

JİNEKOMASTİ OLGULARINDA ÖSTROJEN VE PROGESTERON RESEPTÖR DAĞILIMLARI (40 OLGU)

Dr. Banu LEBE, Dr. E. Burçin TUNA, Dr. Emek ÖZEN

ÖZET: Jinekomasti, erkek memesinin geri dönüşlü büyümesidir. Kapsülsüz, duktus ve konnektif doku proliferasyonu ile karakterizedir. Olguların prevalansı %32'dir. Erkek memesinin en sık hastalığıdır. Meme kansinomu gelişiminde risk faktörü olarak görülmemektedir. Olgulardaki östrojen ve progesteron reseptör pozitif hücreler, kansinoma olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Çalışmanın amacı jinekomasti olgularındaki östrojen ve progesteron reseptör dağılımlarını ortaya çıkarmaktır. Anabilim Dalımızda "jinekomasti" tanısı alan 40 olgu çalışma grubunu oluşturmuştur. Olgulara, immunohistokimyasal olarak peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin-biotin yöntemi kullanılarak östrojen reseptör ve progesteron reseptör antikorları uygulanmıştır. Östrojen reseptörü olguların 16'sında (%40) pozitif, progesteron reseptörü olguların 14'ünde (%35) pozitif olarak bulunmuştur. Jinekomasti olgularında östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri yüksek oranda bildirilmektedir. Östrojen ve progesteron reseptörleri jinekomasti patogeneğinde yer alan olası bir basamaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Jinekomasti, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü.

SUMMARY: ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN GYNECOMASTIA (40 CASES): Gynecomastia is defined as a potentially reversible enlargement of the male breast. It is characterized by an unencapsulated proliferation of ducts and connective tissue. The overall prevalence of gynecomastia is about 32%. It does not appear to constitute a risk factor for the development of breast carcinoma. The mean percentage of estrogen and progesterone receptor positive cells were significantly higher in gynecomastia than in carcinoma. The aim of this study is to investigate the positivity of estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. The material of our study are 40 cases of gynecomastia diagnosed at our department. In 40 cases of gynecomastia, immunohistochemistry was performed using estrogen and progesterone antibody by streptavidin-biotin peroxidase method. Estrogen receptor expression was observed in 16 of 40 cases (40%). Progesterone receptor expression was observed in 14 of 40 cases (35%). Estrogen and progesterone receptor expression probably constitute steps in the pathogenesis of gynecomastia.

KEY WORDS: Gynecomastia, estrogen receptor, progesterone receptor.

GİRİŞ

Jinekomasti, erkek memesinin potansiyel geri dönüşlü büyümesi olan, kapsülsüz duktus ve konnektif doku proliferasyonu ile karakterize bir lezyondur. Ünilateral ya da bilateral subareolar kitle olarak karşımıza çıkan, sık karşılaşılan bir hastalıktır (1,2). Erkek memesinin en sık karşılaşılan hastalığıdır. Genellikle endokrin bozukluklarla birlikte karşımıza çıkmakla birlikte, çoğu olguda neden bilinmemektedir (3). Jinekomasti, meme kansinomu gelişiminde bir risk faktörü olarak görülmemektedir.

Jinekomasti klinik olarak sıklıkla puberte boyunca ve ileri yaşlardaki fizyolojik hormon değişiklikleri ile ilişkili olarak görülür. Jinekomasti, değişik derecelerde olmak üzere, 12-15 yaş arası pubertedeki erkek çocukların %60-70'inde görülmektedir (3).

Jinekomasti olgularındaki aromataz ve steroid reseptör düzeyleri birçok araştırmaya konu olmuştur. Olgulardaki steroid ve aromataz reseptörü pozitif hücreler, kansinomlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (4,5).

Bu çalışmanın amacı jinekomasti olgularındaki östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) dağılımlarını ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1995-1999 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında histopatolojik inceleme sonucu "jinekomasti" tanısı alan toplam 40 olgu çalışma grubunu oluşturmuştur.

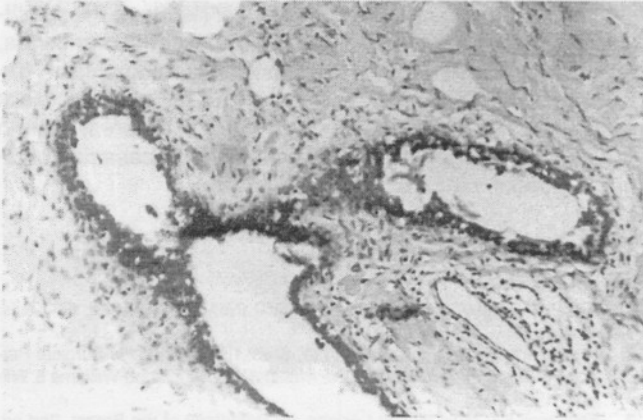
Bu olgulara ait formalinde fikse, parafinde gömülü dokulara immunohistokimyasal (İHK'sal) olarak ÖR ve PR antikorları uygulanmıştır. Kullanılan antikorlar ve dilüsyonları,

ÖR, DAKO M7047, 1:50 ile PR, DAKO M3529, 1:50'dir.

