τις περισσότερες μελέτες φαίνεται ότι τα λειομύματα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα καισαρικών τομών, ειδικά εάν τα λειομύματα εντοπίζονται στο κάτω τριτημόριο της μήτρας [65]. Οι γυναίκες με λειομύματα θεωρείται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Από παθοφυσιολογική άποψη, η ινομυωματώδης μήτρα πιθανώς παρουσιάζει αδυναμία και μη συγχρονισμό των συσπάσεων. Αν και παλαιότερες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή την άποψη, νεότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες απέδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα λειομύματα της μήτρας και την αιμορραγία μετά τον τοκετό [66][67]. Τα νεογνά από μητέρες με λειομύματα έχουν παρόμοια Apgar scores με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, δεν έχει βρεθεί καμία διαφορά στη συχνότητα ενδομητρίου θανάτου.

Ένα πολύ συχνό ερώτημα που απασχολεί το γυναικολόγο είναι εάν η εκκυρήνιση μπορεί να βελτιώσει την κύηση και το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Σαφείς απαντήσεις δεν είναι εύκολο να δοθούν, ειδικά εάν η συζήτηση λαμβάνει χώρα πριν από τη σύλληψη. Το θέμα περιπλέκεται ακόμη περισσότερο εάν η γυναίκα έχει ήδη μια αυτόματη έκτρωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, εξαιρούνται οι μεγάλοι υποβλεννογόνιοι και ενδοτοιχωματικοί όγκοι ή αυτοί που παραμορφώνουν την ενδομήτρια κοιλότητα. Κατά τη διάρκεια της κύησης ο γυναικολόγος πιθανό να προχωρήσει σε εκκυρήνιση ινομυώματος, σε περιπτώσεις ερυθράς εκφύλισης που αντιστέκεται στη φαρμακευτική αγωγή ή σε περιπτώσεις ταχέως αυξανόμενων όγκων για πρόληψη επιπλοκών. Η εξαίρεση των λειομυωμάτων κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής γενικά

αποφεύγεται λόγω του φόβου της μεγάλης αιμορραγίας από την υπέρ-αιματούμενη μήτρα.

Συμπερασματικά, τα λειομύωματα κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνονται, σε όγκο. Πόνος που σχετίζεται με τα λειομύωματα εμφανίζεται αρκετά συχνά κατά τη διάρκεια της κύησης, ανταποκρίνεται όμως τις περισσότερες φορές ικανοποιητικά στη φαρμακευτική αγωγή. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, η χειρουργική θεραπεία έχει καλά αποτελέσματα. Τα λειομύωματα, ειδικά του κάτω τριτημορίου της μήτρας, συνδέονται με αυξημένα ποσοστά καισαρικών τομών και πιθανώς αυξάνουν τον κίνδυνο αποκόλλησης του πλακούντα. Τις περισσότερες φορές όμως, τα λειομύωματα έχουν ελάχιστη επίδραση στην κύηση.[68]

ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΕΞΑΛΛΑΓΗ

Η εξαλλαγή σε λειομυοσάρκωμα θεωρείται σπανιότατη, σε ποσοστό μικρότερο από 0,1%. Παλαιότερα, ο ταχύς ρυθμός αύξησης του μεγέθους του λειομύωματος θεωρήθηκε παράγοντας κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής. Νεότερα δεδομένα δεν υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Σε μια μελέτη που περιέλαβε 1332 υστερεκτομές για λειομύωματα, η συχνότητα των λειομυοσαρκωμάτων ήταν περίπου 3% . Άλλωστε, το λειομυοσάρκωμα, σε αντίθεση με το λειομύωμα, είναι συχνότερο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και εκδηλώνεται με απότομη επώδυνη αύξηση του μεγέθους της μήτρας ή με αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα [69].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΩΝ

Η αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση αποκαλύπτει μια σταθερή, με ανώμαλη επιφάνεια και μεγαλύτερη του φυσιολογικού μήτρα. Οι όγκοι δεν είναι επώδυνοι. Η σύσταση ποικίλει, ως προς την υφή, άλλοτε είναι σκληρή εάν είναι ασβεστοποιημένα λειομύωματα και άλλοτε είναι μαλακή στην περίπτωση κυστικής εκφύλισης του όγκου.

Γενικά οι ινομυωματώδεις μάζες είναι στη μέση γραμμή και ακολουθούν το περίγραμμα της μήτρας . Εάν η μάζα κινείται με τον τράχηλο, αυτό υποδηλώνει λειομύωμα.

Πολλαπλά μεγάλα λειομύωματα μπορούν να αυξήσουν το μέγεθος της μήτρας ώστε να φτάσει το μέγεθος τελειόμηνης κύησης. Τέτοιοι μεγάλοι όγκοι περιέχουν μεγάλα αποθέματα αίματος και μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιοαγγειακή αστάθεια με τις αλλαγές θέσης του σώματος ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Ο κοιλιακός υπερηχογραφικός έλεγχος των έσω γεννητικών οργάνων θα περιγράψει τις βλάβες και θα βεβαιώσει, εάν υπάρχουν φυσιολογικές ωθήκες. Σε περιπτώσεις παχύσαρκων ασθενών όπου υπάρχει υποψία για μórφωμα ωθήκης ή άλλης πυελικής μάζας ο διακολπικός υπερηχογραφικός έλεγχος των έσω γεννητικών οργάνων μπορεί να δώσει περισσότερα στοιχεία και να βοηθήσει στην διάγνωση.

Οι δύο προσεγγίσεις θεωρούνται συμπληρωματικές στη διάγνωση των λειομυμάτων και συνδυαζόμενες με έγχρωμο παλμικό Doppler δίνουν περαιτέρω πληροφορίες για την αγγείωση των εξεταζόμενων οργάνων βοηθώντας στη διάγνωση μεταξύ λειομυμάτων και λειομυοσαρκωμάτων.

Η ύστερο-υπερηχοτομογραφία αποτελεί νεότερη τεχνική και χρησιμοποιείται στη διάγνωση της παθολογίας του ενδομητρίου [70]. Με την ύστερο-υπερηχοτομογραφία είναι δυνατή η διαφορική διάγνωση μεταξύ υποβλεννογόνιου λειομώματος και ενδομητρικού πολύποδα καθώς και το ακριβές ποσοστό του λειομώματος που προβάλλει στο ενδομήτριο.

Η μαγνητική Τομογραφία (MRI) είναι υψηλής ευκρίνειας, ώστε να απεικονίζει τον αριθμό το μέγεθος και τη θέση των λειομυμάτων, αλλά σπάνια είναι απαραίτητη. Είναι δυνατόν όμως να χρησιμεύσει σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπως η διάκριση μεταξύ λειομώματος και αδеноμύωσης καθώς και στην διαφορική διάγνωση διαφορετικών ιστολογικών τύπων[71]-[72].

Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται σαν έναν άλλο τρόπο αξιολόγησης της πυέλου. Χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση του γυναικολογικού καρκίνου[73]

Η υστεροσκόπηση μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση ενός υποβλεννογόνιου ινομώματος και στην αφαίρεσή του.

Η λαπαροσκόπηση θεωρείται καθοριστική στη διαφορική διάγνωση μιας πυελικής μάζας και με την ίδια επέμβαση μπορεί να γίνει και εξαίρεση του ινομώματος.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η ομάδα των καλοθών παθήσεων του μαστού είναι η συχνότερη αιτία προσέλευσης στο γιατρό για προβλήματα σχετικά με τους μαστούς και αποτελεί περίπου το 85% όλων των περιστατικών με πρόβλημα στο μαστό. Οι πιο συχνές καλοήθειες παθήσεις είναι τα καλοήγη ογκίδια, οι φλεγμονές και οι ινοκυστικές αλλοιώσεις ή ινοκυστική μαστοπάθεια. Στα καλοήγη ογκίδια περιλαμβάνονται κυρίως οι κύστεις, τα ινοαδενώματα, τα λιπώματα και τα αδενολιπώματα. [74]

ΚΥΣΤΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Οι κύστεις είναι σύνηθες εύρημα κυρίως σε περί και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι ασθενείς προσέρχονται στον κλινικό γιατρό είτε λόγω της ξαφνικής παρατήρησής τους ύστερα από αυτοεξέταση, με τη μορφή επώδυνης ψηλαφητής σκληρίας μαστού ή ανευρίσκονται κατά τη διάρκεια εξέτασης με μαστογραφία ή υπερηχογράφημα. Συνήθως θεωρούνται ότι είναι λοβιακής αιτιολογίας και προέλευσης και είναι καλοήθειες. Η διαγνωστική προσέγγιση των κύστεων γίνεται με τη βοήθεια των υπερήχων και μετά τη διάγνωση μπορεί να συστηθεί είτε απλή παρακολούθηση στο πλαίσιο του ετήσιου ή εξαμηνιαίου ελέγχου ή εκκενωτική παρακέντηση, εάν είναι υπό τάση, και αποστολή του περιεχομένου για κυτταρολογική εξέταση (σε περισσότερο από 95% των περιπτώσεων το αποτέλεσμα είναι αρνητικό για κακοήθεια). Βέβαια, υπάρχει πιθανότητα αυτή η κύστη να υποτροπιάσει, αλλά αυτό δεδομένης της αρνητικής 1^{ης} κυτταρολογικής εξέτασης δεν είναι ανησυχητικό και απλώς παρακολουθείται. Η αντιμετώπιση των κύστεων είναι κατά βάση συντηρητική και ένα πάρα πολύ μικρό ποσοστό οδηγούνται στη χειρουργική αφαίρεση κυρίως για δύο λόγους: εάν υπερηχογραφικά εντοπίζεται θηλώδης προσεκβολή η οποία είναι πιθανότατα καλοήθης, αλλά χρειάζεται να διαφοροδιαγνωστεί από την ενδοκυστική κακοήθεια, και εάν κατά την παρακέντηση υπάρχει αιμορραγικό υγρό το οποίο όμως δεν έχει δημιουργηθεί από τη διάτρηση ενός αιμοφόρου αγγείου έξωθεν της κύστεως. Όταν οι κύστεις είναι ασυμπτωματικές δεν είναι απαραίτητο να γίνεται παρακέντηση παρά μόνο απλή παρακολούθηση, σύμφωνα με τον ετήσιο έλεγχο της ασθενούς. Όταν υπάρχει φλεγμαίνουσα κύστη, τότε πριν από την παρακέντηση χορηγούνται αντιβιοτικά .

ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΔΙΟΓΚΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Μια άλλη ομάδα είναι τα καλοήγη αδενολιπώματα, τα οποία είναι καλοήγη ογκίδια των οποίων η αντιμετώπιση είναι ή παρακολούθηση έπειτα από κυτταρολογική επιβεβαίωση ή χειρουργική αφαίρεση για ιστολογική ταυτοποίηση.

Τα λιπώματα του μαστού είναι γενικά σπάνιοι όγκοι οι οποίοι δεν δημιουργούν πρόβλημα, δεν χρειάζεται να αφαιρούνται εκτός αν είναι αρκετά ευμεγέθη.

ΙΝΟΑΔΕΝΩΜΑΤΑ

Μια μεγάλη ομάδα καλοήθων παθήσεων του μαστού είναι τα ινοαδενώματα, τα οποία είναι κυρίως καλοήγη ογκίδια, βρίσκονται συνήθως σε νεαρές ηλικίες και είναι συχνότερα σε γυναίκες μέχρι την ηλικία των 35 ετών. Τα ινοαδενώματα εντοπίζονται είτε κλινικά ως ευμεγέθη, ευκίνητα ογκίδια ομαλών ορίων είτε με τη βοήθεια του υπέρηχου και της μαστογραφίας. Υπερηχογραφικά είναι σαφώς περιγεγραμμένα, με ομαλά όρια και έχουν μια χαρακτηριστική εικόνα. Εάν η κυτταρολογική εξέταση μετά από παρακέντηση μας δώσει τη διάγνωση του ινοαδενώματος και αν είναι, μικρότερα από 2cm και η ασθενής είναι νεαρής ηλικίας, συνήθως τα παρακολουθούμε με τακτική υπερηχογραφική εξέταση ανά εξάμηνο ή έτος, και μόνο εάν παρατηρηθεί αύξηση των διαστάσεών τους προχωρούμε σε χειρουργική αφαίρεση.[75],[76]

Όταν το ογκίδιο αναπτύσσεται γρήγορα, θα πρέπει να αφαιρείται για να διαφοροδιαγνωστεί από φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα. [77],[78]

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΙΝΟΑΔΕΝΩΜΑΤΑ

Οι γυναίκες με καλοήγη ινοαδένωμα, αλλά χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού δεν κινδυνεύουν να εκδηλώσουν καρκίνο, σύμφωνα με νέα αμερικανική μελέτη που δημοσιεύεται στο περιοδικό New England Journal of Medicine.

