



Meme Hastalıkları Miyoma Uteri Birlikteliği

Breast Diseases and Myoma Uteri Co-Occurrence

Funda Dinç Elibol¹, Sezen Bozkurt Köseoğlu²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı; ²Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To evaluate the association between fibrocystic changes of the breast and myoma uteri of which have hormonal factors in their etiology.

Material and Method: Between January 2017 to March 2017 a total of 665 consecutive women were retrospectively evaluated. One hundred and four patients having myoma uteri and 84 patients not having myoma uteri proved with imaging techniques, were included in the study. Mammographic breast density, and also whether there were mass, microcalcification, axillary lymphadenopathy or not, and mammographic BI-RADS results were enrolled. Besides, breast type, solid lesions, cysts, multiple cysts, ductal ectasia in ultrasonography and sonographic BI-RADS results were recorded. If it is available, the biopsy results were noted.

Results: Mean age of myoma uteri group was 48.6±6.1 and control group was 50.0±8.7 and there was consistency in respect to ages. There was no significant difference in breast density, mass, microcalcification, ductal ectasia, and malignant lesions between the study and control group. Statistically, a significant difference was found in breast cysts between study (% 72.5) and control (% 51.9) group ($p=0.008$).

Conclusion: Fibrocystic changes are more common in myoma uteri. It might be helpful in clinical practice to keep in mind this result in management of myoma uteri patients.

Key words: fibrocystic changes; breast cysts; myoma uteri

ÖZET

Amaç: Etiyolojisinde hormonal faktörlerin suçlandığı memenin fibrokistik değişiklikleri ve miyoma uteri birlikteliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Ocak 2017-Mart 2017 tarihleri arasında toplam 655 ardışık kadın hasta geriye dönük tarandı. Görüntüleme bulguları ile miyoma uteri olan 104 ve olmayan 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Mamografide meme dansitesi ve ayrıca kitle, mikrokalsifikasyon, aksiller lenfadenopati bulunup bulunmaması, mamografi raporunun BI-RADS sonucu kaydedildi. Ayrıca hastaya ait meme

ultrasonografisinde meme tipi, ultrasonografide solid lezyon, kist, multipl kist, duktal ektazi bulunup bulunmadığı ve BI-RADS sonucu değerlendirildi. Eğer mevcut ise biyopsi sonuçları da kaydedildi.

Bulgular: Miyoma uteri grubunda yaş ortalaması 48,6±6,1, kontrol grubunda 50,0±8,7 olup gruplar yaş bakımından uyumlu bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubunda meme dansiteleri, solid kitle, mikrokalsifikasyon, duktal ektazi ve malign lezyon sıklığı, açısından fark bulunmazken, kistler miyoma uteri grubunda (%72,5) istatistiksel olarak kontrol grubuna göre (%51,9) daha sık olarak bulunmuştur ($p=0,008$).

Sonuç: Miyoma uteride fibrokistik değişiklikler daha sık görülmektedir. Bu sonucun klinik pratikte miyoma uterili hastaların yönetiminde dikkate alınması faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: fibrokistik değişiklikler; meme kistleri; miyoma uteri

Giriş

Fibrokistik değişiklikler (FD) memenin en sık görülen benign hastalığıdır^{1,2}. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte progesterona karşı östrojen hakimiyetinin bu hastalığın gelişiminde temel nokta olduğu düşünülmektedir^{1,3}. FD, mikro ve makro kistleri adenozis, atipili veya atipisiz epitelyal hiperplazi, apokrin metaplazi, radyal skar ve papillom gibi solid lezyonları içeren bir durumdur³. Memenin fibrokistik değişikliklerinde; geç yaşta menapoz, östrojen replasman tedavisi, nuliparite, yüksek sosyal sınıf, düşük vücut kitle indeksi (VKI) artmış risk faktörleri olarak bildirilmektedir⁴. Ayrıca steroid hormonlarının ve oral kontraseptiflerin benign meme hastalıkları ile olan ilişkisi ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar mevcuttur⁵. Uzun süreli hormon replasman tedavisinde (HRT) ise benign meme lezyonlarının arttığı ve meme kanseri gelişme riskinin arttığı bilinmektedir^{5,6}. HRT'nin mamografide meme dansitesini arttırdığı ve daha dens memelerde meme kanseri gelişme riskini daha fazla artırdığı da literatürde bildirilmiştir⁶.