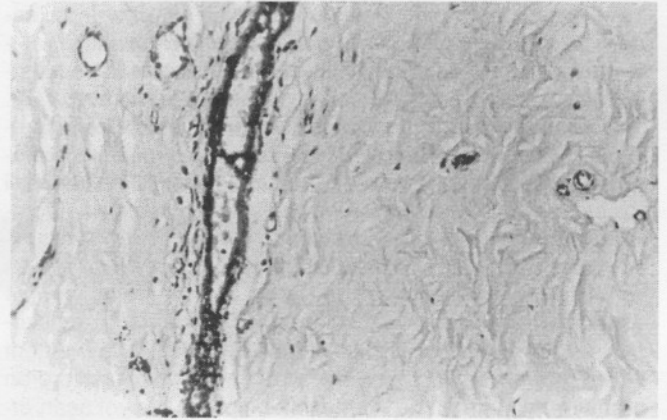
İHK'sal uygulamalarda kullanılan primer antikorlar için pozitif kontrol olarak meme dokusu kullanılmıştır. İHK, peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin-biotin yöntemi kullanılarak yapılmıştır (DAKO K0675). ÖR ve PR antikorları uygulanacak deparafinize kesitler, boyama öncesi sitrat tampon solüsyonu (10 mM, pH=6) içinde özel plastik kaplara yerleştirilerek, mikrodalga fırında üç kez beşer dakika süreyle kaynatılmıştır. Böylece epitopun ortaya çıkması sağlanmıştır. Kesitler mikrodalga fırından çıkartılarak oda ısısında soğumaya bırakılmıştır. Daha sonra kesitlere %3'lük hidrojen peroksit damlatılarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Daha sonra primer antikorlar damlatılarak 30 dakika beklenmiştir. 30 dakika sonunda kesitler pH'sı 7.2 olan phosphate-buffered saline (PBS)'de yıkanarak primer antikorun uzaklaşması sağlanmıştır. Ardından sırasıyla bağlayıcı biyotin ile sekonder antikor ve streptavidin peroksidaz kompleksi damlatılarak 10'ar dakika beklenmiş ve PBS'te yıkanmıştır. Peroksidaz aktivitesini göstermek için kromojen olarak 3,3'-diaminobenzidintetraklorür (DAB) kullanılmıştır. Çeşme suyuyla yıkanan kesitler Mayer's hematoksilin ile zıt boyama yapıldıktan sonra yükselen alkol serilerinden geçirilip, 20 dakika ksilolde bekletilerek şeffaflarınmaları sağlanmış ve Entellan (Merck) damlatılarak kapatılmıştır.

İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi: ÖR ve PR ekspresyonları İHK'sal olarak duktuslarda kahverengi nükleer boyanma, pozitif olarak değerlendirilmiştir. ÖR ve PR ekspresyonları duktuslardaki nükleer boyanmanın yoğunluğuna ve boyanan hücrelerin yüzdesine göre şu şekilde yapılmıştır: nükleer boyanma yüzdesi 0-25 ise 1, 26-75 ise 2 ve 76 ve üzeri 3 olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğu ise, pozitif boyanma yok ya da zayıf ise 1, kuvvetli boyanma 2, çok kuvvetli boyanma 3 olarak değerlendirilmiş ve boyanma derecesi, toplam İHK'sal skor 3 gruba ayrılarak hesaplanmıştır. 1. grup toplam skor 2, 2. grup toplam skor 3-4, 3. grup toplam skor 5-6 olmak üzere yapılmıştır. 2. ve 3. gruplar reseptör pozitif, 1. grup reseptör negatif olarak değerlendirilmiştir (6).

Olguların ÖR ve PR pozitiflikleri arasındaki korelasyonu



Resim 1: Florid tipte jinekomasti (H-E x100).



Resim 2: Fibröz tipte jinekomasti (H-E x100).

ortaya koymak için, istatistiksel olarak Kendall's Tau-B korelasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel işlemler SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapılmıştır. Olasılık katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da 0.05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.05 ya da p=0.05).

