

УДК 618.1/.2-003-092

**ГИНЕКОМАСТИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ****Т.А. Новицкая, И.Н. Чупров, Э.Э. Топузов, Р.А. Аристов, М.Н. Касянова,**

ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

Чупров Игорь Николаевич – e-mail: igorchuprov@gmail.com

Проведено комплексное клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование 38 наблюдений гинекомастии (ГМ) и 30 наблюдений фибро-кистозной болезни (ФАМ). Выявлено сходство морфологических изменений при ГМ у мужчин и ФАМ у женщин, наблюдается корреляция между нарастанием гистологических признаков пролиферации внутрипротокового эпителия и выраженностью апоптоза. Как для ГМ, так и для ФАМ с атипической пролиферацией эпителия показательна корреляция снижения пролиферативной активности и нарушения механизма элиминации эпителия. Выявленные особенности позволяют отнести ГМ у мужчин к группе факультативного риска опухолевой трансформации.

Ключевые слова: гинекомастия, фибро-кистозная болезнь, иммуногистохимия.

A comprehensive clinical, morphological and immunohistochemical study of 38 observations of gynecomastia (GM) and 30 observations of fibro-cystic disease (FAM). Similar morphological changes in the GM men and women FAM, the correlation between the growth of the histological signs of epithelial proliferation intraduct and the degree of apoptosis were revealed. As for GM, and for FAM with atypical epithelial proliferation the correlation between reduction of proliferative activity and mechanism of elimination of violations of the epithelium is indicative. These features allow to include GM's men to a group of optional risk of malignant transformation.

Key words: gynecomastia, fibro-cystic disease, immunohistochemistry.

Введение

Гинекомастия (ГМ) – увеличение грудных желез у мужчин, обусловленное гиперплазией железистого или стромального компонента, встречается у 50–70% подростков и примерно у 70% мужчин в возрасте 50–69 лет [1, 2, 3, 4, 5].

ГМ рассматривают как нарушение равновесия между эстрогенами и андрогенами, возникающее при многочисленных причинах. К ним относят гормональные нарушения пубертатного периода, гормонально активные опухоли яичка, надпочечника, цирроз печени, воздействие лекарственных

препаратов [4, 6]. Во многих наблюдениях причины ГМ остаются неизвестными. Для ГМ характерны односторонние поражения с преимущественным вовлечением в процесс левой грудной железы. Макроскопические изменения грудных желез при ГМ достаточно характерны: дисковидное плотно-эластичное образование, имеющее на разрезе «мраморный» вид. Микроскопическая картина во многом зависит от длительности существования процесса, долго существующие образования характеризуются преобладанием атрофии эпителия протоков и фиброза [7, 8, 9].

Цель исследования: сравнительное комплексное клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование ГМ и фибро-кистозной болезни (фиброаденоматоз, ФАМ) для сопоставления особенностей морфогенеза и биологической сущности.

Материалы и методы

Изучено 38 наблюдений ГМ у мужчин в возрасте 16–72 года (средний 42,3 года) и 30 наблюдений ФАМ у женщин в возрасте 23–58 лет (средний 40,3 года). Изучен операционный материал с широкой вырезкой и исследованием различных отделов образований. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Использованы гистологические и иммуногистохимические методики: окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином, альциановым синим. Иммуногистохимическое исследование проведено авидин-биотиновым иммунопероксидазным методом на парафиновых срезах. Использованы моноклональные антитела Ki-67, p-53, bcl-2, рецепторы эстрогенов ER («Dako», Дания). В качестве системы визуализации использовали EnVision/HRP («Dako», Дания). Количественная оценка результатов иммуногистохимического исследования проводилась с использованием системы компьютерного анализа изображений. Относительная площадь экспрессии (S, %) рассчитывалась как отношение площади иммунопозитивных ядер эпителиальных клеток к общей площади ядер эпителиоцитов.

Результаты и их обсуждение

Установлено преимущественно одностороннее поражение грудной железы (27 наблюдений: левая – 19, правая – 8), двустороннее поражение наблюдалось в 9 случаях (7 – синхронное, 2 – метасинхронное). Основной клинический симптом при ГМ – увеличение размеров грудной железы, значительно варьирующее во времени – 2 мес–15 лет. Гистологическим исследованием в 37 случаях установлена ГМ по типу протокового ФАМ: неопластического – 24 (63,2%), неопластического с очаговой пролиферацией эпителия – 6 (15,8%), пролиферативного – 4 (10,5%). В 3 из 4 наблюдений ГМ по типу пролиферативного протокового ФАМ характеризовалась атипичной протоковой пролиферацией эпителия (7,9%). ГМ по типу долькового неопластического ФАМ выявлена лишь в 1 наблюдении (2,6%). Неопластическая форма протоковых изменений при ГМ характеризуется одиночными и множественными кистами правильной округлой или фестончатой формы. Эпителий протоков и кист кубический или цилиндрический, уплощенный, без проявлений пролиферации. Иммуногистохимическим исследованием установлена незначительная экспрессия Ki-67 ($18,53 \pm 1,87\%$) и p-53 ($14,28 \pm 1,12\%$), незначительная выраженность апоптоза ($31,28 \pm 8,22\%$).

Для ГМ по типу протокового пролиферативного ФАМ характерна многоядрность и папиллярные разрастания эпителия. При иммуногистохимическом исследовании в пролиферативных эпителиальных структурах ГМ выявляется повышение экспрессии Ki-67 ($27,55 \pm 8,31\%$) и p-53 ($18,43 \pm 3,72\%$), высокая активность апоптоза ($49,75 \pm 6,34\%$).