Myometriyumun düz kas kaynaklı monoklonal tümörleri olan 'uterin fibroidler' (leiomyoma, miyom, miyoma uteri) reproduktif çağıdaki kadınlarda %70'lere varan oranlarda görülmektedir^{7,8}. Miyoma uteri bulunan kadınların yaklaşık olarak 1/3'ü semptomatiktir⁷. Miyoma uterinin kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hormonal, genetik ve büyüme faktörleri gibi predispozan faktörler suçlanmaktadır^{7,9}. Hem östrojen hem de progesteron myom gelişimine katkıda bulunmaktadır. Fakat kan östrojen ve progesteron seviyelerinin leiomyomu olan ve olmayan kadınlarda benzer olduğu gösterilmiştir⁷⁻⁹. Ayrıca östrojen ve progesteronun reseptörleri; yaşam boyu östrojen maruziyetini artıran obezite, erken menarş gibi durumlar leiomyoma insidansını artırırken, östrojen seviyelerini azaltan egzersiz ve multiparite insidansını azaltmaktadır⁹. Düz kas hücrelerinden ve fibroblastlardan salınan büyüme faktörleri proliferasyonu kontrol ederek myomun büyümesini uyarır⁷.

Myomauterinin görüntülenmesinde en pratik yöntem transvaginal ultrasonografi (USG) olup, büyük lezyonların varlığında pelvik ultrasonografi de kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise myomların yerleşimi ile ilgili detaylı bilgi sağlayarak, cerraha ameliyat öncesi oldukça yardımcı olur⁷.

Memenin fibrokistik değişiklikleri ve malign hastalıklarında ve ayrıca uterin leiomyomlarda östrojen ve progesteron gibi hormonal nedenler suçlanmaktadır^{3,5,7,10}. Hormonal etkilerin önemli olduğu bu iki organın patolojilerinin arasında bağlantı olup olmadığı ile ilgili bilginiz dahilinde literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada myomu bulunan ve bulunmayan kadınlarda meme tipleri, memenin fibrokistik hastalıkları, solid lezyonları, sonuç BI-RADS kategorileri arasında fark olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu kesitsel çalışma Ocak 2017-Mart 2017 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. Bu tarih aralığında radyoloji bölümünde mamografi ve/veya meme ultrasonografisi yapılan toplam 655 hasta geriye dönük olarak taranarak abdomen, pelvik ultrasonografi ve/veya abdomen, pelvik magnetik rezonans görüntüleme uterin leiomyomu olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. Miyoma uterisi olan 104 hasta çalışma grubunu oluştururken, olmayan 84 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Miyoma uterisi olan 104 hastanın 24'ünün

meme ultrasonografisi, 7'sinin ise mamografisi yoktu. Kontrol grubundaki hastaların ise 7'sinin meme ultrasonografisi, 4'ünün ise mamografisi yoktu (Şekil 1).

Tüm hastaların geriye dönük olarak mamografisi ve meme ultrasonografisi incelendi. Mamografide meme dansitesi, kitle, mikrokalsifikasyon, aksiler lenfadenopati ve BI-RADS skoru bilgileri, meme ultrasonografisinde ise meme tipi, solid lezyon, kist, multipl kist, duktal ektazi ve BI-RADS skoru bilgileri kaydedildi. Eğer hastaların hastanemizde meme biyopsisi var ise biopsisi sonucu da değerlendirmeye alındı. Mamografi ve meme USG raporları Amerikan Radyoloji derneği 2013 standartlarına göre değerlendirilmiş ve sonuçlandırılmıştır (ACR-BI-RADS: Meme Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi).