BULGULAR

Jinekomasti tanısı alan olguların yaşları 20 ile 67 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 24.2'dir. Olguların 14'ü (%35) bilateral, 18'i (%45) sağ meme ve 8'i (%20) sol meme yerleşimlidir.

Histopatolojik olarak olguların 16'sı (%40) florid tip (Resim 1), 14'ü (%35) intermediate tip ve 10'u (%25) fibröz tip (Resim 2) görünümündedir.

ÖR olguların 16'sında (%40) pozitif bulunmuştur (Resim 3). PR ise olguların 14'ünde (%35) pozitif olarak bulunmuştur (Resim 4).

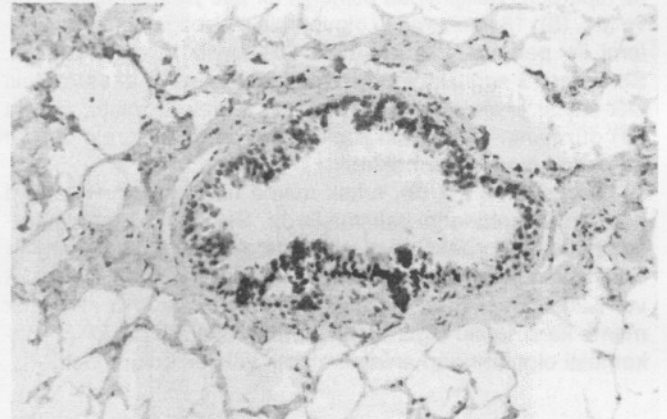
Kendall's Tau-B korelasyon testi ile ÖR ve PR immün boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır (p=0.35, r=0.15).

TARTIŞMA

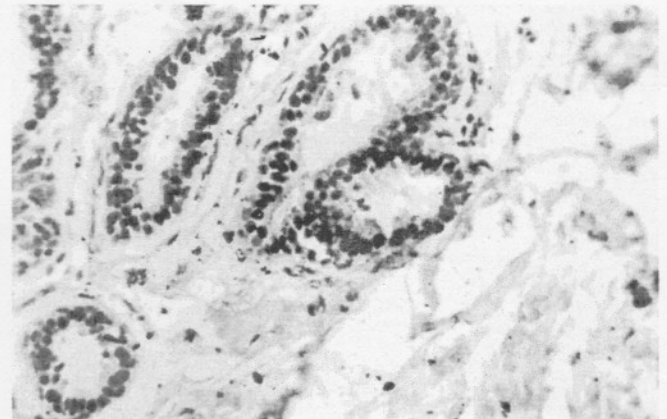
Jinekomasti erkek memesinin en sık rastlanan lezyonudur ve bazen endokrin anomalilerle beraberliği bildirilse de, genellikle nedeni bilinmemektedir. Sıklıkla puberte döneminde ya da yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Olgular lokalize ya da generalize, ünilateral ya da bilateral olabilmektedir. Klinik olarak ünilateral tutulum daha sıktır (2).

Klinik olarak jinekomasti ile ilişkili durumlar başlıca; endojen hormon dengesizliği, ekzojen hormon tedavisi, ilaçlar, hipogonadizm ile seyreden durumlar, tümörler ve sistemik hastalıklardır. Makroskopik olarak diffüz ise, çevre dokuya devamlılık gösteren iyi sınırlı olmayan kitle şeklindedir. Lokalize olduğu durumlarda iyi sınırlı olarak görülür.

Mikroskopik olarak jinekomastiler 3 türe ayrılmaktadır: florid, fibröz ve intermediate tip. Florid tip jinekomasti, artmış sayıda tomurcuklanan duktuslar ve belirgin duktus epitel proliferasyonu ile karakterizedir. Periduktal ödem ve yağ dokusuna eşlik eden belirgin selüler fibroblastik stroma dikkat çekicidir. Fibröz tipte dilate duktuslar ile hafif-orta derecede duktus epitel proliferasyonu bulunmaktadır. Yağ dokusu yoktur ve aselüler fibröz bir stroma bulunmaktadır. Intermediate tip ise bu iki tipin iç içe geçmiş şeklini yansıtmaktadır. Mikroskopik görünüm jinekomastinin süresi ile ilişkili olarak değiş-



Resim 3: Jinekomasti olgusunda duktal epitelyal hücrelerin nukleuslarında östrojen reseptör pozitifliği (ÖR x100).



Resim 4: Jinekomasti olgusunda duktal epitelyal hücrelerin nukleuslarında progesteron reseptör pozitifliği (PR x100).

mektedir. Hastalığın erken dönemlerinde ya da 4 aydan kısa süreli olgularda daha çok florid tip baskın iken, 1 yıldan daha uzun süreli olgularda ise fibröz tip baskındır (2,3).