ГМ с очагами атипической внутрипротоковой пролиферации характеризуется наличием в протоках и кистах микрососочков, солидных структур с мономорфными нетиповыми клетками с овальным или округлым ядром. При таком варианте ГМ при иммуногистохимическом исследовании определяется некоторое снижение показателей экспрессии Ki-67 ($15,41 \pm 2,77\%$) и p-53 ($12,28 \pm 2,21\%$) и значительное снижение показателей апоптотической активности ($13,37 \pm 2,89\%$).

Исследованием и сравнительным изучением экспрессии эстрогеновых рецепторов при ГМ установлено постоянство ее высокого уровня без существенных различий в эпителии неопластического, пролиферативного, атипического вариантов ($29,25 \pm 3,51\%$, $31,29 \pm 5,07\%$, $32,59 \pm 5,87\%$ соответственно). Экспрессия эстрогеновых рецепторов в участках ГМ с атипической протоковой гиперплазией носит очаговый характер и определяется лишь в части эпителиальных клеток внутрипротоковых пролифератов.

Исследованные 30 наблюдений ФАМ у женщин распределились следующим образом: неопластический протоковый ФАМ – 17 наблюдений (56,7%), пролиферативный протоковый ФАМ – 11 наблюдений (36,7%), пролиферативный протоковый ФАМ с атипической пролиферацией эпителия протоков – 2 (6,7%).

Неопластический протоковый ФАМ характеризуется наличием протоковых кист, имеющих правильную округлую или фестончатую форму. Эпителий протоков и кист кубический или цилиндрический, встречаются протоки и кисты с апокринным эпителием. При иммуногистохимическом исследовании установлена слабовыраженная экспрессия Ki-67 ($21,54 \pm 3,01\%$) и p-53 ($16,87 \pm 1,92\%$), незначительная степень апоптотической активности ($34,23 \pm 7,34\%$). Для пролиферативного протокового ФАМ характерно наличие сосочковых разрастаний и участков многоядрного эпителия в значительном количестве протоков и кист. При исследовании маркеров пролиферации и апоптоза установлено повышение экспрессии Ki-67 ($39,28 \pm 9,12\%$) и p-53 ($20,45 \pm 2,77\%$), высокая активность апоптоза ($61,43 \pm 5,61\%$). Фиброкистозная болезнь с атипической внутрипротоковой пролиферацией в протоках и кистах характеризуется развитием микрососочков, аркад, клеточных мостиков, солидных и криброзных структур, образованных мономорфными клетками с овальным или округлым, часто гиперхромным ядром. При иммуногистохимическом исследовании определяется некоторое снижение показателей экспрессии Ki-67 ($19,89 \pm 3,27\%$) и p-53 ($15,65 \pm 1,76\%$), низкие показатели апоптотической активности ($19,98 \pm 4,71\%$). Исследование α-эстрогеновых рецепторов эпителиальных клеток при различных формах фиброкистозной болезни не выявило существенных отличий (неопластическая форма – $31,23 \pm 4,11\%$, пролиферативная – $33,89 \pm 5,67\%$, атипическая – $32,79 \pm 5,92\%$).

Зaкoнчeниe

Таким образом, морфологическая характеристика и формообразовательные процессы при ГМ у мужчин сходна с дисгормональными гиперплазиями молочных желез у женщин. Количественные показатели экспрессии Ki-67 и p-53 для ГМ и фибро-кистозной болезни также имеют сходные значения: наблюдается корреляция между нарастанием гистологических признаков пролиферации внутрипротокового эпителия и выраженностью апоптоза. Проллиферативная форма протокового ФАМ у женщин ГМ у мужчин в отличие от атипической пролиферации характеризуется более активным процессом апоптоза. Снижение пролиферативной активности и нарушение механизма элиминации клеток характерно для ГМ с атипической пролиферацией и атипической пролиферации при фиброкистозной болезни у женщин.

Как для ГМ, так и для ФАМ с атипической пролиферацией эпителия показательна корреляция снижения пролиферации и нарушения механизма элиминации эпителия, характерно сходство морфологических и молекулярно-биологических показателей. Особое значение имеет установленная при ГМ частота различных форм пролиферации протокового эпителия, в том числе атипической, коррелирующих со снижением показателей апоп-

тоза. Особенности морфогенетических и молекулярно-биологических потенций позволяют отнести ГМ у мужчин к группе факультативного риска опухолевой трансформации, определяющей тактику обследования, лечения, решение вопросов прогноза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. – СПб.: Фолиант. – 2003. – 208 с.
2. Островская И.М., Ефимова О.Ю. Клинико-рентгенологическая картина гинекомастии // Мед. радиол. – 1985. – № 4. – С.38-42
3. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. – М.: Медицина. – 2005. – 424 с.
4. Kayemba-Kays S., Fromont-Hankard G., Lettelier G., Gabriel S., e.a. Leydig cell tumour revealed by bilateral gynecomastia in a 15-year-old adolescent: a patient report. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2010. – vol. 23, N 11. – P.1195-9
5. Pappo I., Wasserman I., Halevy A. Ductal carcinoma in situ of the breast in men: a review. // Clin. Breast. Cancer. - 2005. – N 6. – P.310-4
6. Cutuli B., Dilhuydy J.M., De Lafontan B., e.a. // Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. // Eur J Cancer. -1997 - vol.33, N 1. – P.35-8
7. Andersen J., Gram J. Gynecomasty. Histological aspects in a surgical material // Acta Pathol. Microbiol. immunol. Scand. – 1982. – vol.90. – P.185-190
8. Rosai J. Breast/Ackerman's Surg. Pathol. – Washington, 1989. – p.1193-1268
9. Wilson J., Aiman J., McDonald P. The pathogenesis of gynecomastia // Adv. Intern. Med. – 1980. – vol.25. – P. 1-32.