

GINECOMASTIA – ABORDARE MEDICALĂ (REVISTA LITERATURII)

GYNECOMASTIA – MEDICAL APPROACH (REVIEW)

Gheorghe Popa¹, Vladimir Iacub¹, Tudor Ababii¹, Galina Bezer²

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

² IMSP Asociația Medicală Teritorială Centru

Rezumat

Ginecomastia este o creștere benignă a glandei mamare la bărbați, care poate surveni la orice vârstă și rezultă dintr-un dezechilibru între androgeni și estrogeni. Ginecomastia poate fi de origine fiziologică, în diferite etape ale vieții (naștere, pubertate, adolescență, senescență) sau secundară, urmare a unei medicații sau a unor boli care antrenează un nivel scăzut de androgeni sau unul crescut de estrogeni. După o evaluare complexă, în absența unor cauze evidente, diagnosticul de ginecomastie idiopatică poate fi luat în considerație. Tratamentul poate include reasigurare, medicație sau chirurgie.

Summary

Gynecomastia is a benign male's breast enlargement that may occur in all ages and results from an imbalance between androgens and estrogens. Gynecomastia can be of physiological origin, at different stages of life (birth, puberty, adolescence, senescence), or secondary to medication or diseases that cause a low level of androgens or increased level of estrogens. After a complex assessment, in the absence of obvious causes, the diagnosis of idiopathic gynecomastia may be considered. Treatment may include reassurance, medication, or surgery.

Introducere

Ginecomastia este definită ca o creștere benignă a țesutului mamar la bărbați și este frecventă la indivizi normali, în special la nou-născuți, perioada de pubertate și la vârstnici. Circa 60-90% din nou-născuți au o ginecomastie tranzitorie, secundară creșterii nivelului de estrogeni produși de placentă în circulația fetală. Mai târziu, 50-70% dintre adolescenți vor prezenta ginecomastie (vârf maxim la vârsta de 13-14 ani), mecanismul căreia este încă incert: producere întârziată de testosteron comparativ cu cea de estrogeni, la începutul perioadei de pubertate, creșterea tranzitorie a activității aromatazei și/sau sensibilității crescute la estrogeni [1].

S-a demonstrat că estrogenii stimulează proliferarea țesutului mamar, în timp ce androgenii inhibă acest proces [2-3]. Se crede că majoritatea cazurilor de ginecomastie sunt cauzate de un dezechilibru al acestor două influențe, predominând stimularea indusă de estrogeni [4-5]. Un astfel de dezechilibru poate apărea în cazul acțiunii crescânde a estrogenului asupra sânului, acțiunii scăzute de androgen sau o combinație ale acestor două. Aceasta poate fi datorată unei creșteri a nivelului de estrogen în circulație sau în țesuturi, scăderii nivelului de androgen, creșterii sensibilității sânului la estrogen (de exemplu, creșterea numărului de receptori de estrogen) sau scăderea capacității de reacție la androgeni (de exemplu, insensibilitate datorată mutațiilor receptorilor sau medicamentelor). Mai mult, decât una dintre aceste dereglări pot fi prezente la un singur pacient: de exemplu, prevalența crescută a ginecomastiei la bărbații vârstnici poate fi legată de creșterea adipozității cu vârsta [6], țesutul adipos fiind un loc major de aromatizare (transformare) a androgenilor în estrogeni [7]; scăderea nivelului de testosteron datorită îmbătrânirii (reducerea secreției de testosteron, creșterea legării testosteronului cu SHBG (sex hormone binding globulin) [8] precum și o utilizare mai mare a medicamentelor care pot modifica concentrațiile și acțiunile androgenului sau estrogenului. Principalele medicamente care pot provoca această

condiție sunt cele bazate pe hormoni și antihormoni, cum ar fi estrogenii (care se regăsesc deseori în alimente), testosteronul și esterii de testosteron (folosiți deseori de către sportivi pentru a-și crește performanțele sportive), antiandrogeni de origine steroidiană, dar și nonsteroidieni- gonadotropina corionică umană, agoniști de Gn-RH (hormon eliberator de gonadotropină secretat în hipotalamus), etc.