Περισσότερες από 38.000 νέες περιπτώσεις καταγράφονται κάθε χρόνο παγκοσμίως. Η πρώτη ένδειξη είναι το καλοήγη ινοαδένωμα. Ερευνητική ομάδα της Κλινικής Mayo με επικεφαλής τον Dr. Lynn Hartmann έθεσε υπό ιατρική παρακολούθηση 9.087 γυναίκες, ηλικίας 18 έως 85 με καλοήγη ινοαδένωμα για περίπου 15 χρόνια για να αποτιμηθεί ο κίνδυνος. Ζήτησε από έναν παθολογοανατόμο που δεν γνώριζε την ιατρική κατάσταση των γυναικών να κατατάξει τις αλλοιώσεις που εντοπίστηκαν σε τρεις κατηγορίες:

πολλαπλασιαστικές (γρήγορα εξελισσόμενες), μη-πολλαπλασιαστικές και άτυπες (ανώμαλες).

Οι ερευνητές στη συνέχεια έλεγξαν πόσες γυναίκες εκδήλωσαν καρκίνο. Τελικά 707 καρκίνοι καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της 15ετίας. Με την πληροφορία αυτή μπόρεσαν να ελέγξουν αν η κατηγορία των καλοήθων αλλοιώσεων που εξετάστηκαν συσχετιζόταν με μελλοντικό κίνδυνο καρκίνου. Οι γυναίκες μελλαπλασιαστικό ή άτυπο δείγμα καλοήθους όγκου είχαν περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν καρκίνο του μαστού εν συγκρίσει με εκείνες που είχαν μηλλαπλασιαστικό καλοήθες ινοαδένωμα (ποσοστό 27%). Ανά 100 γυναίκες με μηλλαπλασιαστικό καλοήθες ινοαδένωμα περίπου έξι θα εκδηλώσουν τελικά καρκίνο του μαστού συγκριτικά με τις 10 περιπτώσεις ανά 100 που αναμένονται σε ορίζοντα 15ετίας μεταξύ των γυναικών μελλαπλασιαστικές αλλοιώσεις και 19 στις 100 με άτυπο καλοήθες ινοαδένωμα. Για τις γυναίκες ίδιας ηλικίας του γενικού πληθυσμού ο κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου του μαστού σε ορίζοντα 15ετίας είναι πέντε στις 100.[79],[80]

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΙΝΟΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ

Πρόκειται για ογκίδια που αποτελούνται από ινώδη και αδενικό ιστό, τα οποία ίσως να προκαλέσουν δυσφορία και μπορεί να μεγαλώσουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, γι' αυτό είναι επιθυμητό να αφαιρούνται πριν από οποιαδήποτε εγκυμοσύνη. Τα ινοαδενώματα είναι ο πιο κοινός όγκος σε γυναίκες νεαρής ηλικίας, μεταξύ 20-30 ετών, παρόλο που γνωρίζουμε ότι μπορεί να αναπτυχθούν σε οποιαδήποτε ηλικία. Τα ινοαδενώματα συχνά έχουν πολύ μεγάλη κινητικότητα και μπορούν να μετακινηθούν με ευκολία κάτω από το δέρμα μετά από πίεση με τα δάκτυλα. Από τη στιγμή που έχει επιβεβαιωθεί ότι κάποιος όγκος είναι ινοαδένωμα δεν υπάρχει λόγος να αφαιρεθεί, εκτός εάν το επιθυμεί η γυναίκα.

Αν ένας όγκος είναι μεγαλύτερος των δύο εκατοστών, μεγαλώνει, είναι επώδυνος ή η γυναίκα έχει υπερβεί την ηλικία των 30 ετών, ο γιατρός μπορεί να προτείνει την αφαίρεσή του. Η αφαίρεση ενός ινοαδενώματος δεν επηρεάζει καθόλου το μαστό και την ικανότητα για θηλασμό.

Τα ινοαδενώματα δεν επανεμφανίζονται αν αφαιρεθούν ολοκληρωτικά, αλλά είναι πιθανό μελλοντικά να αναπτυχθεί κάποιο άλλο, σε οποιονδήποτε από τους μαστούς[79].

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Από κυτταρολογικής πλευράς τα ινοαδενώματα αποτελούνται από άφθονα τα στρωματικά κύτταρα. Τα ινοαδενώματα είναι καλυμμένα από ινώδες στρώμα και ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες τα ενδοαυλικά τα περιαυλικά, και τα μικτού τύπου, στην οποία συνυπάρχουν ταυτόχρονα και οι δύο μορφές.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Περίπου 90% των ινοαδενωμάτων είναι μικρότερα από τρία εκατοστά σε διάμετρο. Η συντριπτική πλειοψηφία των υπόλοιπων 10%, που είναι τέσσερα εκατοστά ή μεγαλύτερα παρατηρούνται κυρίως σε γυναίκες νεώτερες των είκοσι ετών. Ο όγκος είναι στρογγυλός ή ωοειδής. Η επιφάνεια είναι λεία, ελαστική και οζώδης. Εάν γίνει διατομή του ινοαδενώματος εμφανίζεται συνήθως ομοιογενές και το χρώμα είναι γκρι-λευκό ή σκούρο.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η διάγνωση της παθολογίας του μαστού γίνεται με την κλινική εξέταση, τον υπερηχογραφικό έλεγχο και τη μαστογραφία, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί και λήψη βιοψίας.

Ο αυτοέλεγχος-αυτοεξέταση των μαστών πρέπει να γίνεται ανά μήνα. Η γυναίκα πρέπει να παρατηρεί αρχικά τους μαστούς όρθια προ του καθρέπτη με τα χέρια στους γοφούς πιέζοντας τους ελαφρά.

Ογκίδια στο μαστό συχνά ανακαλύπτονται από την ασθενή και λιγότερο συχνά κατά την εξέταση ρουτίνας του ιατρού. Η αυξανόμενη χρήση της μαστογραφίας αύξησε τη διαγνωστική ικανότητα και σε μη ψηλαφητές ανωμαλίες. Μια μάζα στη μασχάλη χωρίς προφανή κακοήθεια στους μαστούς είναι σπάνια περίπτωση μεταστατικού καρκίνου του μαστού.

Τα ογκίδια είναι ευκολότερο να ψηλαφηθούν σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με πολύ λιπώδη ιστό, παρά σε νεαρότερες, με «πυκνούς» και συχνά «οζώδεις» μαστούς. Μια περιοχή μεγαλύτερης πυκνότητας μέσα σε φυσιολογικά οζώδη μαστό, μπορεί να είναι η μόνη ένδειξη υποκείμενης κακοήθειας.

Ασυμμετρία, εμφάνιση μάζας και εισολκή του δέρματος είναι ευρήματα που

χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Μετά, η ασθενής κάθεται σε ύπτια θέση και ψηλαφά κάθε μαστό με το αντίθετο χέρι.

Εισολκή των θηλών, ρίκνωση του δέρματος («φλοιός πορτοκαλιού») ή δερματικές διαβρώσεις είναι συνήθως προφανείς, αλλά είναι σημεία ύποπτα για κακοήθεια.

Περίπου 30-40% των βλαβών που αρχικά θεωρήθηκαν κλινικά ως κακοήθεις, αποδεικνύονται καλοήθεις κατά την ιστολογική εξέταση [80]. Αντίστροφα, 20-25% των κλινικώς καλοήθων βλαβών θα αποδειχτούν κακοήθεις με τη βιοψία [81].

Οι γυναίκες από ηλικία 20-40 ετών πρέπει να υποβάλλονται κάθε 2-3 χρόνια σε ιατρική εξέταση και αξιολόγηση, ενώ σε ηλικία πάνω από 40 ετών πρέπει να ελέγχονται μία φορά τον χρόνο.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Οι όγκοι του μαστού, ιδιαίτερα οι καρκινικοί είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτονται μόνο από τη φυσική εξέταση ή την μαστογραφία. Ο μαστός αλλάζει ελαφρώς κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Στην προεμμηνορρυσιακή φάση οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν αυξημένους αβλαβείς όζους και διογκωμένους μαστούς. Σπάνια αυτό μπορεί να επισκιάσει μία υποκείμενη εξεργασία και να κάνει δύσκολη την εξέταση. Τα ευρήματα πρέπει να καταχωρηθούν προσεκτικά στο ιατρικό αρχείο ώστε να αποτελέσουν τη βάση μελλοντικών αναφορών[82]

1. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Η επισκόπηση αρχικά γίνεται ενώ η γυναίκα κάθεται άνετα με τα χέρια της χαλαρά στο πλευρό της. Οι μαστοί συγκρίνονται για τη συμμετρία, το περίγραμμα και την εμφάνιση του δέρματος. Το οίδημα, το ερύθημα αναγνωρίζονται εύκολα και τυχόν πτυχές του δέρματος, ή εισολκή της θηλής, φαίνονται καλύτερα, εάν η ασθενής σηκώσει τα χέρια της πάνω από το κεφάλι και κατόπιν τα πιέσει στη μέση της, δηλαδή συσπώντας τους θωρακικούς μυς. Ψηλαφητοί ή ακόμα και μη ψηλαφητοί όγκοι που καταστρέφουν τους συνδέσμους του Cooper, μπορούν να οδηγήσουν σε πτύχωση του δέρματος, με αυτούς τους χειρισμούς.

2. ΨΗΛΑΦΗΣΗ

Γίνεται μεθοδική ψηλάφηση κάθε μαστού, ενώ η γυναίκα είναι καθιστή. Μερικοί γιατροί προτείνουν ψηλάφηση των μαστών σε επιμήκεις ζώνες, αλλά η ακριβής τεχνική ψηλάφησης που χρησιμοποιείται, δεν είναι πιθανώς, τόσο σημαντική, όσο η

πλήρης εφαρμογή της σε όλο το στήθος. Μια πολύ αποτελεσματική μέθοδος είναι η ψηλάφηση του μαστού σε έκκεντρους κύκλους προοδευτικά μεγαλύτερης διαμέτρου μέχρι να καλυφθεί όλος ο μαστός. Ο αιωρούμενος μαστός ψηλαφάται βάζοντας το ένα χέρι ανάμεσα στον μαστό και το θωρακικό τοίχωμα και στη συνέχεια ο μαστός ψηλαφάται απαλά ανάμεσα στα χέρια που εξετάζουν. Οι μασχαλιαίες και υπερκλείδιες χώρες ψηλαφώνται για διογκωμένους λεμφαδένες. Όλη η μασχαλιαία κοιλότητα, το άνω έξω τεταρτημόριο του μαστού και η μασχαλιαία ουρά του Spence ψηλαφώνται για πιθανές μάζες.

Ενώ η ασθενής είναι σε ύπτια θέση με το ένα χέρι της πάνω από το κεφάλι, ο σύστοιχος μαστός ψηλαφάται πάλι προσεκτικά από την κλείδα ως τις πλευρές. Αν ο μαστός είναι μεγάλος, τοποθετείται ένα μαξιλάρι κάτω από την ωμοπλάτη, ώστε να ανυψωθεί η πλευρά που εξετάζεται, διαφορετικά, ο μαστός τείνει να πέσει προς την μία πλευρά, κάνοντας την ψηλάφηση του ετερόπλευρου ημισφαιρίου δύσκολη.

Τα κύρια στοιχεία που αναγνωρίζονται κατά την ψηλάφηση του μαστού είναι η ευαισθησία, η ύπαρξη όζων και μαζών. Οι περισσότερες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν φυσιολογικό οζώδες μαστικό παρέγχυμα. Οι όζοι είναι διάχυτοι, αλλά κυριαρχούν στα άνω έξω τεταρτημόρια, όπου και ο περισσότερος μαστικός ιστός. Οι καλοήθεις παρεγχυματικοί όζοι είναι μικροί, παρόμοιοι σε μέγεθος και ασαφώς καθοριζόμενοι.

Αντίθετα ο καρκίνος του μαστού είναι συνήθως μια μη ευαίσθητη, σταθερή μάζα με ανώμαλα όρια. Κατά την ψηλάφηση είναι σαφώς διαφορετική από τους παρακείμενους όζους. Μια κακοήθης μάζα μπορεί να καθηλώνεται στο δέρμα ή την υποκείμενη περιτονία.

ΑΥΤΟΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η αυτοεξέταση του μαστού, αυξάνει την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου και μπορεί να αυξήσει την επιβίωση ασθενών με καρκίνο του μαστού [83]. Στην πραγματικότητα, οι περισσότεροι όγκοι του μαστού ψηλαφώνται αρχικά κυρίως από τις γυναίκες παρά από του ιατρούς. Αν και οι νέες γυναίκες εμφανίζουν μικρή επίπτωση καρκίνου του μαστού, αυτές, πρέπει από νωρίς να διδαχθούν την αυτοεξέταση του μαστού, ώστε να τους γίνει συνήθεια.

Οργανώσεις, όπως η American Cancer Society, υποστηρίζουν μαθήματα στην αυτοεξέταση του μαστού. Ο καθησυχασμός, η υποστήριξη και η εκπαίδευση της

ασθενούς μπορούν να βοηθήσουν τις γυναίκες να ξεπεράσουν τα ψυχολογικά τους εμπόδια της συστηματικής αυτοεξέτασης του μαστού.

Η γυναίκα πρέπει να εξετάζει τους μαστούς της σε όρθια ή καθιστή θέση μπροστά από έναν καθρέπτη *ερευνώντας για ασυμμετρία, πτύχωση δέρματος ή εισολκή θηλής*. Σηκώνοντας τους βραχίονες πάνω από το κεφάλι ή πιέζοντας τα χέρια της στους γλουτούς της, ώστε να συσταλούν οι θωρακικοί μύες, κάθε πτύχωση του δέρματος θα φανεί καλύτερα. Σε όρθια ή καθιστή θέση, πρέπει να ψηλαφήσει προσεκτικά τους μαστούς της με τα δάκτυλα του αντίθετου χεριού. Αυτό μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια του μπάνιου, γιατί το νερό και το σαπούνι μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία της ψηλάφησης. Τέλος, ξαπλώνει και ψηλαφά πάλι κάθε τεταρτημόριο του μαστού, καθώς και τη μασχάλη.[84]

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να εξετάζουν τους μαστούς τους κάθε μήνα την εβδομάδα μετά την έμμηνο ρύση. Όλες οι γυναίκες πρέπει να διδαχθούν να αναφέρουν κάθε ανωμαλία ή αλλαγή στον ιατρό τους.

Αν ο ιατρός δεν μπορεί να επιβεβαιώσει τα ευρήματα της ασθενούς, η εξέταση επαναλαμβάνεται σε ένα μήνα ή μετά την επόμενη εμμηνορυσία.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΜΑΣΤΩΝ

Το υπερηχογράφημα του μαστού είναι δημοφιλής απεικονιστική τεχνική. Αν και πρόσφατες αναφορές έδειξαν ποσοστά ανίχνευσης καρκίνου σχεδόν τόσο υψηλά όσα εκείνα τα οποία επιτυγχάνονται με μαστογραφία ακτίνων Χ, επαναληπτικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν την αξία του υπερηχογραφήματος, ως τεχνική μαζικού ελέγχου [85]. Το υπερηχογράφημα δεν μπορεί να ανιχνεύσει μικροαποτιτανώσεις και δεν είναι τόσο χρήσιμο, όσο η μαστογραφία, σε λιπώδεις μαστούς. Το υπερηχογράφημα μπορεί να είναι χρήσιμο στην αναγνώριση μη αποτιτανωμένων καρκίνων στον πυκνό μαστικό ιστό προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αλλά συνήθως χρησιμοποιείται για τη διάκριση καλοήθων κύστεων από συμπαγείς όγκους.

Το υπερηχογράφημα πραγματικού χρόνου είναι 95-100% ακριβές στην διαφοροδιάγνωση συμπαγών μαζών από κύστες [86]. Ωστόσο, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας διότι, μια εμφανής μάζα πρέπει να μελετηθεί με βιοψία και μια κυστική μάζα μπορεί να μελετηθεί με αναρρόφηση με βελόνη που είναι κατά πολύ φθηνότερη από το υπερηχογράφημα.

Ο πρωταρχικός ρόλος του υπερηχογραφήματος είναι η αξιολόγηση μιας φαινομενικά, καλοήθους, μη ψηλαφητής πυκνότητας που αναγνωρίζεται με μαστογραφία. Αν μια τέτοια εξεργασία είναι μια απλή κύστη, δεν χρειάζονται περαιτέρω χειρισμοί. Σπάνια το υπερηχογράφημα μπορεί να αναγνωρίσει έναν μικρό καρκίνο εντός μιας κύστης, ένα ενδοκυστικό καρκλαιομύωμα. Αυτές οι «σύνθετες κύστεις» απαιτούν χειρουργική βιοψία.

ΜΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

Μέχρι σήμερα η μαστογραφία παραμένει η καλύτερη διαγνωστική μέθοδος του καρκίνου του μαστού [87]. Στο παρελθόν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές κλινικές μελέτες με σκοπό τη σύγκριση γυναικών που παρακολουθούνται τακτικά με μαστογραφία και γυναικών που δεν παρακολουθούνται [88],[89],[90],[91],[92],[93],[94],[95]. Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό γυναικών, αφορούν σε πολυετή παρακολούθηση και έχουν αποδείξει τη σημασία του σταθερού μαστογραφικού ελέγχου στις ασυμπτωματικές γυναίκες για τη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού. Δυστυχώς, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν παρόμοιες μελέτες. Η μαστογραφία όπως αποδεικνύεται από τις παραπάνω σχετικές μελέτες, παραμένει η βασική μέθοδος πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και άρα μείωσης της θνησιμότητας από τη νόσο.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν στατιστικά δεδομένα που να αναδεικνύουν το ποσοστό των γυναικών που υποβάλλονται σε περιοδικό μαστογραφικό έλεγχο. Ενδείξεις, ωστόσο, υπάρχουν, ότι όλο και περισσότερο οι Ελληνίδες εξοικειώνονται με την μέθοδο. Το γεγονός αυτό πιστοποιήθηκε και από την ερευνητική εργασία του Κεραμόπουλου και συν. [84]. Σ' αυτήν την αναδρομική μελέτη αναφέρονται μέθοδοι με τις οποίες ανιχνεύθηκε ο καρκίνος του μαστού σε 1067 γυναίκες που χειρουργήθηκαν στο Π.Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Τμήμα Ογκολογίας Μαστού και στο νοσοκομείο «ΙΑΣΩ», μεταξύ των ετών 1980-2003. Επιπλέον συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά του όγκου τους, το συνολικό και το ελεύθερο νόσου διάστημα επιβίωσής τους ανάλογα με τον τρόπο διάγνωσης. Από την ανάλυση αυτή προέκυψε, ότι η πλειοψηφία των γυναικών (εντόπισαν τον όγκο μόνες τους (74%), ενώ στο 12,3% των περιπτώσεων, η διάγνωση έγινε με μαστογραφία. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν, ότι στις περιπτώσεις όπου ο όγκος εντοπίστηκε με μαστογραφία, η νόσος ήταν σε πρώιμο

στάδιο και οι γυναίκες επιβίωσαν χωρίς τη νόσο και συνολικά για μεγαλύτερο διάστημα.

Επίσης, παρατηρήθηκε σαφής αύξηση του αριθμού των γυναικών που έκαναν μαστογραφία πριν από το 1996 και μετά το 1996, σε σχέση με τον αριθμό των γυναικών που βρήκαν τον όγκο με άλλο τρόπο. Ακόμη προέκυψε και το ότι στην ομάδα των ασθενών στην οποία ο όγκος εντοπίστηκε με τακτική μαστογραφία, μόνο μία ασθενής παρουσίασε συστηματική υποτροπή (1,6%), ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια τοπική υποτροπή ή θάνατος. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ένδειξη καλύτερης πρόγνωσης στις περιπτώσεις, όπου ο όγκος εντοπίζεται με μαστογραφία. Ο Tabar στο άρθρο, σχετικά με την κλινική μελέτη Two County, αναφέρει αυξημένη επιβίωση της ομάδας που υποβάλλεται σε περιοδικό μαστογραφικό έλεγχο [RR=0,68, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0,59, 0,80)] (2), ενώ ο Hellman, σχολιάζοντας τα αποτελέσματα της Two County, υποστηρίζει, ότι η πρώιμη μαστογραφική διάγνωση της νόσου αποτρέπει την εκδήλωση θανατηφόρων μεταστάσεων, που ενδεχομένως θα συνέβαιναν το χρονικό διάστημα μέχρι τον κλινικό εντοπισμό της νόσου [96].

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης του Malmo, δείχνουν μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού στις γυναίκες 40-49 ετών που έκαναν τακτικά μαστογραφία [RR=0,64, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0,45, 0,89)] [97]. Ιδιαίτερα για τις γυναίκες 50-74 ετών, η κλινική δοκιμή της Στοκχόλμης έδειξε σχετικό κίνδυνο θανάτου 0,62 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0,38-1,0) υπέρ της ομάδας που παρακολουθείτο με μαστογραφία [98]. Στην ανασκόπηση από τον Richards αναφέρεται μείωση κατά 12% της 5ετούς επιβίωσης στις περιπτώσεις καθυστερημένης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού [99]. Αρκετοί ερευνητές επισημαίνουν, ότι η μαστογραφία, εφόσον δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης σε πρώιμα στάδια της νόσου, επιτρέπει την εφαρμογή συντηρητικής χειρουργικής θεραπείας [100], εξασφαλίζοντας έτσι καλύτερη ποιότητα ζωής.

Δυστυχώς στην πραγματικότητα, το ποσοστό των γυναικών που τακτικά εξετάζονται για καρκίνο του μαστού είναι χαμηλό. Ο Coats αναφέρει, ότι σε δείγμα 1619 ασθενών ηλικίας 20-44 ετών από διάφορες περιοχές των Ηνωμένων πολιτειών, 71% των όγκων είχαν εντοπισθεί από την ίδια την ασθενή, 9% από τακτική κλινική εξέταση και 20% από μαστογραφία [101]. Η Newcomer αναφέρει, ότι σε ασθενείς >50 ετών, 48% των όγκων βρέθηκαν από την ίδια την ασθενή, 11% από κλινική εξέταση και 41% από μαστογραφία [102].

Αργά αυξανόμενοι όγκοι του μαστού μπορούν να διαγνωσθούν με μαστογραφία τουλάχιστον δύο χρόνια πριν η μάζα αποκτήσει τέτοιο μέγεθος ώστε να ανιχνεύεται με την ψηλάφηση [103]. Πρακτικά η μαστογραφία είναι η μόνη αναπαραγωγίμη μέθοδος για την ανίχνευση του μη ψηλαφητού καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, η ακριβής χρήση της, απαιτεί άρτιο εξοπλισμό και έμπειρο ακτινολόγο. Η ενεργητική συμπίεση του μαστού είναι απαραίτητη, ώστε να ληφθούν καλές εικόνες, ενώ πρέπει να λεχθεί στις ασθενείς, ότι η συμπίεση του μαστού προκαλεί δυσφορία.

Στον καρκίνο του μαστού οι πιο συχνές διαγνωστικές ανωμαλίες στην μαστογραφία είναι οι συρρέουσες πλειομορφικές μικροαποτιτανώσεις [104]. Τυπικά 5-8 αποτιτανώσεις συρρέουν σε μια περιοχή του μαστού. Οι αποτιτανώσεις αυτές μπορούν να σχετίζονται με την πυκνότητα του όγκου στην μαστογραφία ή η πυκνότητα του όγκου μπορεί να μην εμφανίζει στοιχεία αποτιτανώσεων. Τέτοια πυκνότητα έχει συνήθως ανώμαλα ή ακαθόριστα όρια, μπορεί δε να οδηγήσει σε αλλοίωση της αρχιτεκτονικής, η οποία μπορεί να είναι λεπτή δύσκολα ανιχνεύσιμη σε ένα πυκνό μαστό. Άλλα ευρήματα στην μαστογραφία που υποδηλώνουν καρκίνο του μαστού είναι η ύπαρξη μάζας, αλλοίωση της αρχιτεκτονικής και λέπτυνση ή εισολκή του δέρματος.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για μαστογραφία :

- Έλεγχος σε τακτά διαστήματα των γυναικών εκείνων που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Περίπου το ένα τρίτο των ανωμαλιών που ανιχνεύονται στη μαστογραφία ελέγχου αποδεικνύονται κακοήθεις, όταν διενεργείται βιοψία [105].
- Αξιολόγηση μιας ύποπτης ή ασαφής καθοριζόμενης μάζας του μαστού ή κάθε άλλης ύποπτης αλλαγής του μαστού.
- Αρχική εκτίμηση κάθε μαστού και εν συνεχεία σε ετήσια διαστήματα για να διαγνωσθεί ένας δυνητικά θεραπεύσιμος καρκίνος μαστού, πριν διαγνωσθεί κλινικά.
- Έλεγχος για λανθάνοντα καρκίνο του μαστού σε ασθενή με μεταστατική νόσο σε μασχαλιαίους λεμφαδένες ή αλλού από άγνωστη πρωτοπαθή εστία.
- Έλεγχος πριν από αισθητικές επεμβάσεις ή βιοψίας κάποιας μάζας.
- Παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του μαστού που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με διατήρηση του μαστού και ακτινοβολία.