ÖR ve PR dağılımları özellikle kadın meme kansinomlarında oldukça fazla çalışılmıştır ve prognostik önemi vardır. Bununla birlikte erkek memesinin neoplastik ve nonneoplastik lezyonlarındaki steroid reseptör dağılımları hakkında oldukça az bilgi bulunmaktadır (5).

Günümüzde jinekomasti, meme kansinomu gelişimi için bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Crichlow' un 625 er-

kek meme karsinomu olgusunu kapsayan çalışmada, sadece 17 olguda çevre meme dokusunda jinekomastiye rastlanmıştır. Gough ve ark.'nın çalışmasında meme kanserli erkek olguların sadece %12'sinde jinekomasti bulunmuştur (3).

Sasano ve ark. (4) jinekomasti ve erkek meme karsinomu olgularda immünohistokimyasal olarak aromataz ve steroid reseptör ekspresyonlarını araştırmışlardır. Jinekomastili olgulardaki ortalama ÖR ve PR pozitif duktal epitelyal hücreler, karsinomlu olgulardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pei ve ark. (7), 46 jinekomasti olgusunda seks hormon ve ÖR değişikliklerini araştırmışlardır. Serum testosteron ve östradiol (E2) düzeyleri radyoimmünoesey yöntemi ve dokudaki ÖR ise immünohistokimyasal (ABC tekniği ile) yöntem ile araştırılmıştır. Sonuçlar, östradiol ve östradiol/testosteron oranının artışının erkek memesinde hipertrofiye yol açan etyolojik bir faktör olduğunu göstermiştir. Östradiol miktarı ve dokudaki östrojen reseptör ekspresyonu, jinekomasti ve duktal hiperplazi gelişiminde ösinerjik bir etki yapmaktadır. Zhou ve ark. (8), 13 jinekomasti olgusunda radyoligan binding yöntemi ile periferik lökositlerdeki ÖR sayılarını ölçmüşlerdir. Sonuçlar 13 sağlıklı olgu ile karşılaştırılmıştır. Lökositlerdeki ÖR sayısı jinekomastilerde anlamlı olarak artmıştır. Bu da ÖR düzeyinin artmasının jinekomasti patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

Pacheco ve ark (9), erkek meme hastalıklarında steroid hormon reseptörlerini çalışmışlardır. Sekiz erkek meme karsinomu ve 20 jinekomasti olgusundaki reseptör dağılımları ortaya konulmuştur. Jinekomasti olgularının %20'sinde ÖR ve %20'sinde PR pozitif olarak bulunmuştur. Ancak erkek meme karsinomlu olgulardaki steroid reseptör pozitifliği jinekomasti olgularından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim olgularımızda da ÖR pozitifliği (%40) ve PR pozitifliği (%35) birbirine yakındır. ÖR ve PR pozitiflikleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0.35$, $r=0.15$). Olgularda klinik olarak herhangi bir etyolojik neden bildirilmemektedir. Bu da ÖR ve PR ekspresyonunun jinekomasti patogenezinde yer alan olası bir basamak olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Breast. In: Ackerman's Surgical Pathology. 8 th ed. St. Louis: Mosby, 1996; 1636-1637.
2. Hanby Am, Millis RR, Oberman HA. Breast. In: Diagnostic Surgical Pathology. 3rd ed. Sternberg SS, Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 376.
3. Tavassoli FA. Male Breast Lesions. In: Pathology of the Breast. 2nd ed. Tavassoli FA Ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999; 829-836.
4. Sasano H, Kimura M, Shzawa S, Kimura N, Nagura H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. J Clin Endocrinol Metab 1996 Aug; 81 (8): 3063-3067.
5. Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, Schwartz MK, Urban JA. Estrogen receptor protein in lesions of the male breast. Cancer 1976; 37: 1866-1868.
6. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Am J Clin Pathol 1990; 94: 255-260.
7. Pei W, Jing R, Lixia Z. Clinical studies on changes in sexual hormones and estrogen receptor in patients with gynecomastia. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih 1995 Aug; 33(8): 470-472.
8. Zhou DJ, Zhang JQ, Qiao DB. Changes in leucocytic estrogen receptor levels in patients with gynecomastia. Chung Hua Nei Ko Tsa Chih 1991 Mar; 30(3): 160-162.
9. Pacheco MM, Oshima CF, Lopes MP, Widman A, Franco EL, Brentani MM. Steroid hormone receptors in male breast diseases. Anticancer Res 1986 Sep-Oct; 6(5): 1013-1017.