Așadar, etiologia ginecomastiei fiziologice este, în general, considerată a fi un dezechilibru în raportul estradiol cu testosteronul (E2/ T) care favorizează estrogenul. Aceasta se datorează și faptului că ginecomastia este observată în tulburări cunoscute care influențează acest echilibru E2/T, cum ar fi sindromul Klinefelter (47, XXY), sindromul de insensibilitate parțială la androgen (PAIS - partial androgen insensitivity syndrome) [9] și sindromul excesului de aromatază [10]. Mai mult, dezvoltarea sânului este un efect secundar, bine-cunoscut, în timpul terapiei cu GH (Growth hormone) [11]. Cu toate acestea, acest dezechilibru poate fi rar detectat în probele serice de la băieții cu ginecomastie fiziologică [12-13]. Prin urmare, se crede că alți factori, cum ar fi alți hormoni circulanți, precum GH, dezechilibrul local în steroizii sexuali sau disruptorii endocrini, pot juca un rol în patogeneză [14], deși în literatura de specialitate există multe controverse [15].

Zahid Ahmad et al., într-o cercetare mai recentă, au identificat un intron, mutație în familia Dallas Reifenshtein, și sugerează că în cazurile de PAIS fără mutații identificabile în regiunile de codificare, mutații AR (androgen receptor) intronic ar trebui să fie luate în considerație [16].

Receptorii pentru androgen, estrogen, progesteron și prolactină se regăsesc în pieptul masculin [17]. Hiperprolactinemia poate induce ginecomastia prin efectele sale asupra hipotalamusului, provocând hipogonadismul central. Prolactina a fost, de asemenea, raportată că descrește receptorii de androgen și crește receptorii de estrogen și progesteron în celulele cancerului mamar [18,19]. Dacă un efect similar ar avea

loc la sânul de sex masculin, s-ar putea dezvolta ginecomastia. Totuși, rolul prolactinei, progesteronului și ale factorilor de creștere circulanți sau locali produși este neclar în prezent.

Din punct de vedere histologic, trăsătura principală a ginecomastiei este proliferarea ducturilor pe fundalul stromar cu țesut conjunctiv fibros, iar odată cu trecerea timpului, componentul țesutului conjunctiv al ginecomastiei tinde să devină mai dens și mai fibrotic [20].

Evaluare clinică

Numeroase cauze patologice pot crea un dezechilibru între acțiunea de estrogeni și androgeni și, prin urmare, să inducă o ginecomastie. În tabelul nr.1 sunt prezentate principalele cauze cunoscute ale ginecomastiei, care pot fi clasificate în linii mari, după cum urmează [21].

Tabelul 1

Etiologia ginecomastiilor

Ginecomastiile fiziologice	Prevalența
Ginecomastiile	
• Ale nou-născuților	60-90%
• Ale adolescenților	50-70%
• Ale vârstnicilor (>50 ani)	>50%
Ginecomastiile non-fiziologice	Incidența
Idiopatică	25%
Ginecomastia de pubertate persistentă	25%
Medicamente	25%
Ciroze/malnutriție	8%
Hipogonadism	
• Primar (infecție, traumatisme, chirurgie, radioterapie, cauze toxice sau genetice)	8%
• Secundar (patologii hipotalamo-hipofizare, hiperprolactinemie, radioterapie, cauze genetice)	2%
Tumori	
• Testiculare (tumori germinative, ale celulelor Leydig sau celulelor Sertoli)	3%
• Suprarenale (carcinoame)	Rar
• Altele (plămâni, ficat...)	Rar
Hipertiroidism	1-2%
Insuficiență renală cronică	1%
Altele	
• Defecte enzimatice de producere a testosteronului	Rar
• Sindromul de insensibilitate la androgeni	Rar
• Hermafroditism adevărat	Rar
• Activitate crescută a aromatazei	Rar