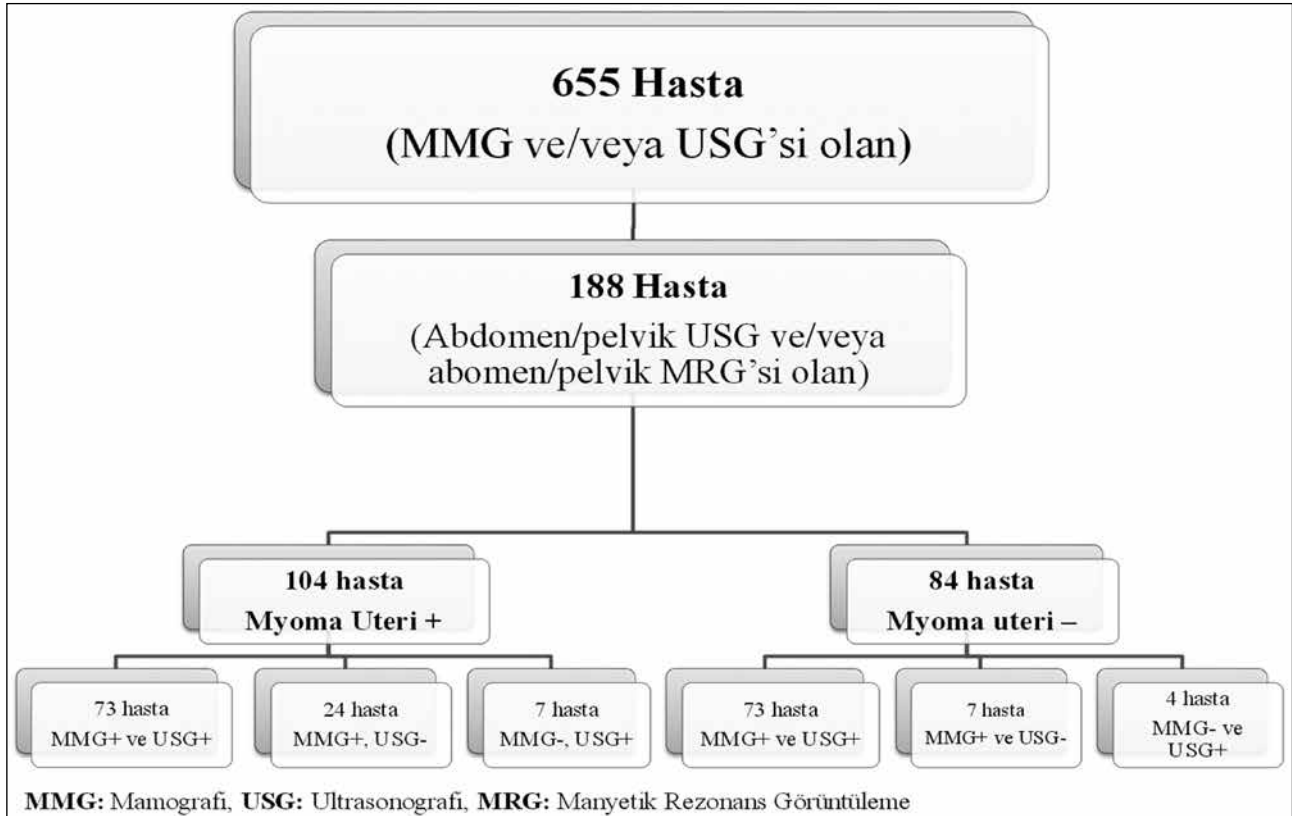
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (II/02). Verilerin analizi SPSS for Windows 21,0 paket program ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Sürekli değişken ortalama \pm standart deviasyon ile, nominal değişkenler ise hasta sayısı yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arası ortama bakımından farkın önemliliği Student's t testi ile, nominal değişkenler için ki-kare testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Miyoma uterisi olan grupta yaş ortalaması $48,6 \pm 6,1$ iken, kontrol grubunda $50,0 \pm 8,7$ idi. Gruplar yaş bakımından uyumlu idi ($p = 0,194$).

Meme tipleri meme ultrasonografisinde ACR-BI-RADS kategorilerine tip a, b, c olarak değerlendirilmiş olup bazı raporlarda ise meme tipi değerlendirilirken sadece yaş ile uyumlu olarak belirtilmişti. Grupların meme ultrasonografisindeki meme paternleri Tablo 1'deki gibiydi. Her iki grupta da en sık raporlanan meme paterni 'c' idi. Meme ultrasonografisinde çalışma grubunda en sık saptanan sonuç BI-RADS skoru BI-RADS 2 iken, kontrol grubunda ise BI-RADS 1 idi (Tablo 2).