Βιοψία πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με εμφανή ή ύποπτη μάζα παρά τα ευρήματα της μαστογραφίας. Πριν από την βιοψία γίνεται μαστογραφία, ώστε να επισημανθούν περιοχές και να ελεγχθεί ο ετερόπλευρος μαστός.

Η μαστογραφία δεν υποκαθιστά ποτέ την βιοψία (ιδιαίτερα, όταν συμβαίνει σε πυκνό μαστικό ιστό, νέων γυναικών, με ινοκυστικές αλλοιώσεις).

Στην πράξη, η ευαισθησία της μαστογραφίας κυμαίνεται περίπου από 60-90%, ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς (πυκνότητα μαστού) και το μέγεθος, τη θέση και τη μαστογραφική εμφάνιση του όγκου. Η μαστογραφία εμφανίζει μικρότερη ευαισθησία σε νεαρές γυναίκες με πυκνό μαζικό ιστό, από ότι σε μεγαλύτερες γυναίκες, που τείνουν να έχουν λιπώδεις μαστούς, στους οποίους η μαστογραφία μπορεί να ανιχνεύσει τουλάχιστον 90% των κακοηθειών. Μικροί όγκοι, ιδιαίτερα αυτοί, χωρίς αποτιτανώσεις, ανιχνεύονται δυσκολότερα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς. Η ειδικότητα της ευαισθησίας είναι περίπου 30-40% για μη ψηλαφητές ανωμαλίες στην μαστογραφία και 85-90% για κλινικά σαφείς κακοήθειες [106].

Η ξηρομαστογραφία έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά τα προηγούμενα 20 χρόνια και παράγει εξαιρετικές εικόνες. Ωστόσο, έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη δόση ακτινοβολίας στους μαστούς από άλλες τεχνικές απεικόνισης [107]. Γι αυτό τον λόγο, χρησιμοποιείται όλο και σπανιότερα και πιθανώς θα εγκαταλειφθεί.

- Η μαστογραφία μπορεί να παράγει εικόνες, τόσο υψηλής ποιότητας, όσο και η ξηρομαστογραφία. Με καλή τεχνική και καλοδιατηρημένο σύγχρονο εξοπλισμό η μαστογραφία δίνει μόνο 0,02-0,03 cGy στην μέση περιοχή του μαστού με ολική δόση δέρματος 0,2-0,3 cGy [106].

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η μαγνητική τομογραφία γίνεται όλο και πιο δημοφιλής, ως μέσο απεικόνισης του μαστού [107]. Τείνει να είναι πολύ ευαίσθητη, αλλά όχι πολύ ειδική, οδηγώντας σε βιοψία πολλών καλοηθών εξεργασιών. Ενίσχυση της απεικόνισης με κάποιο χημικό σύμπλοκο του γαδολινίου μπορεί να διακρίνει ανάμεσα σε καλοήθεις και κακοήθεις εξεργασίες με ποικίλους βαθμούς ακριβείας. Έχουν προταθεί πολλοί ρόλοι για την μαγνητική τομογραφία του μαστού. Η έλλειψη έκθεσης σε ακτινοβολία καθιστά τη μαγνητική τομογραφία ιδανική για μαζικό έλεγχο υγιών γυναικών, αν και μία τέτοια ευρεία χρήση είναι πιθανώς πολύ δαπανηρή. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας είναι η εκτίμηση εστιακών, ασύμμετρων περιοχών που ανιχνεύονται με μαστογραφία.

Η εστιακή ασυμμετρία είναι συνήθως καλοήθης, αλλά μπορεί να είναι και κακοήθης και η μαγνητική τομογραφία βοηθά στην αναγνώριση ασθενών, στις οποίες περιοχές εστιακής ασυμμετρίας πρέπει να ελεγχθούν με βιοψία. Συνήθως μια ουλή μπορεί εύκολα να διακριθεί από έναν υποτροπιάζοντα όγκο, με βάση την εκτίμηση και την ελαχιστοποίηση της ουλής με το χρόνο. Μερικές ουλές ωστόσο, δεν εξαφανίζονται ταχέως και συγχέονται με καρκίνο ή συχνότερα με υποτροπή καρκίνου μετά από επέμβαση διατήρησης του μαστού και ακτινοθεραπεία. Τέτοιες καταστάσεις ανιχνεύονται ιδανικά με μαγνητική τομογραφία παρακάμπτοντας την ανάγκη για βιοψία. Η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αναγνώριση σιλικόνης που απελευθερώνεται από εμφυτεύματα σε μαστό, που έχουν υποστεί ρήξη σε ασθενείς με διογκωμένους μαστούς. Σε ασθενείς με εμφυτεύματα, η μαγνητική τομογραφία με χορήγηση γαδολίνιου διενεργείται για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού, ακόμα και όταν δεν υπάρχει υποψία ελεύθερης σιλικόνης.

Η International Cooperative Magnetic Resonance Mammography Study (Διεθνής Κοινή Μελέτη Μαστογραφίας με Μαγνητική Τομογραφία), που λαμβάνει χώρα, θα βοηθήσει στην αναγνώριση των περιορισμών και πλεονεκτημάτων της μαγνητικής τομογραφίας. Προς το παρόν, θέμα εξέτασης με μαγνητική τομογραφία τίθεται, μόνο, αφού έχουν προηγηθεί οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέσο μαζικού ελέγχου ή ως υποκατάστατο μαστογραφίας ή βιοψίας.

ΟΖΟΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Ο όρος «όζος θυρεοειδούς» αναφέρεται σε κάθε ανώμαλη ανάπτυξη ογκιδίου στο θυρεοειδή αδένα. Ο αδένας είναι σε σχήμα πεταλούδας και αναδιπλώνεται γύρω από την τραχεία. Οι δύο πτέρυγες ή λοβοί από τις δύο πλευρές των αεραγωγών ενώνονται με γέφυρα, που ονομάζεται ισθμός, και περνάει πάνω από το μέτωπο των αεραγωγών. Οι όζοι του θυρεοειδούς μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του αδένα. Ορισμένα οζίδια μπορεί να γίνουν αισθητά αρκετά εύκολα, ενώ άλλα μπορεί να κρύβονται βαθιά στο θυρεοειδικό ιστό, όπου είναι δύσκολο να γίνουν αντιληπτά .

Αν και η πλειοψηφία των θυρεοειδικών οζιδίων είναι καλοήθη (μη καρκινικοί), περίπου το 10% είναι κακοήθεις. Ως εκ τούτου, ο πρωταρχικός σκοπός για την αξιολόγηση του όζου του θυρεοειδούς, είναι να καθοριστεί εάν είναι κακοήθης η καλοήθης.

Η αιτία των περισσότερων όζων του θυρεοειδούς δεν είναι γνωστή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έλλειψη ιωδίου στη δίαιτα μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη οζιδίων στο θυρεοειδή αδένα. Σήμερα, με τις σύγχρονες απεικονιστικές εξετάσεις όπως υπερηχογράφημα (US), αξονική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI), οι περισσότεροι όζοι του θυρεοειδούς είναι ασυμπτωματικοί.

Αυτό σημαίνει ότι οι όζοι διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια εξετάσεων που γίνονται για άλλους λόγους χωρίς να υπάρχει συμπτωματολογία στο θυρεοειδή αδένα.

Υπολογίζεται ότι το 4-8% των ενήλικων γυναικών και 1-2% των ενήλικων ανδρών έχουν οζίδια θυρεοειδούς που μπορούν να γίνουν αισθητά σε κλινική εξέταση, επίσης περίπου το 30% των γυναικών έχουν οζίδια που μπορεί να ανιχνευθούν με υπέρηχο.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΖΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Η συντριπτική πλειονότητα των όζων του θυρεοειδούς δεν προκαλούν συμπτώματα. Ωστόσο, εάν τα κύτταρα του όζου υπερλειτουργούν και παράγουν ορμόνες του θυρεοειδούς μπορεί να δημιουργούν συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού.

Ένας μικρός αριθμός ασθενών παραπονούνται για πόνο στην περιοχή του όζου που μπορεί να αντανakλάται στο αυτί ή το σαγόνι. Αν ο όζος είναι πολύ μεγάλος, μπορεί να συμπιέσει τον οισοφάγο ή τη τραχεία και να προκαλέσει δυσκαταποσία ή δυσκολία στην αναπνοή. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ασθενής μπορεί να παραπονιέται για βράγχος ή δυσκολία στην ομιλία, λόγω της συμπίεσης του λάρυγγα[108].

ΕΙΔΗ ΟΖΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Τα Θυρεοειδικά οζίδια μπορεί να είναι μεμονωμένα ή πολλαπλά. Ο θυρεοειδής αδένας που περιέχει πολλαπλά οζίδια αναφέρεται ως πολυοζώδης βρογχοκήλη. Αν ο όζος περιέχει υγρό ή αίμα, αυτό ονομάζεται θυρεοειδική κύστη. Αν ο όζος παράγει ορμόνες του θυρεοειδούς με ανεξέλεγκτο τρόπο, χωρίς σχέση με τις ανάγκες του οργανισμού, ο όζος αναφέρεται ως αυτόνομος. Αυτό το είδος του όζου ενδέχεται να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα της υπερθυρεοειδισμού.

Περιστασιακά, οι ασθενείς με θυρεοειδικούς μικρούς όζους μπορεί να παρουσιάζουν υποθυρεοειδισμό, στα πλαίσια αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας HASHIMOTO. Οι πιο κοινές

καλοήθεις μορφές, είναι μονήρη οζίδια εκ κολλοειδούς ή οζώδη αδενώματα. Ένας άλλος τύπος καλοήθους όζου αποκαλείται αδένωμα εκ κυττάρων Hurthle.

Μόνο μία μειοψηφία των όζων είναι κακοήθης. Τα νεοπλασματικά οζίδια ταξινομούνται ανάλογα των κακοηθών θυρεοειδικών κυττάρων που περιέχουν. Αυτοί οι τύποι κυττάρων περιλαμβάνουν το θηλώδες, το θυλακιώδες και το μυελοειδές καρκλαιομύωμα, ή τα ελάχιστα διαφοροποιημένα (αναπλαστικά) καρκλαιομύματα.

Η πρόγνωση για τον ασθενή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος των κυττάρων και κατά πόσο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί από τη στιγμή που θα διαγνωστεί.

Εκτός από καρκίνο του θυρεοειδούς από τα προαναφερόμενα είδη κυττάρων, οζίδια του θυρεοειδούς μπορεί να υποκρύπτουν λέμφωμα του θυρεοειδούς. Τέλος, μεταστατικός καρκίνος από άλλους δικτυακούς τόπους, όπως του μαστού και των νεφρών, μπορεί επίσης να εξαπλωθεί (μετάσταση) στο θυρεοειδή αδένωμα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι όζοι του θυρεοειδούς συνήθως ανακαλύπτονται από το γιατρό σε τακτική φυσική εξέταση του λαιμού. Μόλις ένα όζος γίνει αντιληπτός, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε ιατρική εξέταση. Ο γιατρός θα πρέπει να λάβει ένα λεπτομερές ιστορικό, για να αξιολογήσει τόσο το ιστορικό, όσο και τη παρούσα νόσο.

Εάν ο ασθενής είναι ηλικίας κάτω των 20 ή άνω των 70 ετών, υπάρχει μια αυξημένη πιθανότητα ο όζος να είναι κακοήθης. Ομοίως, αν υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία, δυσκαταποσία, ή αλλαγή στη φωνή, ο όζος είναι πιο πιθανό να είναι κακοήθης.[109]

Παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες τείνουν να έχουν περισσότερα οζίδια του θυρεοειδούς από τους άνδρες, οι όζοι που βρέθηκαν στους άνδρες είναι πιο πιθανό να είναι κακοήθεις.