Este important să se țină cont de aceste cauze în evaluarea clinică, deoarece acestea vor ajuta la alegerea terapiei, iar, în unele cazuri, pot necesita un tratament independent de rolul lor în ceea ce privește creșterea mărimei sânilor. La bărbații cu semne clinice de ginecomastie este necesară obținerea unei anamneze detaliate: durată ginecomastiei; prezența durerii sau sensibilității la sân; prezența bolilor sistemice (de exemplu, afecțiuni hepatice sau renale, hipertiroidism, hipogonadism, cancer de prostată, testicular sau alt cancer); recente creșteri sau pierderi în greutate; utilizarea de medicamente; expunerea la alte substanțe chimice; fertilitatea și funcția sexuală. Un istoric detaliat al medicamentelor și substanțelor asociate ginecomastiilor este, de asemenea, foarte important în evaluarea

pacienților cu ginecomastie. În tabelul nr. 2 sunt rezumate principalele medicamente și substanțe asociate ginecomastiilor [21-24].

Tabelul 2

Medicamente și substanțe asociate ginecomastiilor

Anti-androgeni/inhibitori ai sintezei de androgeni
• Acetat de cyproteron
• Flutamid, bicalutamid
• Finasterid
• Spironolacton
• Ketoconazol
• Tratament anti-HIV
Antibiotice
• Ethionamid
• Isoniazid
• Metronidazol
Antiulceroase
• Cimetidină, ranitidină, omeprazol
Preparate chimioterapeutice
• Methotrexat, vincristin, cisplatin, imatinib
• Agenți alchilanți
Toxice
• Alcool, amfetamină, heroină, methadone,
• Marijuana
Hormoni
• Androgeni, estrogeni
• Steroizi anabolizanți
• hGG
• Hormonul de creștere
Psihotrope
• Diazepam
• Haloperidol
• Phenothiazine
• Antidepresivele triciclice
Diverse
• Enalapril, captopril
• Nifedipin
• Amiodoron, digitoxin
• Metoclopramid
• Phenytoine
• Theophylline

Un antecedent familial al ginecomastiei ar sugera posibilitatea unui sindrom de rezistență la androgeni, al excesului familial de aromatază sau al tumorilor celulare Sertoli producătoare de estrogen, cum ar putea apărea în sindromul Peutz-Jeghers sau în complexul Carney [25]. Un istoric familial al cancerului de sân BRCA2-pozitiv, crește în mod semnificativ riscul de cancer de sân de sex masculin la 8-10% la purtătorii acestei mutații [26].

Examenul fizic trebuie să vizeze trăsăturile virilizării (vocea, gradul de creștere al părului corporal și facial, dezvoltarea mușchilor scheletici), dimensiunea și/sau mărimea testiculelor, mărimea și evoluția penisului, semne de maladii cronice hepatice sau renale, dovezi ale hipertiroidismului. Sâni trebuie examinați palpator cu atenție pentru a diferenția ginecomastia adevărată cu țesutul glandular palpabil de pseudoginecomastie, în care se simte doar țesutul adipos. Se va acorda atenție simetriei glandelor mamare și consistenței țesutului glandular. O eventuală asimetrie sau o locație excentrică (care nu este centrată sub areolă), fixarea pe piele sau pe peretele toracic, retracția mamelonului, eliminări hemoragice din mamelon,

ulcerația sau limfadenopatia asociată, ar putea sugera un carcinom mamar [27] și ar trebui să conducă la o biopsie sau excizie.

Testele hormonale și biochimice de rutină trebuie să evalueze funcția tiroidiană, hepatică și renală, precum și determinarea testosteronului seric (total și/sau biodisponibil), estradiol, LH (Luteinizant hormon), FSH (Follicle-stimulating hormone), prolactină, β -hCG (β -Human chorionic gonadotropin) și raportul dintre testosteronul liber și globulina de unire a hormonilor sexuali (SeHBG0).