Çalışma grubundaki hastaların 17'sinde, kontrol grubundaki hastaların ise 24'ünde meme ultrasonografisinde solid lezyon mevcuttu. Miyomlu hastaların 9'unda, miyomu olmayan hastaların ise 7'sinde solid lezyonlar bilateral idi (Tablo 3). Solid lezyon sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışma grubunda



Şekil 1. Hasta seçimi, toplam çalışma grubu dağılımı şeması.

Tablo 1. Meme ultrasonografisinde meme paternleri

Meme paterni	Çalışma grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=77)
a	8 (%10)	11 (%14,1)
b	25 (%31,25)	20 (%25,9)
c	31 (%38,75)	34 (44,15)
Yaş ile uyumlu	16 (%20)	12 (%15,5)

Tablo 2. Meme ultrasonografisinde BI-RADS skorları

BIRADS skoru	Çalışma grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=77)
BI-RADS 0	1 (%1,25)	0 (%0)
BI-RADS 1	18 (%22,5)	29 (%37,6)
BI-RADS 2	43 (%53,75)	27 (%35,0)
BI-RADS 3	15 (%18,75)	13 (%16,6)
BI-RADS 4a	2 (%2,5)	5 (%6,4)
BI-RADS 4b	0 (%0)	1 (%1,2)
BI-RADS 5	1 (%1,25)	2 (%2,2)

Tablo 3. Meme ultrasonografisinde solid lezyon varlığı

	Çalışma grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=77)	p değeri
Solid lezyon yok	63 (%78,7)	53 (%68,8)	0,143
Solid lezyon var	17 (%21,3)	24 (%31,2)	
	bilateral: 9	bilateral: 7	
	sol: 3	sol: 6	
	sağ: 5	sağ: 11	

solid lezyon raporlanan 17 hastanın, 14'ü BI-RADS 3, 2'si BI-RADS 4a, 1'i BI-RADS 5, olarak raporlanmıştı. Kontrol grubunda USG'de solid lezyon tanımlanan 24 hastanın 3'ü BI-RADS 2, 13'ü BI-RADS 3, 5'i BI-RADS 4a, 1'i BI-RADS 4b, 2'si BI-RADS 5 olarak sonuç raporu yazılmıştı. Malignite riskleri nedeniyle BI-RADS 4 ve 5 olgulara histopatolojik örnekleme yapılmıştı (Şekil 2). Benign (BI-RADS 2), yüksek olasılıkla benign olarak raporlanan (BI-RADS 3) veya biyopsi ile benign tanı alan olguların sayısı çalışma grubunda 16, kontrol grubunda 20'di (Şekil 2).

Meme ultrasonografisinde kistlerinin mevcut olup olmadığı ve yönü raporlar doğrultusunda kaydedildi. Eğer kistler birden fazla ise multipl olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Gruplarda meme ultrasonografisindeki kist, multipl kist ve duktal ektazi dağılımları Tablo 4'deki gibi izlenmektedir. Miyoma uterusu olan hastalarda memede kist ve multipl kist daha sık olarak tespit edildi ve sıklık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,008$, $p=0,014$, sırasıyla). Çalışma ve kontrol grubunda kist saptanan olguların sırasıyla %91,4'ünde ve %90'ında kistlerin multipl olduğu saptandı. Çalışma grubunda kist olan hastaların 49'unda, kontrol grubundaki hastaların ise 35'inde kistler bilateral idi.

Meme tipleri mamografide ACR-BI-RADS tip a, b, c olarak değerlendirilmiştir. Mamografide uterus leiyomu olan ve olmayan hastalarda en sık görülen meme tipi 'c', en seyrek görülen meme tipi ise 'd' idi (Tablo 5). Çalışma grubundaki hastaların %12,3'ünde, kontrol grubundaki hastaların %25'inde mamografide kitle izlendi. Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olarak memede kitle izlendi ($p=0,030$). Her iki grupta kitle en sık sağ memede izlendi (Tablo 6). Mamografide kitle tanımlanan çalışma grubunda 12 olgudan 1'inde invaziv meme kanseri histopatolojik olarak gösterilmişken, kontrol grubunda ise 20 olgudan 4'ü invaziv meme kanseri tanısı almıştır. Kontrol grubunda ayrıca biyopsi yapılan olgulardan 3'ü de patolojik olarak fibroadenom tanısı almıştır (Şekil 3).