Παρά την αξία του, το ιστορικό δεν μπορεί να διακρίνει καλοήθεις από κακοήθεις όζους. Έτσι, πολλοί ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που αποκαλύφθηκαν από το ιστορικό θα έχουν καλοήθεις όζους, ενώ άλλοι χωρίς παράγοντες κινδύνου για κακοήθεις όζους μπορεί να έχουν ακόμη και καρκίνο του θυρεοειδούς.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ο ιατρός θα πρέπει να καθορίσει εάν υπάρχει ένας όζος ή πολλοί όζοι, καθώς και τη μορφολογία του υπόλοιπου αδένα. Επιπλέον, η φυσική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει έναν έλεγχο, για τυχόν διόγκωση στους λεμφαδένες της γύρω περιοχής που μπορεί να υποδηλώνει την εξάπλωση του καρκίνου[110].

Εκτός από την αξιολόγηση της ζώνης του θυρεοειδούς, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει αν υπάρχουν ενδείξεις δυσλειτουργίας αδένα, όπως η υπερπαραγωγή ή ελλειμματική παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών (υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός)[111].

Αρχικά, εξέταση αίματος θα πρέπει να γίνει για να αξιολογηθεί η λειτουργία του θυρεοειδούς. Οι δοκιμές αυτές περιλαμβάνουν τις θυρεοειδικές ορμόνες, T3 και T4, καθώς και την ορμόνη που διεγείρει το θυρεοειδή αδένα για παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, τη Θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH). Αυξημένες θυρεοειδικές ορμόνες και χαμηλή TSH υποδηλώνουν υπερθυρεοειδισμό. Μειωμένες θυρεοειδικές ορμόνες και υψηλή TSH υποδηλώνουν υποθυρεοειδισμό. Ο έλεγχος παρουσίας αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων κατά της υπεροξειδάσης είναι χρήσιμος στη διάγνωση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Η Θυρεοσφαιρίνη είναι μια πρωτεΐνη για τη μεταφορά θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, και παράγεται μόνο στο θυρεοειδή αδέν. Έτσι, αν ένας αδένας έχει αφαιρεθεί πλήρως, υπάρχει πτώση των επιπέδων της θυρεοσφαιρίνης. Αν τα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης αρχίσουν να ανεβαίνουν μετά το χειρουργείο, υπάρχει ανησυχία ότι ο καρκίνος μπορεί να έχει υποτροπιάσει, είτε κοντά στον τόπο όπου ο θυρεοειδής έχει αφαιρεθεί ή αλλού στο σώμα. [112]

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

Με το υπερηχογράφημα μπορεί να γίνει:

- Εντοπισμός οζιδίων που δεν είναι εύκολο να εντοπιστούν με την κλινική εξέταση
- Καθορισμός του αριθμού των οζιδίων και του μεγέθους τους
- Εκτίμηση εάν ένας όζος είναι συμπαγής ή κυστικός
- Λήψη ιστού από τον θυρεοειδή αδέν ή από οζίδιο με μια λεπτή βελόνα (FNA).

Παρά την αξία του, ένα υπερηχογράφημα δεν μπορεί να καθορίσει αν ένας όζος είναι καλοήθης ή κακοήθης.

Σάρωση Ραδιονουκλεϊδίων.

Η σάρωση Ραδιονουκλεϊδίων με ραδιενεργό χημικά προϊόντα, είναι μια άλλη τεχνική απεικόνισης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί, για να αξιολογηθεί ένας μικρός όζος θυρεοειδούς. Στο θυρεοειδή αδένα συσσωρεύεται ιώδιο από τη κυκλοφορία το οποίο χρησιμοποιείται για τη παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών. Έτσι, όταν ραδιενεργό ιώδιο χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλεβίως σε ένα άτομο, συσσωρεύεται στο θυρεοειδή και προκαλεί έντονη καταγραφή από μία πυρηνική κάμερα (ένα είδος Geiger counter).

Ο ρυθμός συσσώρευσης δίνει μια ένδειξη του τρόπου λειτουργίας του θυρεοειδή αδένος καθώς και των όζων. Ένας θερμός όζος "hot spot" εμφανίζεται αν ένα μέρος του αδένος ή ένας όζος παράγει πολύ μεγάλες ποσότητες ορμονών.

Μη λειτουργικά ή υπό-λειτουργικά οζίδια εμφανίζονται ως «ψυχρά σημεία» με τη σάρωση. Ένας ψυχρός όζος έχει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε σχέση με ένα κανονικό ή υπέρ-λειτουργικό οζίδιο.

Οι κακοήθεις όζοι είναι πιο πιθανό να είναι ψυχροί γιατί τα καρκινικά κύτταρα έχουν ανώμαλη δομή και δεν συσσωρεύουν το ιώδιο[113].

ΛΗΨΗ ΒΙΟΨΙΑΣ

Γίνεται με μια λεπτή αναρροφητική βελόνα (FNA). Αυτή η εξέταση με την λεπτή βελόνη είναι πάρα πολύ απλή, γίνεται χωρίς τοπική νάρκωση, δεν προκαλεί καθόλου πόνο, γίνεται μέσα σ' ένα-δύο λεπτά και ο ασθενής πηγαίνει στο σπίτι του αμέσως. Δεν χρειάζεται να μπει στο νοσοκομείο. Η ύπαρξη αυτής της μεθόδου μας βοήθησε πάρα πολύ τα τελευταία χρόνια ώστε να μη γίνονται άσκοπες εγχειρήσεις στους ψυχρούς όζους. Με την βιοψία με λεπτή βελόνη γνωρίζουμε εκ των προτέρων τι είναι αυτό που θα βγάλαμε με την εγχείρηση και επομένως στις περιπτώσεις που η βελόνη μας δείχνει ότι ο όζος είναι φυσιολογικός, δεν κρύβει καρκινικά κύτταρα, δεν υπάρχει κανένας λόγος να χειρουργηθεί το άτομο. (Στις περιπτώσεις που ο όζος είναι κυστικός η παρακέντηση με την λεπτή βελόνη μπορεί να αδειάσει την κύστη οπότε και λύνεται το πρόβλημα. Βέβαια σε πολλές περιπτώσεις ξαναγεμίζει ο κυστικός όζος)

Στις περιπτώσεις που ο όζος δεν χρειάζεται να χειρουργηθεί χορηγούμε θυροξίνη που σαν σκοπό έχει να σμικρύνει αυτόν τον όζο διότι θέτει τον θυρεοειδή σε χαμηλή λειτουργία, τον βάζει δηλαδή να ηρεμήσει.

Στις περιπτώσεις που η βιοψία με λεπτή βελόνη δείξει ορισμένες ανωμαλίες, που θα μπορούσαν να είναι καρκίνος ή είναι καρκίνος, τότε συνιστούμε εγχείρηση και σ' όλες αυτές σχεδόν τις περιπτώσεις με την κατάλληλη εγχείρηση επέρχεται πλήρης ίαση του ασθενούς.

Η βιοψία είναι η πιο κοινός άμεσος τρόπος για να καθορίσει ποιοι τύποι κυττάρων υπάρχουν στο θυρεοειδή αδένα και στους όζους αντίστοιχα . Η βελόνα είναι πολύ μικρή, ενώ η διαδικασία είναι απλή και μπορεί να γίνει στο ιατρείο. Εάν ο όζος δεν είναι ευκρινής η λήψη μπορεί να γίνει υπό την καθοδήγηση των υπερήχων. Τα δείγματα που αφαιρούνται εξετάζονται από τον παθολογοανατόμο με τη βοήθεια του μικροσκοπίου.

Η αξία της βιοψίας με λεπτή βελόνη, εξαρτάται από την εμπειρία του ιατρού που εκτελεί τη διαδικασία, καθώς και του παθολογοανατόμου που θα κάνει τη διάγνωση του δείγματος[113].

Διαγνώσεις που μπορούν να γίνουν με τη βοήθεια λεπτής βελόνας απορρόφησης είναι:

- Καλοήθης θυρεοειδικός ιστός (μη καρκινικός), η οποία μπορεί να σχετίζεται με θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή κύστη. Ανευρίσκεται σε περίπου 60% των βιοψιών.
- καρκινικός ιστός (κακοήθης). Ανευρίσκεται σε περίπου 5% των βιοψιών. Η πλειοψηφία είναι θηλώδες καρκίνος.
- Ύποπτες για κακοήθεια, η οποία εμφανίζεται στο αδένωμα. Αν και είναι συνήθως καλοήθεις, έως το 20% αυτών των οζιδίων βρίσκονται τελικά να είναι καρκινικά.
- Μη διάγνωση, συνήθως επειδή δεν είναι αρκετά τα κύτταρα που λαμβάνονται.

Αν επαναληφθεί, μέχρι το 50% αυτών των περιπτώσεων θα είναι σε θέση να γίνει διάγνωση, ως καλοήθη, καρκινικά, ή ύποπτα. Ένα από τα πιο δύσκολα προβλήματα για έναν παθολογοανατόμο είναι να είναι σίγουρος ότι το αδένωμα-συνήθως καλοήθης όζος-δεν είναι ένα καρκλαιομύωμα. Στις περιπτώσεις αυτές, εναπόκειται στον γιατρό και τον ασθενή για να σταθμίσει την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης για κάθε

περίπτωση χωριστά. Είναι επίσης σημαντικό ότι υπάρχει ένα μικρό ποσοστό κακοήθειας (3%) σε ένα καλοήγη όζο κατά τη βιοψία, να έχουμε δηλαδή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Έτσι, ακόμη και καλοήγη οζίδια πρέπει να παρακολουθούνται στενά από τον ασθενή και τον ιατρό. Σε περίπτωση που ο όζος αυξάνεται μπορεί να είναι αναγκαίο να γίνει νέα βιοψία. Οι περισσότεροι καρκίνοι του θυρεοειδούς δεν είναι πολύ επιθετικοί, δηλαδή, δεν εξαπλώνονται γρήγορα, με εξαίρεση το χαμηλής διαφοροποίησης (αναπλαστικό) καρκλαιομύωμα, το οποίο απλώνεται γρήγορα και είναι δύσκολο να θεραπευτεί

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισης των όζων του θυρεοειδούς, μονήρων ή πολλαπλών και ινοαδενωμάτων στους μαστούς σε γυναίκες με λειομυώματα της μήτρας.

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στη Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική και στο τμήμα Υπερήχων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.

Υλικά και μέθοδοι

Στη μελέτη περιελήφθησαν συνολικά 120 γυναίκες. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε 80 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν στο Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών με συμπτώματα λειομυωμάτων (μηνορραγία, πυελικό άλγος, κ.λπ.). Το εύρος ηλικίας των ασθενών ήταν 31 έως 57 έτη με μέση ηλικία τα 44,7 έτη. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) κυμαινόταν από 16 έως 41 kg/m² με μέση τιμή τα 24,55 kg/m². Το 71% των ασθενών ήταν μη καπνίζουσες.

Όλες οι ασθενείς ήταν προγραμματισμένες για επεμβατική θεραπεία και το είδος της παρέμβασης (κοιλιακή υστερεκτομή ή ινομυωματεκτομή) βασίστηκε στην ηλικία και το αναπαραγωγικό ενδιαφέρον.

Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε 40 γυναίκες ως μάρτυρες. Αυτές οι γυναίκες εμφάνισαν φυσιολογική μορφολογία μήτρας στο διακολπικό υπέρηχο και καθόλου άλλα γυναικολογικά συμπτώματα. Το εύρος της ηλικίας των μαρτύρων ήταν 23 έως 56 έτη με μέση ηλικία τα 38,9 έτη. Το BMI κυμαινόταν από 18 έως 38 kg/m² με μέση τιμή τα 21,72 kg/m². Το εξήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών ήταν μη-καπνίζοντες.

Δεν ανιχνεύθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις γυναίκες με και χωρίς αδενώματα της μήτρας σε ότι αφορά την ηλικία, την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, τις συνθήκες διαβίωσης (κάτοικοι αστικών ή αγροτικών περιοχών), το BMI και τις καπνιστικές συνήθειες.

Όλες οι γυναίκες εξετάστηκαν με υπέρηχο (HDI 3500, ανιχνευτής C9-5ICT) μαστού και θυρεοειδούς αδένα για την ανίχνευση ινοαδενωμάτων του μαστού και οζιδίων του θυρεοειδούς. Όλες οι γυναίκες με ινοαδενώματα μαστού και/ή οζίδια θυρεοειδούς μεγαλύτερα του 1cm θεωρήθηκαν θετικές. Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο γιατρό και τον ίδιο μηχάνημα υπερήχου.