Unii autori [28-30] recomandă efectuarea mamografiei și/sau ultrasonografiei la toți pacienții cu ginecomastie, inclusiv ecografia testiculară, alții recomandă aceste investigații imagistice numai în cazurile când este o suspiciune de cancer de sân sau o mutație BRCA-2 suspectată sau cunoscută a fi prezentă la momentul examinării [31-35]. În absența identificării cauzei ginecomastiei, este utilizat termenul de ginecomastie idiopatică. Aceasta, în mod obișnuit, se dezvoltă mai ales la bărbații în vârstă, în special obezi, originea ei fiind, de obicei, multifactorială.

Tratament

Abordarea terapeutică a ginecomastiilor trebuie să fie una complexă. Pacienții cu țesut mamar palpabil asimptomatic necesită o anamneză detaliată și un examen fizic minuțios fără careva tratament, majoritatea acestora având fie ginecomastie de pubertate persistentă, fie ginecomastie legată de vârstă. Băieții adolescenți cu ginecomastie de pubertate pot fi supravegheați de obicei, cu așteptarea ca ginecomastia să se rezolve în mod spontan, peste 1-2 ani în majoritatea cazurilor [36]. La cei cu simptome (durere, sensibilitate, jenă sau îngrijorare excesivă), tratamentul este ghidat de cauzele și de așteptările pacienților (ameliorarea disconfortului, restabilirea aspectului normal, reasigurarea în ceea ce privește cancerul sau tratamentul bolii de bază). La bărbații cu maladii de bază identificate, care stau la originea ginecomastiei (de exemplu, hipertiroidismul, tumora testiculară), tratamentul acestor afecțiuni va ameliora simptomele ginecomastiei, cel puțin parțial. În mod similar, dacă se crede că ginecomastia se datorează unui medicament sau unei substanțe asociate ginecomastiei, retragerea agentului respectiv ar trebui să conducă cel puțin la o ameliorare pe o perioadă de câteva luni. Dacă mărirea sânului a fost prezentă mai mult de 1 an, regresia completă este mai puțin probabilă, datorită predominanței țesutului fibros dens. La bărbații cu hipogonadism, terapia de substituție cu testosteron poate fi benefică în reducerea ginecomastiei, atât timp cât aceasta nu a ajuns la stadiul de fibroză [37]. Din ce în ce mai mult în ultimii ani au fost folosiți antiestrogenii pentru a diminua efectul stimulator al estrogenilor asupra sânului de sex masculin. Tamoxifenul și raloxifenul, care blochează receptorii de estrogen și inhibitorii de aromatază, cum ar fi anastrozolul, au fost utilizați cu diferite grade de succes în tratamentul ginecomastiei. Deși studiile

privind efectele lor au fost limitate, se pare că există dovezi rezonabile care susțin utilitatea tamoxifenului și unele dovezi că raloxifenul este aproximativ la fel de util ca tamoxifenul. Nici tamoxifenul și nici raloxifenul nu au fost asociate cu efecte secundare semnificative la majoritatea pacienților. Tamoxifenul a fost utilizat în doze de 10-20 mg/zi, iar raloxifen în doză de 60 mg/zi timp de 3-9 luni [38-40]. Administrarea zilnică a tamoxifenului s-a dovedit a fi mai eficace decât administrarea săptămânală [41]. Un studiu recent efectuat de Nelly Mauras et al. [42], privind administrarea de anastrozol la adolescenții cu ginecomastie de pubertate, a arătat că medicamentul a fost bine tolerat și a produs o reducere de sân la adolescenții cu ginecomastie dezvoltată în mai puțin de un an. Deși nu există recomandări terapeutice în acest sens, autorii pledează în sprijinul terapiei de suplimentare, folosind inhibitorii de aromatază, subliniind totodată necesitatea studierii acestor efecte mai aprofundat. Prin urmare, medicația ce ar trebui administrată în ginecomastie, actualmente, are multe controverse. Tratamentul chirurgical este, în general, conceput a fi cea mai eficientă modalitate de restabilire a conturului normal al sânului. Chirurgia ginecomastiei de pubertate ar trebui, în general, să fie amânată până la finalizarea pubertății, pentru a minimiza posibilitatea renașterii postoperatorii a țesutului mamar. Mai multe tehnici și abordări chirurgicale sunt în uz curent, iar acestea din urmă par a fi influențate de gradul de mărire a sânului, precum și de proporția țesut glandular și fibrotic versus țesut adipos prezent [43-44]. Excizia cu sau fără liposucție, cu examinarea ulterioară histologică, a fost utilizată cu succes de mai mulți autori [45-46]. Excizia chirurgicală a țesutului glandular, printr-o "incizie semicirculară intraareolară" pare a fi ideală pentru ginecomastia ușoară și moderată. Studii mai recente susțin utilizarea unică a liposucției, cum ar fi tehnica de lipectomie asistată prin aspirație sau liposucția asistată cu ultrasunet [47], tehnici care evidențiază rezultate estetice superioare. Pentru ginecomastia de grad înalt, există câteva abordări, cum ar fi mastectomia cu greșă de mamelon liber sau mastectomie subcutanată cu reducerea cutanată concentrică periareolară [48]. Însă, nu toți pacienții tratați chirurgical sunt mulțumiți de rezultate [49].