Çalışma grubunda mamografide kitle saptanan olguların %8,3'ü, kontrol grubunda ise %20'sinde malignite saptanmıştır. Miyoma uterusu olan hastaların 7'sinde, olmayan hastaların 5'inde memede mikrokalsifikasyon izlendi (Tablo 7). Mikrokalsifikasyon sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,799$). Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde aksiller lenfadenopati izlenmedi. Kontrol grubunda ise sadece 2 hastada aksiller lenfadenopati mevcuttu. Mamografide

sonuç BI-RADS skorları açısından grupların dağılımı ise Tablo 8'deki idi. Her iki grupta da en sık sonuç BI-RADS 1 olarak raporlanmıştı.

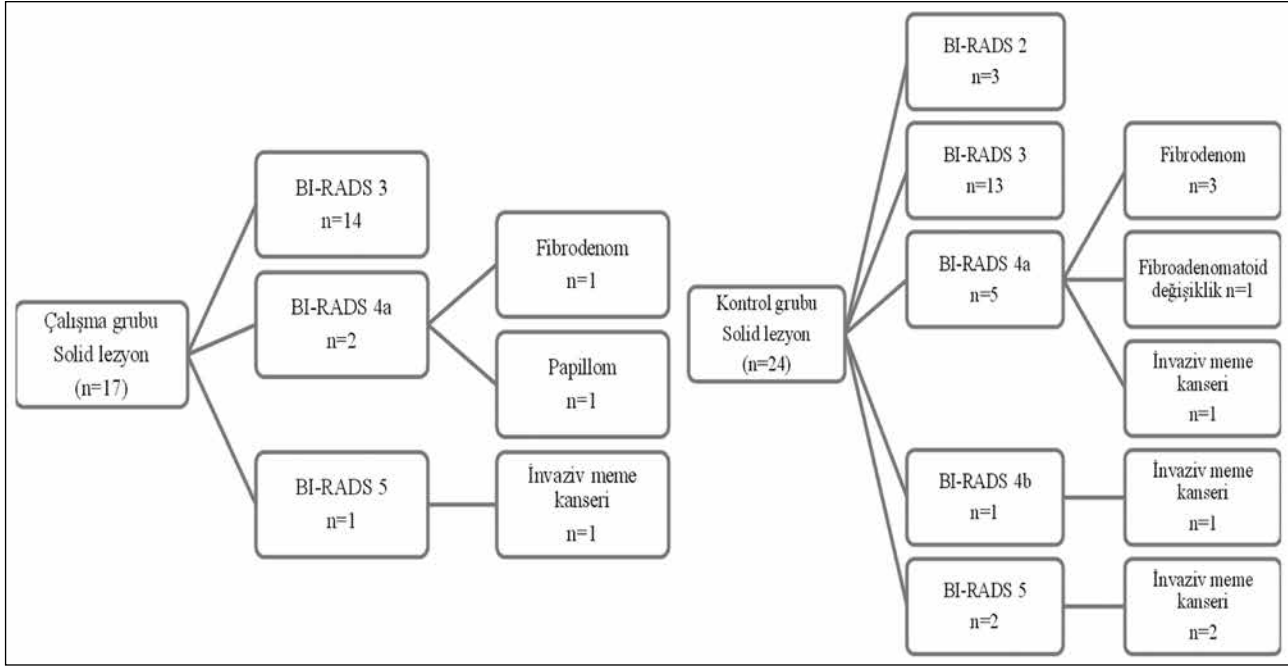
Çalışma grubunda toplam 7, kontrol grubundan ise 10 hastaya meme biopsisi yapılmış idi. Çalışma grubunda 1 invaziv meme kanseri, kontrol grubunda 4 invaziv meme kanseri olgusu vardı.