Ο συντελεστής r του Pearson (συντελεστής συσχέτισης Pearson product moment) με αμφίπλευρο έλεγχο σημαντικότητας, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση όλων των μελετώμενων σχέσεων. Συσχετίσεις με κρίσιμη τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκαν σημαντικές. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης δεδομένων SPSS για περιβάλλον Windows, έκδοση 9.0.1 (Σικάγο, Ιλλινόις).

Αποτελέσματα

Σε γυναίκες με λειομύματα της μήτρας ($n = 80$), η συχνότητα του ινοαδενωμάτων του μαστού ήταν 65% ($n = 52$) και των οζιδίων του θυρεοειδούς ήταν 38,75% ($n = 31$), ενώ στις γυναίκες με φυσιολογική μήτρα ($n = 40$), η συχνότητα ήταν 35% ($n = 15$) και 20% ($n = 8$), αντίστοιχα (Πίνακας 1). Συνεπώς, οι γυναίκες με λειομύματα της μήτρας έχουν αυξημένη επίπτωση οζιδίων του θυρεοειδούς ($t = 4,68$, $p = 0,030$) και ινοαδενωμάτων του μαστού ($t = 11,74$, $p = 0,001$).

Σχετικά με την παρουσία οζιδίων του θυρεοειδούς και ινοαδενωμάτων του μαστού, δεν ανιχνεύθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς και μάρτυρες σε ότι αφορά την ηλικία, την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, το BMI, τις λαμβάνουσες φαρμακευτικές αγωγές και τις καπνιστικές συνήθειες ($p = NS$).

Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Τα λειομύματα της μήτρας είναι οι πιο συχνοί όγκοι του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Η αιτιολογία των λειομυμάτων της μήτρας είναι ασαφής. Αναπτύσσονται από λεία μυϊκά κύτταρα ή μέσω μεταπλαστικών μετασχηματισμών κυττάρων του συνδετικού ιστού ή επίμονων εμβρυικών κυττάρων φωλίας. Μελέτες υποδεικνύουν ότι τα λειομύματα της μήτρας είναι

μονοκλωνικά και προέρχονται από σωματικές μεταλλάξεις στα μυομητρικά κύτταρα και καταλήγουν σε προοδευτική απώλεια της ρύθμισης της ανάπτυξης [114].

Τα λειομύματα είναι ορμονικά ανταποκρινόμενα στα οιστρογόνα και αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποχωρούν με την εμμηνόπαυση. Η συνάφεια των λειομυμάτων προς τα οιστρογόνα είναι μεγαλύτερη από εκείνη του φυσιολογικού μυομητρίου. Υπάρχει μια σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση των κυτταροπλασματικών υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης στα λειομύματα σε σύγκριση με εκείνους του μυομητρίου από τους ίδιους ασθενείς [115]

Συνεπώς, η συγκέντρωση οιστραδιόλης, καθώς επίσης το γονίδιο της αρωματάσης και η έκφραση του ενζύμου, είναι αυξημένη [116].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1:συχνότητα οζιδίων του θυρεοειδούς και ινοαδενωμάτων μαστού σε γυναίκες με ινώματα της μήτρας

	Οζίδια θυρεοειδούς(%)	Ινοαδενώ-ματα μαστού (%)
Γυναίκες με λειομύματα της μήτρας (n = 80)	38,75 (n=31)	65 (n=52)
Γυναίκες χωρίς λειομύματα της μήτρας (n =40)	20 (n=8)	35 (n=15)

Τα ινοαδενώματα του μαστού είναι επίσης ευαίσθητα στις ορμόνες. Όταν τα ινοαδενώματα του μαστού εμφανισθούν στην έφηβη ή την έγκυο ασθενή, ενδέχεται να μεγεθυνθούν αισθητά, πιθανώς εξαιτίας της ταχείας αύξησης της ορμονικής διέγερσης. Το ινοαδένωμα δεν εμφανίζεται συνήθως μετά την εμμηνόπαυση, αλλά οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενδέχεται να αναπτύξουν ινοαδενώματα μετά από τη χορήγηση οιστρογόνων

Τα οζίδια του θυρεοειδούς προέρχονται κατά κύριο λόγο από μια νεοπλασματική διαδικασία με αφετηρία τις σωματικές μεταλλάξεις [117], και η συνολική συχνότητα για τη μονοκλωνική προέλευση είναι περίπου 60-70% [118]. Εντός του θυρεοειδούς αδένου, η υπερπλασία είναι μια αντιστρεπτή έκβαση μιας εξωτερικής τροφικής δράσης όπως είναι η ανεπάρκεια ιωδίου, ενώ η νεοπλασία προκύπτει από μια ενδοκυτταρική γενετική αλλοίωση και είναι μη αντιστρέψιμη [119].

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες εμφανίζουν περισσότερες διαταραχές του θυρεοειδούς από ότι οι άνδρες (4:1) και προφανώς τα οιστρογόνα εμπλέκονται σε αυτή την αυξημένη επίπτωση. Είκοσι πέντε τοις εκατό των εγκύων εμφάνισαν οζίδια του θυρεοειδούς, ανιχνεύσιμα με υπερηχοτομογραφία σε σύγκριση με το 9,4% σε εκείνες που δεν ήταν έγκυες [120]. Οι ιστοί του θυρεοειδούς εκφράζουν οιστρογονικούς υποδοχείς (ERs) [121] και οι επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ένα παθογόνο ρόλο των οιστρογόνων στα οζίδια του θυρεοειδούς και τους όγκους [122]. Τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη και των καλοήθων και των κακοήθων ανθρώπινων κυττάρων του θυρεοειδούς, δεσμευόμενα στους πυρηνικούς ERs και ενεργοποιώντας το μονοπάτι της κινάσης MAP [123]. Επιπλέον, η οιστραδιόλη αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και ρυθμίζει αρνητικά (down-regulation) το γονίδιο του συμμεταφορέα νατρίου/ιωδίου στα κύτταρα FRTL-5, άρα προάγει την ανάπτυξη θυρεοειδικής υπερπλασίας που επάγεται από το ιώδιο .

Τα οιστρογόνα εμφανίζονται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση όλων των παραπάνω οντοτήτων. Τα οιστρογόνα επηρεάζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα των IGF-I και IGHBP [124], αλλά η επίδραση στην ωοθυλακική κυτταρική έκφραση είναι άγνωστη και ενδέχεται να εξαρτάται από την ισομορφή του εκφραζόμενου οιστρογονικού υποδοχέα (ER) (a ή b). Ο

καθορισμός της κατάστασης του οιστρογονικού υποδοχέα (ER) ενδέχεται να αποφέρει σημαντικές γνώσεις σχετικά με τους συχνά-συγκρουόμενους ρόλους των δύο ισομορφών του.

Εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν έχει αναφερθεί καμία συσχέτιση μεταξύ των λειομυμάτων της μήτρας, των ινοαδενωμάτων του μαστού και των οζιδίων του θυρεοειδούς. Τα λειομύματα της μήτρας, τα ινοαδενώματα του μαστού και τα οζίδια του θυρεοειδούς είναι ιδιαίτερα συνηθισμένες νόσοι των γυναικών γύρω στην ηλικία των 40. Παρόλο που οι εν λόγω οντότητες έχουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως η μονοκλωνική τους προέλευση και η ευαισθησία στη δράση των οιστρογόνων, ταυτόχρονα είναι πολυπαραγοντικές νόσοι ευάλωτες σε ένα μεγάλο αριθμό εξωτερικών (π.χ. κατανάλωση οινοπνεύματος και καφεΐνης, κάπνισμα κ.λ.π.) και εσωτερικών (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, κ.λπ.) ερεθισμάτων. Στην παρούσα μελέτη, δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές ανάμεσα σε γυναίκες με και χωρίς αδενώματα της μήτρας σε ότι αφορά τυχόν έμμεσα στοιχεία της οιστρογονικής κατάστασης, όπως το BMI και η λειτουργία της εμμήνου ρύσεως. Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης ήταν μικτός, αποτελούμενος από κατοίκους αστικών και αγροτικών περιοχών, όλοι κάτοικοι της Νοτιοδυτικής Ελλάδας, μια περιοχή που έχει προηγουμένως αναγνωριστεί ως επαρκής ιωδίου με μια σχετικά υψηλή επίπτωση βρογχοκήλης (18%) εξαιτίας της μέτριας ανεπάρκειας ιωδίου της περιοχής στο παρελθόν [125]. Ο Συμμεταφορέας Νατρίου/Ιωδίου (NIS) είναι καθοριστικός για την πρόσληψη του ιωδίου από το θυρεοειδή και τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών [126]. Ο NIS δεν εκφράζεται μόνο στον ιστό του θυρεοειδούς αλλά επίσης σε διαφορετικούς εξωθυρεοειδικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του μαστού [127]. Το επιθήλιο του μαστού όχι μόνο εκφράζει τον NIS, αλλά μπορεί επίσης να ενσωματώνει ιώδιο [127]. Εκτός από την ανεπάρκεια ιωδίου, τα οιστρογόνα ρυθμίζουν αρνητικά (down-regulation) την έκφραση του NIS. Συνεπώς, ενδέχεται τα οιστρογόνα να αποτελούν έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό (μεταξύ άλλων) για την παρατηρούμενη αύξηση και των οζιδίων του θυρεοειδούς και των ινοαδενωμάτων του μαστού στις γυναίκες.

Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω έρευνα με πολύ μεγαλύτερο αριθμό ατόμων ώστε να εκτιμηθεί ο πραγματικός αντίκτυπος αυτού του συσχετισμού και η κλινική του σημασία.

Προς επιβεβαίωση της θετικής συσχέτισης εμφάνισης των ινομυωμάτων μήτρας, ινοαδενωμάτων μαστών και των όζων θυρεοειδούς πραγματοποιήσαμε δεύτερη μελέτη με 134 γυναίκες.

Έχουμε ήδη δείξει στην προηγούμενη μελέτη αυξημένη συχνότητα οζιδίων του θυρεοειδούς και ινοαδενωμάτων του μαστού σε γυναίκες με ινομύματα της μήτρας. Τα οιστρογόνα ενδέχεται να παίζουν κάποιο ρόλο για τον αυξημένο επιπολασμό των οζιδίων του θυρεοειδούς στις γυναίκες, καθώς και για τον αυξημένο επιπολασμό των ινοαδενωμάτων του μαστού και των ινομυωμάτων της μήτρας σε νέες γυναίκες. Ως εκ τούτου, ο σκοπός της 2ης μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η επίπτωση των ινομυωμάτων της μήτρας και των ινοαδενωμάτων του μαστού σε γυναίκες με μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς.

Υλικά και Μέθοδοι: Στη μελέτη περιελήφθησαν συνολικά 134 γυναίκες, οι οποίες προσήλθαν στο Τμήμα Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Πάτρας. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 74 γυναίκες που εξετάστηκαν για την αξιολόγηση και τη θεραπεία μονήρων οζιδίων του θυρεοειδούς. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε 60 ευθυρεοειδικές γυναίκες με φυσιολογική μορφολογία θυρεοειδούς ως μάρτυρες.

Αποτελέσματα: Σε γυναίκες με μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς ($n=74$), η συχνότητα των ινοαδενωμάτων του μαστού ήταν 31,0% ($n=23$) και των ινομυωμάτων της μήτρας 46,0% ($n=34$), ενώ σε γυναίκες με φυσιολογικό θυρεοειδή αδένα ($n=60$), η συχνότητα ήταν 12,0% ($n=7$) και 8,0% ($n=5$) αντίστοιχα (Πίνακας 1). Οι γυναίκες με μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς είχαν αυξημένη επίπτωση τόσο των ινομυωμάτων της μήτρας όσο και των ινοαδενωμάτων του μαστού ($\chi^2=64,35$, $df=3$, $p<0,001$). Οι γυναίκες με μονήρη οζίδια του

θυρεοειδούς έχουν επίσης αυξημένη επίπτωση ινοαδενωμάτων του μαστού μεμονωμένα ($p < 0,001$) καθώς και ινομάτων της μήτρας μεμονωμένα ($p < 0,001$).

Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Τα μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς, τα ινοαδενώματα του μαστού και τα ινομύματα της μήτρας είναι συνηθισμένες κλινικές οντότητες των γυναικών μέσης ηλικίας. Έχουμε ήδη δείξει σε προηγούμενη μελέτη αυξημένη συχνότητα οζιδίων του θυρεοειδούς και ινοαδενωμάτων του μαστού σε γυναίκες με ινώματα της μήτρας [133]. Στην παρούσα μελέτη, θέσαμε το ερώτημα εάν ισχύει το αντίστροφο, δηλαδή εάν τα ινοαδενώματα του μαστού και τα ινομύματα της μήτρας είναι πιο συχνά ανάμεσα σε γυναίκες μέσης ηλικίας με μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς. Η αυξημένη συχνότητα των ινοαδενωμάτων του μαστού και των ινομυμάτων της μήτρας ανάμεσα σε γυναίκες με μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς υποδεικνύει ότι και οι 3 οντότητες μοιράζονται, τουλάχιστον εν μέρει, έναν κοινό παθογενετικό μηχανισμό.

Τα πολλαπλά ή τα μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς προκύπτουν από το συνδυασμένο αποτέλεσμα εσωτερικών και εξωτερικών παραγόντων, όπως π.χ. μια ενδοκυτταρική γενετική αλλοίωση, η οποία οδηγεί σε νεοπλασματική υπερπλασία σε συνδυασμό με μια εξωτερική τροφική δράση όπως είναι η ανεπάρκεια ιωδίου [119]. Πράγματι, η νοτιοδυτική Ελλάδα, από όπου προέρχονται όλοι οι ασθενείς της μελέτης, υπέφερε στο πρόσφατο παρελθόν από ανεπάρκεια ιωδίου και ακόμα και σήμερα, παρόλο που ο πληθυσμός είναι κατά κύριο λόγο επαρκής σε ιώδιο, επιμένουν ορισμένα νησίδα ανεπάρκειας ιωδίου [134]. Τα οιστρογόνα, ενδέχεται να εμπλέκονται, τουλάχιστον εν μέρει,

στην παθογένεση των οζιδίων του θυρεοειδούς. Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες εμφανίζουν περισσότερες διαταραχές του θυρεοειδούς από ότι οι άνδρες (4:1), ενώ τα οζίδια του θυρεοειδούς είναι ιδιαίτερα συνηθισμένα στις έγκυες γυναίκες. Οι ιστοί του θυρεοειδούς εκφράζουν Οιστρογονικούς Υποδοχείς (ERs) [121], άρα τα οιστρογόνα και ειδικά η 17β-οιστραδιόλη, προάγουν την ανάπτυξη τόσο των φυσιολογικών θυρεοειδικών κυττάρων όσο και των οζιδίων του θυρεοειδούς και των όγκων[121], δεσμευόμενα στους πυρηνικούς ERs και ενεργοποιώντας το μονοπάτι της κινάσης MAP [123]. Επιπλέον, η Οιστραδιόλη αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και ρυθμίζει αρνητικά (down-regulation) το γονίδιο του συμμεταφορέα νατρίου/ιωδίου στα κύτταρα FRTL-5, άρα προάγει την ανάπτυξη θυρεοειδικής υπερπλασίας που επάγεται από το ιώδιο [122].

Τα ινοαδενώματα του μαστού είναι επίσης ευαίσθητα στα Οιστρογόνα. Όταν εντοπισθούν ινοαδενώματα του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενδέχεται να μεγεθυνθούν αισθητά εξαιτίας της οιστρογονικής διέγερσης. Τα ινοαδενώματα του μαστού απαντώνται πιο συχνά σε νέες γυναίκες, ενώ υποχωρούν μετά την εμμηνόπαυση, υποδεικνύοντας ότι η οιστρογονική διέγερση συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεσή τους [132]. Ο Συμμεταφορέας Νατρίου/Ιωδίου (NIS) είναι καθοριστικός για την πρόσληψη του ιωδίου από το θυρεοειδή και τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών [127]. Ο NIS δεν εκφράζεται μόνο στον ιστό του θυρεοειδούς αλλά επίσης και στο μαστό [127, 135]. Το επιθήλιο του μαστού έχει επίσης την ικανότητα να ενσωματώνει ιώδιο [115]. Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα ρυθμίζουν αρνητικά (down-regulation) την έκφραση του Συμμεταφορέα Νατρίου/Ιωδίου, όπως συμβαίνει και με την ανεπάρκεια ιωδίου, παρέχοντας ένα κοινό παθοφυσιολογικό σύνδεσμο για την

παρατηρούμενη αύξηση τόσο στα οζίδια του θυρεοειδούς όσο και στα ινοαδενώματα του μαστού σε γυναίκες μέσης ηλικίας.

Τα ινομυώματα της μήτρας είναι οι πιο συχνοί όγκοι του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος. Τα ινομυώματα ανταποκρίνονται επίσης ορμονικά στα οιστρογόνα, καθώς μεγαλώνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποχωρούν μετά την εμμηνόπαυση. Η συνάφεια των ινομυωμάτων προς τα οιστρογόνα είναι μεγαλύτερη από εκείνη του φυσιολογικού μυομητρίου, εξαιτίας της σημαντικής αύξησης στη συγκέντρωση κυτταροπλασματικών υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης στα ινομυώματα σε σύγκριση με εκείνους του μυομητρίου [115]. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο τα επίπεδα οιστραδιόλης δεν έδειξαν διαφορά ανάμεσα σε γυναίκες με ή χωρίς ινώματα της μήτρας [136,137]. Πρόσφατα, ο [Kim MH](#) και συν., έδειξαν σε μια μεγάλη κοορτή προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ένα ξεκάθαρο συσχετισμό μεταξύ οζιδίων του θυρεοειδούς και ινωμάτων της μήτρας [138]. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι παρόλο που τα ινώματα της μήτρας ήταν πιο συχνά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τα οζίδια του θυρεοειδούς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και οι δύο οντότητες συσχετίζονταν υψηλά μόνο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτά τα στοιχεία ενισχύουν ακόμα περισσότερο την υπόθεση του κοινού παθογενετικού μηχανισμού των οιστρογόνων. Παρόλα τα γνωστά in vitro στοιχεία, σε αυτή τη μελέτη καταδείχθηκε μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην επίπτωση των οζιδίων του θυρεοειδούς και των συστηματικών επιπέδων της E2. Ο ανθρώπινος θυρεοειδής αδένας και τα οζίδια του θυρεοειδούς [139] καθώς επίσης το μυομήτριο και τα ινώματα της μήτρας [140] έχουν εσωκρινή και παρακρινή ανταπόκριση στα οιστρογόνα, καθώς επίσης και in situ οιστρογονική

σύνθεση. Ως εκ τούτου, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι είναι κυρίως η ενδογενής τοπική δράση των Οιστρογόνων και όχι τα επίπεδα ορού, εκείνη που καθορίζει τον κοινό παθογενετικό μηχανισμό για το σχηματισμό οζιδίων των θυρεοειδούς και ινωμάτων της μήτρας.

Η παρούσα μελέτη ωστόσο, έχει άλλους εν δυνάμει περιορισμούς. Καταρχήν, πρόκειται για κλινική μελέτη παρατήρησης, κατά την οποία δεν αξιολογήθηκαν η ορμονική κατάσταση και η κατάσταση του ιωδίου και κατά δεύτερον, ο αριθμός των ασθενών είναι σχετικά μικρός. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με πολύ μεγαλύτερο αριθμό ατόμων, λαμβάνοντας υπόψη την έκκριση ιωδίου από τα ούρα καθώς και το πλήρες ορμονικό προφίλ ώστε να εκτιμηθεί ο πραγματικός αντίκτυπος αυτού του συσχετισμού και της κλινικής του σημασίας.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν αυξημένη συχνότητα ινοαδενωμάτων του μαστού και ινομυωμάτων της μήτρας ανάμεσα σε γυναίκες με μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς αυξάνοντας την ανάγκη της καθ' ημέρα κλινικής πράξης για προσεκτική εκτίμηση των γυναικών μέσης ηλικίας που φέρουν μονήρη οζίδια του θυρεοειδούς για ενδεχόμενη συνύπαρξη ινοαδενωμάτων του μαστού και ινομυωμάτων της μήτρας.

Summary

Fibroids or leiomyomas or myomas of the uterus are the most common benign gynecologic disease, while fibroadenomas of the breast are most frequently seen in young women, usually within 20 years after puberty. Multiple tumors in one or both breasts are found in 10-15% of patients. Single thyroid nodules are much more common in women than in men, and their prevalence increases with age.

The aim of the present study was to determine cross-sectionally the incidence of solitary thyroid nodules and fibroadenomas of the breast in women with uterine fibroids. In women with uterine adenomas, the frequency of fibroadenomas of the breast was 65% and of thyroid nodules was 38.7%, while in women with a normal uterus, the frequency was 35% and 20%, respectively.

Therefore, women with uterine fibroids have an increased incidence of thyroid nodules ($t = 4.68$, $p = 0.030$) and of fibroadenomas of the breast ($t = 11.74$, $p = 0.001$).

Βιβλιογραφία

1. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.
2. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981;36:433-45.
3. Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:30
4. Van Voorhis BJ, Romitti PA, Jones MP. Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study. *J Reprod Med* 2002;47:663-9.
5. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004;11:214-22
6. Chen CR, Buck GM, Courtney NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001;153:20-6.
7. Heinemann K, Thiel C, Mohner S, Lewis MA, RaffT, Kuhl-Habich D, et al. Benign gynecological tumors: estimated incidence Results of the German Cohort Study on Women's Health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:78-80.
8. Kawamura S, Kasagi F, Kodama K, Fujiwara S, Yamada M, Ohama K, et al. Prevalence of uterine myoma detected by ultrasound examination in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1997;147:753-8.

9. .Marshall LM, Spiegelman D, Golman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:432-9.
10. 7-9 Faerestein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size and smoking. *Am J Epidemiol* 2001;153:1-10
11. .Marshall LM, Spiegelman D, Maanson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998;9:511-7
12. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol* 2007;165:157-63
13. Puukka MJ, Kontula KK, Kauppila AJ, Janne OA, Vihko RK. Estrogen receptor in human myoma tissue. *Mol Cell Endocrinol* 1976;6:35-44.
14. Marsh EE, Lin Z, Yin P, Milad M, Chakravarti D, Bulun S. Differential expression of microRNA species in human uterine leiomyoma versus normal myometrium. *Fertil Steril* 2007.
15. John AH, Martin R. Growth of Leiomyomata with estrogen-progestogen therapy. *J Report Med* 1971;6:56-8. Crow J, Wilkins M, Howe S, More L, Helliwell P. Mast cells in the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10:230-7.

16. Screenan JJ, Prayson RA, Biscotti CV, Thornton MH, Easley KA, Hart WR. Histopathologic findings in 107 uterine leiomyomas treated with leuprolide acetate compared with 126 controls. *Am J Surg Pathol* 1996;20:427-32.
17. Cavaile F, Fournier T, Dallot E, Dhellemes C, Ferre F. Myosin heavy chain isoform expression in human myometrium: presence of an embryonic nonmuscle isoform in leiomyomas and in cultured cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1995;30:183-93.
18. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:293-9.
19. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:535-5
20. Chen CR, Buck GM, Courtney NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001;153:20-6.
21. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001;357:293-8.
22. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, Abrams K, al-Azzawi F. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;86:330-4.
23. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999;94:516-20.
24. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. 2004. p. 393-406. Farrer-Brown G,

- Beilby JO, Tarbit MH. Venous Changes in the endometrium of myomatous uteri. *Obstet Gynecol* 1971;38:743-51.
25. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The vascular patterns in myomatous uteri. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77:967-75.
 26. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736-40.
 27. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ, Chegini N, Tabibzadeh S. Detection of rebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily associated with gene expression with endometrial bleeding. *J Clin Invest* 1997;99:2342-50.
 28. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996;2:295-306.
 29. Monga AK, Woodhouse CR, Stanton SL. Pregnancy and fibroids causing simultaneous urinary retention and ureteric obstruction. *Br J Urol* 1996;77:606-7.
 30. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852-61.
 31. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test. *Med J Aust* 1995;162:408-10.
 32. Barnacle S, Muir T. Intermittent urinary retention secondary to a uterine leiomyoma. *Int Urogynecol J Pelvic Dysfunct* 2007;18:339-41.