Tartışma

Meme ve uterus hormon duyarlı organlardır. Bu çalışma ile uterus leiomyomu olan olgularda memede kistlerin ve multiple kistlerin sıklığını artmış olarak bulduk. Literatürde HRT ile meme dansitesinde artış ve meme dansitesinde artış ile meme kanseri riskinde artış bildirilmiştir¹⁰. Ayrıca foliküler östrojen değerleri ile premenapozal kadınlarda mamografik meme dansitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^{11,12}. Fakat bizim çalışmamızda myom grubu ile kontrol grubunda meme dansiteleri arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Bir diğer endokrin organ olan tiroid hastalıkları ile memenin benign kistik hastalıkları birlikteliği ve hatta memenin malign hastalıkları ile birlikteliğiyle¹³ ilgili yapılmış çalışmalar mevcut iken çalışmamız miyoma uteri ile memenin kistik hastalık birlikteliğinin değerlendirildiği ilk çalışmadır^{12,13}. Bu çalışma ile memenin kistik hastalıklarının normal popülasyondan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğunu saptadık. Bu miyoma uterusu olan hastaların yönetiminde önem arz edebilecek bir durum olup, kadın doğum kontrolünde saptandığı durumlarda da memenin kistik hastalıkları açısından değerlendirme yapılabilir ve hastalar bu konuda bilgilendirilebilir.

Progesteron-östrojen imbalansı ile giden polikistik over sendromunda hiperandrojeneminin FD gelişiminden koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir¹⁴. Östrojen predominansı ve progesteron yetersizliğine bağlı geliştiği düşünülen, bağ dokuda hiperproliferasyon ile seyreden fibrokistik değişiklikler 40'lı yaşların başında progrese olurken postmenapozal dönemde ise azalır¹⁵. FD olan olgularda meme kanseri riskinin 2-4 kat arttığı ve gelişen epitelyal hiperplazi ile ilişki olabileceği düşünülmektedir^{15,16}. Bizim çalışmamızda ise miyom grubunda FD daha sık görülürken, meme kanseri ise kontrol grubunda daha sık olarak görülmüştür. Bu durum kontrol grubunda bulunansemptomatik olan ya da referans merkezi olarak hastanemize gönderilen hastalar nedeniyle olabilir.



Şekil 2. Solid lezyon rapor edilen çalışma ve kontrol grubunun BI-RADS sonuçlarına göre dağılımı.

Tablo 4. Meme ultrasonografisinde kist, multiple kist ve duktal ektazi dağılımları

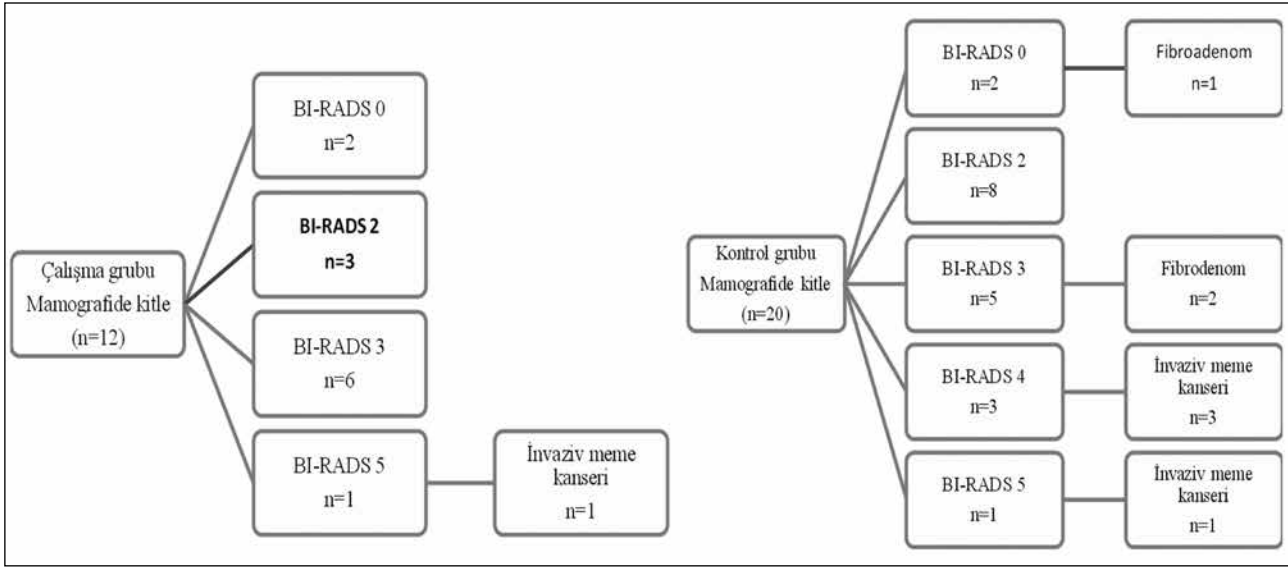
		Çalışma grubu (n=80)	Kontrol grubu (n=77)	p değeri
Kist	var	58 (%72,5)	40 (%51,9)	0,008
	yok	22 (%27,5)	37 (%48,1)	
Multipl kist	var	53 (%66,25)	36 (%46,75)	0,014
	yok	27 (%33,75)	41 (%53,25)	
Duktal ektazi	var	4 (%3,75)	1 (%1,2)	0,187
	yok	76 (%96,25)	76 (%98,8)	

Tablo 5. Mamografide meme tipleri

Meme tipi	Çalışma grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=80)
a	13 (%13,5)	19 (%23,75)
b	29 (%29,8)	16 (%20)
c	47 (%48,5)	40 (%50)
d	8 (%8,2)	5 (%6,25)

Tablo 6. Mamografide kitle varlığı

	Çalışma grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=80)	p değeri
Kitle yok	85 (%87,7)	60 (%75)	0,030
Kitle var	12 (%12,3)	20 (%25)	
	bilateral: 4	bilateral: 3	
	sol: 3	sol: 7	
	sağ: 5	sağ: 10	



Şekil 3. Mamografide kitle tanımlanan olguların BI-RADS sonuçları ve patolojik sonuçlarının dağılımı.

Tablo 7. Mamografide mikrokalsifikasyon varlığı

	Çalışma grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=80)	p değeri
Mikrokalsifikasyon yok	90 (%92,7)	75 (%93,75)	0,799
Mikrokalsifikasyon var	7 (%7,3)	5 (%6,25)	

Tablo 8. Mamografide BIRADS skorları dağılımı

	Çalışma grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=80)
BI-RADS 0	3 (%3,1)	9 (%11,2)
BI-RADS 1	69 (%71,1)	46 (%57,4)
BI-RADS 2	12 (%12,3)	13 (%16,2)
BI-RADS 3	11 (%11,3)	8 (%10)
BI-RADS 4	1 (%1,1)	1 (%0,8)
BI-RADS 4b	0 (%0)	1 (%0,8)
BI-RADS 4 c	0 (%0)	1 (%0,8)
BI-RADS 5	1 (%1,1)	1 (%0,8)

Memenin solid lezyonları histopatolojileri bakımında papillom, fibroadenom gibi benign tümörlerden, malignfilloides, invaziv meme kanserleri gibi oldukça heterojen bir gruptur¹⁷. Bizim çalışma grubumuzda malign tanı alan ve solid lezyonu bulunan hasta sayısı az olduğundan bu yönde değerlendirme yapılamadı. Bu çok geniş yelpazedeki solid lezyonların gelişiminde çok farklı patogenezler mevcut olup myoma uteri olan ve olmayan gruplarda bu malign veya benign olabilecek solid lezyonların görülme sıklıkları ve farklılık olup

olmadığının değerlendirilmesi için çok geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

En sık memede görülmekle birlikte fibroadenomlar meme dışı lokalizasyonlarda da görülebilir. Jinekolojik kökenli olarak vulvada fibroadenomu bulunan ve memede fibroadenomu ve myoma uteri olan vaka bildirilmiştir. Fibroadenomlardaki hormonal resptör düzeylerinin belirlenmesinin önemli olduğu belirtilen bu yazıda fibroadenom tedavisinde tamoksifen