33. in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000;141:3852
34. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test. *Med J Aust* 1995;162:408-10.
35. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. 2004. p. 393-406.
36. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441-5.
37. Coutinho EM, Maia Hs. The contractile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandins in vivo. *Fertil Steril* 1971;22:539-43.
38. Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, Bider D, Rabinovici J, Seidman DS. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility. *Fertil Steril* 1995;64:714-6.
39. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000;6:614-20.
40. Deligdish L, Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol* 1970;23:676-80.
41. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995;10:2576-8.
42. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687-91

43. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH.
Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles:
results of a matched follow-up study. Hum Reprod 1998;13:192-7.
44. Thiery M. [Obstetrical study of the pelvis: a historical overview]. Verh K
Acad Geneesk Belg 1995;57:199-228.
45. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and
complications in pregnancy. Obstet Gynecol 1993;82:97-101
46. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas
in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1212-6.
47. Katz VL, Dotters DJ, Droegemeuller W. Complications of uterine leiomyomas
in pregnancy. 1989.p.593-6.
48. Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy-common but poorly understood.
Obstet Gynecol Surv 2005;60:132-8.
49. Muram D, Gillieson M, Walters JH. Myomas of the uterus in pregnancy:
ultrasonographic follow-up. Am J Obstet Gynecol 1980;138:16-9.
50. Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine
myoma growth during pregnancy. A sonographic study. J Ultrasound Med
1992;11:511-5.
51. Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Arenson RI, Toaff ME.
Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. Radiology 1987;164:375-80.
52. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Reprod
Update 2000;6:614-20.
53. Propst AM, Hill JA, 3d. Anatomic factors associated with recurrent
pregnancy loss. Semin Reprod Med 2000;18:341-50.

54. Benson CB, Chow JS, Chan W, Hill JA, 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001;29:261-4.
55. Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med* 1992;11:511-5.
56. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000;95:764-9.
57. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, et al. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am J perinatol* 1994;11:356-8.
58. Roberts WE, Fulp KS, Morrison JC, Martin JN, Jr. The impact of leiomyomas on pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:43-7.
59. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000;95:764-9.
60. Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:801-5
61. Roberts WE, Fulp KS, Morrison JC, Martin JN, Jr. The impact of leiomyomas on pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:43-7.
62. Parker WH, Fu TS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obster Gynecol* 1994;83:414-8.

63. Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002;94:1713-20.
64. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound* 1993;21:87-95.
65. Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril* 1998;70:580-7.
66. Zawin M, McCarthy S, Scoutt LM, Comite F. High-field MRI and US evaluation of the pelvis in women with leiomyomas. *Magn Reson Imaging* 1990;8:371-6.
67. Ascher SM, Silverman PM. Applications of computed tomography in gynecologic diseases. *Urol Radiol* 1991;13:16-28.
68. Tavassoli, F.A., Devilee, P. (Eds). 2003. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics: Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press: Lyon. ISBN 92-832-2412-4
69. Shin, SJ, Rosen PP. Bilateral presentation of fibroadenoma with digital fibroma-like inclusions in the male breast. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2007 Jul;131(7):1126-9.
70. Rosen, PP. *Rosen's Breast Pathology*. Third Edition. ISBN 978-0-7817-7137-5.
71. Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril* 1998;70:580-7.
72. Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth

- at long-term follow-up. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):233-8.
73. Σύγχρονη Γυναικολογία & Μαιευτική. Γεώργιος Κ. Κρεατσάς. 1998. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ.
 74. Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE, Gold RH. The prevalence of carcinoma in palpable vs non-palpable mammographically detected lesions. *Am J Roentgenol* 1991;157:21-4.
 75. Miller AB, Bulbrook RD. Screening, detection and diagnosis of breast cancer. *Lancet* 1982; 1:1109-11.
 76. «Καρκίνος του μαστού. Προκλήσεις και προοπτικές. Ενιαία Ευρωπαϊκή Πολιτική ».Καζαντζίδου Δέσποινα. ΥΓΕΙΑ. 7.1.2005
 77. Breast CJ. Breast self-examination. *Cancer* 1989; 64: 2661-3.
 78. Κεραμόπουλος Α., Λούβρου Α., Αμπελά Α., Βουρλή Γ., Μπαλτάς Δ., Κεραμόπουλος Δ., Γάκη Β., Δημητρακάκης Κ., Μπέμπη Μ., Μπρεδάκης Ν. «Διαγνωστική προσέγγιση γυναικών με καρκίνο μαστού στην Ελλάδα», *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2005, 22 (1): 66-72.
 79. McLelland R. Challenges and progress with mammography. *Cancer* 1989; 64: 2664-6.
 80. Sickles EA, Filly RA, Gallen PW. Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology* 1984; 151: 467-70).
 81. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003, 54:141–169.
 82. Tavassoli, F.A., Devilee, P. (Eds). 2003. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics: Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press: Lyon. ISBN 92-832-2412-4

83. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et.al. The Swedish Two County trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000, 38:625–651.
84. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997, 22:63–67.
85. Frisell J, Lidbrink E, Helstrom L, Rutqvist Le. Follow-up after 11 years update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997, 45:263–270.
86. Chu Kc, Smart Cr, Tarone Re. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1988, 80:1125–1132.
87. Miller Ab, To T, Baines Cj, Wall C The Canadian National Breast Screening Study-1: Breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Breast Cancer Res Treat* 1997, 45:263–270.
88. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy Sw, Smith Tc, Cahlin E, Erikson O Et Al. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: Preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39–49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997, 22:53–55.
89. Alexander Fe, Anderson Tj, Brown Hk, Forrest Ap, Hepburn W, Kirkpatrick Ae Et Al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast cancer screening. *Lancet* 1999, 353:1903–1908.

90. Hellman S. Natural history of small breast cancers, Karnofsky Memorial Lecture. *J Clin Oncol* 1994, 12:2229–2234
91. Overmoyer B. Breast cancer screening. *Med Clin North Am* 1999, 83:1443–1466. Newcomer Lm, Newcomb Pa, Trentham-Dietz A, Stoper Be, Yashi Y, Daling Jr Et Al. Detection method and breast carcinoma histology. *Cancer* 2002, 95:470–477.
92. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on screening for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1644-56.
93. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am. J. Epidemiol* 1983; 118: 865-86.
94. Sickles EA. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *Am. J. Roentgenol* 1986; 146: 661-
95. Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE, Gold RH. The prevalence of carcinoma in palpable vs. impalpable, mammographically detected lesions. *Am. J. Roentgenol* 1991; 157: 21-4.
96. Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HG. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27, 114 examinations. *Radiology* 1990; 175: 323-7.
97. Feig SA, Ehrlich SM. Estimation of radiation risks from screening mammography: recent trends and comparison with expected benefits. *Radiology* 1990; 174: 638-47.
98. Dershaw DD, Masterson ME, Malik S, Cruz NM. Mammography using an ultrahigh-strip-density, stationary, focused grid. *Radiology* 1985; 156: 541-4.

99. Brenner RJ. Breast MR imaging. *MRI Clin. North Ame.* 1994; 2: 705.
100. Thyroid nodules. American Thyroid Association.
www.thyroid.org/patients/brochures/Nodules_brochure.pdf. Accessed Oct. 9, 2008.
101. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. .
Accessed Oct. 9, 2008
102. Ross DS. Overview of thyroid nodule formation.. Accessed Oct. 9, 2008
103. Approach to the Patient With a Thyroid Nodule. The Merck Manual for Healthcare Professionals.
<http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch152/ch152b.html?qt=thyroid%20nodules&alt=sh>. Accessed Oct. 9, 2008.
104. Ridgway EC. Medical treatment of benign thyroid nodules: Have we defined a benefit? *Annals of Internal Medicine.* 1998;128:40
105. Lee GA et al. Disorders of the Thyroid Gland. In: Lalwani AK. *Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology — Head & Neck Surgery.* 2nd ed. New York, N.Y.: The McGraw-Hill Companies; 2008.
<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2829111>. Accessed Dec. 16, 2008.3
106. Clark OH. Thyroid & Parathyroid: Evaluation of Thyroid Nodules & Goiter. In: Doherty GM et al. *Current Surgical Diagnosis & Treatment.* 12th ed. Ann Arbor, Mich.: The McGraw-Hill Companies; 2006.. Accessed Dec. 16, 2008
107. Brenner RJ. Breast MR imaging. *MRI Clin. North Ame.* 1994; 2: 705. Thyroid nodules. American Thyroid Association.

- www.thyroid.org/patients/brochures/Nodules_brochure.pdf. Accessed Oct. 9, 2008.
108. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. . Accessed Oct. 9, 2008
109. Ross DS. Overview of thyroid nodule formation.. Accessed Oct. 9, 2008
110. Approach to the Patient With a Thyroid Nodule. The Merck Manual for Healthcare Professionals.
<http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch152/ch152b.html?qt=thyroid%20nodules&alt=sh>. Accessed Oct. 9, 2008.
111. Ridgway EC. Medical treatment of benign thyroid nodules: Have we defined a benefit? *Annals of Internal Medicine*. 1998;128:40
112. Lee GA et al. Disorders of the Thyroid Gland. In: Lalwani AK. *Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology — Head & Neck Surgery*. 2nd ed. New York, N.Y.: The McGraw-Hill Companies; 2008.
<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2829111>. Accessed Dec. 16, 2008.3
113. Clark OH. Thyroid & Parathyroid: Evaluation of Thyroid Nodules & Goiter. In: Doherty GM et al. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. 12th ed. Ann Arbor, Mich.: The McGraw-Hill Companies; 2006.
<http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2061372>. Accessed Dec. 16, 2008
114. Barbieri RI, Andersen J 1992 Uterine leiomyomas: the somatic mutation theory. *Seminars Reprod Endocrinol* 10: 301.

115. Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, McLaughlin DT. 1990 Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 53: 1018-23.
116. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. 1994 Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 736-743.
117. Krohn K, Paschke R 2001 Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3336–3345.
118. Namba H, Matsuo K, Fagin JA 1990 Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest* 86: 120–125.
119. Knut Krohn, Dagmar Fuehrer, Yvonne Bayer, Markus Eszlinger, Volker Brauer, Susanne Neumann, and Ralf Paschke 2005 Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Endocrine Reviews 26: 504–524.
120. Kung WC, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC 2002 The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1010-1014.
121. Yane K, Kitahori Y, Konishi N, Okaichi K, Ohnishi T, Miyahara H, Matsunaga T, Lin JC, Hiasa Y. 1994 Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms. *Cancer Lett* 84: 59-66.
122. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL 1999 Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 140: 5705-5711.
123. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M 2001 Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1072-1077.

124. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus LJ 1991 Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour GH secretion, IGF-I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 374-381.
125. Markou K, Michalaki M, Makri M, Georgopoulos N, PagoniC, Sorras K, Alexandrides T, Kyriazopoulou V, VagenakisAG 1996 Iodine intake and thyroid function in villagers and city dwellers in southwestern Greece. 69th Meeting of the American Thyroid Association, San Diego, USA, 13–17.11.96. *Thyroid* 6 Suppl 1: S-79, 155
126. Dohan O, Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M Genter CS, Carrasco N 2003 The sodium=iodide symporter (NIS): characterization, regulation and medical significance. *Endocr Rev* 24:48–77.
127. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE 1998 Analysis of human the sodium=iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids fromsalivary gland,mammary gland and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1746–1751
128. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD 1994 Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 154:1838-1840.
129. Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764-1771.
130. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T 2000 Thyroid structure and size and two year follow-up of

- solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 142:224-230.
131. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. 1997 Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 90:967-973.
 132. Wilkinson S, Forrest APM 1985 Fibro-adenoma of the breast *Br J Surg* 72:838-8340.
 133. Spinos N, Terzis G, Crysanthopoulou A, Adonakis G, Markou KB, Vervita V, Koukouras D, Tsapanos V, Decavalas G, Kourounis G, Georgopoulos NA 2007 Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid*. 17(12):1257-1259.
 134. Michalaki M, Kyriazopoulou V, Paraskevopoulou P, Vagenakis AG, Markou KB 2008 The odyssey of nontoxic nodular goiter (NTNG) in Greece under suppression therapy, and after improvement of iodine deficiency. *Thyroid*. 18(6):641-645.
 135. Welsch PL, Mankoff DE 2000 Taking up iodide in breast tissue. *Nature* 406:688-689.
 136. Spellacy WN, Le Maire WJ, Buhi WC, Birk SA, Bradley BA 1972 Plasma growth hormone and estradiol levels in women with uterine myomas. *Obstet Gynecol* 40:829-834.
 137. Dawood MY, Khan-Dawood FS 1994 Plasma insulin like growth factor-1, ca-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas *Fertil Steril* 61:617-621

138. Kim MH, Park YR, Lim DJ, Yoon KH, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY 2010 The relationship between thyroid nodules and uterine fibroids. *Endocr J.* 2010 May 13 [Epub ahead of print]
139. Dalla Valle L, Ramina A, Vianello S, Fassina A, Belvedere P, Colombo L 1998 Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3702-3709.
140. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, Inoue M 2000 In situ estrogen synthesized by aromatase p450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 141:3852-3861.