kullanılmıştır¹⁸. Fibroadenomlar sıklıkla sonografik ve mamografik olarak BI-RADS 3 lezyonlar olarak tanımlandıkları için sıklıkla biyopsi yapılmadan takip edilirler. Bizim çalışmamızda da BI-RADS 3 lezyonlara biyopsi yapılmamış olup miyoma uteri grubu ve kontrol grubunda fibroadenomlar açısından fark olup olmadığı değerlendirilememiştir. Memede sık karşılaşılan fibroadenomların fibroidlerle olan birlikteliğinin değerlendirilmesi açısından geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mamografide kitle raporlanması yönünden kontrol grubunda (%25), çalışma grubuna (%12,3) göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla kitle saptanmıştır. Bu kontrol grubunun tarama popülasyonu yanı sıra ele gelen kitle gibi nedenlerle mamografi yapılan hastalardan oluşması nedeniyle olabilir. Ayrıca mamografide kitle saptanan olguların çalışma ve kontrol grubu olarak sırasıyla %8,3'ü ve %20'sinde malignite saptanmıştır. Çalışma grubunda mamografik kitlesi olanlarda daha az malignite izlenmesi, bu grupta daha fazla fibroksitik değişiklik izlenmesi ve buna bağlı kistler ve benign solid lezyonların da malignler gibi mamografide kitle şeklinde görülmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, miyoma uteride fibrokistik değişikliklerin daha sık görülmesi, klinik pratikte leiomyomlu hastaların takibi ve yönetiminde önem arz edebilir. Miyoma uteri tespit edilen olgularda meme kistlerine yönelik değerlendirme gerekebileceğini akılda tutmak gerekir. Fibrokistik değişiklikler ve miyoma uteri arasında ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi daha geniş popülasyonlu ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wu C1, Ray RM, Lin MG, Gao DL, Horner NK, Nelson ZC et al. A case-control study of risk factors for fibrocystic breast conditions: Shanghai Nutrition and Breast Disease Study, China, 1995–2000. *Am J Epidemiol* 2004;160(10):945–60.
2. Mannello F, Tonti GAM, Papa S. Human gross cyst breast disease and cystic fluid: bio-molecular, morphological, and clinical studies. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(2):115–29.
3. Talaei A, Moradi A, Rafiei F. The evaluation of the effect of metformin on breast fibrocystic disease. *Breast Dis* 2017;37(2):49–53.
4. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. *Minerva Ginecol* 2012;64(1):67–74.
5. Azam S, Lange T, Huynh S, Aro AR, von Euler-Chelpin M, Vejborg I, et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2018 Apr 18.
6. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87(4):725–36.
7. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94(4):435–8.
8. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111(8):1037–54.
9. Yenen MC, Dede M, Goktolga U, Kuçuk T, Pabuçcu R. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with benign fibrocystic mastopathy. *Climacteric* 2003;6(2):146–50.
10. Mellissa YongCharlotte AtkinsonKatherine M. NewtonErin J. Aiello BowlesFrank Z. Stanczyk et al. Associations between endogenous sex hormone levels and mammographic and bone densities in premenopausal women. *Cancer Causes Control* 2009;20(7):1039–53.
11. Bertrand KA, Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner BA, Tamimi RM. Circulating Hormones and Mammographic Density in Premenopausal Women. *Horm Cancer* 2018;9(2):117–27.
12. Anil C, Guney T, Gursoy A. The prevalence of benign breast diseases in patients with nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2015;38(9):971–5.
13. Giustarini, E., Pinchera, A., Fierabracci, P., Roncella, M., Fustaino, L., Mammoli, C., et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *European journal of endocrinology*, 154(5), 645–649.
14. Ozkaya, E., Cakir, E., Cinar, M., Kara, F., Baser, E., Cakir, C., et al. (2012). Is hyperandrogenemia protective for fibrocystic breast disease in PCOS?. *Gynecological Endocrinology*, 28(6), 468–471.
15. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):161–79.
16. Habor V, Habor A, Copotou C, Panțiru A. Fibrocystic breast disease--breast cancer sequence. *Chirurgia* 2010;105(2):191–4.
17. Meisner ALW, Houman Fekrazad M, Royce ME. Breast Disease: Benign and Malignant. *Med Clin North Am* 2008;92(5):1115–41.
18. Audisio T, Crespo-Roca F, Giraudo P, Ramallo R. Fibroadenoma of the vulva- simultaneous with breast fibroadenomas and uterine myoma. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(1):75–9.