Concluzii

Diagnosticul ginecomastiei trebuie să fie unul complex și să înceapă cu istoricul detaliat al pacientului, examinarea fizică, efectuarea testelor hormonale și biochimice în vederea stabilirii cauzelor, dar și pentru a exclude eventuale boli sistemice sau neoplazice.

Tratamentul chirurgical în cazul ginecomastiei idiopatice necesită o abordare individuală, în funcție de gradul de hipertrofie al sânului. Hipertrofia glandulară adevărată necesită o excizie chirurgicală a țesutului glandular cu o ulterioară examinare histologică.

Bibliografie

1. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007; 357:1229-37.
2. Dimitrikakis C, Zhou J, Bondy A. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril.* 2002; 77(4):S26-S33.
3. Burgess HE, Shousha S. An immunohistochemical study of the long-term effects of androgen administration on female-to-male transsexual breast: a comparison with normal female breast and male breast showing gynecomastia. *J Pathol.* 1993; 170:37-43.
4. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36:497-519.
5. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997; 48:95-102.
6. Niewoehner CB, Nuttal FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1984; 77:633-638.
7. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev.* 2009;

- 30:343–375.
8. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26:833–876.
 9. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. *Arch Dis Child.* 2012; 97(5):403–409.
 10. Shozu M, Fukami M, Ogata T. Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for clinical diagnosis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014; 9(4):397–409.
 11. Souza FM, Collett-Solberg PF. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55:559–565.
 12. Mikkel G, Mieritz, Lars L, Rakët, Casper P, Hagen, John E, Nielsen, Maj-Lis M, Talman, Jørgen H, Petersen, Stefan H, Sommer, Katharina M, Main, Niels Jørgensen, Anders Juul. A Longitudinal Study of Growth, Sex Steroids, and IGF-1 in Boys With Physiological Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(10):3752–3759.
 13. Kilic M, Kanbur N, Derman O, Akgul S, Kutluk T, Akgül S. The relationship between pubertal gynecomastia, prostate specific antigen, free androgen index, SHBG and sex steroids. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24:61–67.
 14. Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics.* 2010; 125(1):e122–e129.
 15. Mieritz MG, Frederiksen H, Sørensen K, et al. Urinary phthalate excretion in 555 healthy Danish boys with and without pubertal gynecomastia. *Int J Androl.* 2012; 35(3):227–235.
 16. Zahid Ahmad, Chao Xing, Kamaldeep Panach, Ralf Kittler, Michael J, McPhaul, Jean D. Wilson. Identification of the Underlying Androgen Receptor Defect in the Dallas Reifenshtein Family. *Journal of the Endocrine Society.* 2017; 1(7):836–842.
 17. Gill S, Peston D, Vonderhaar BK, Shousha S. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol.* 2001; 54:956–960.
 18. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, André S. Prolactin receptor expression in gynecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology.* 2008; 53:56–61.
 19. Ormandy CJ, Hall RE, Manning DL, Robertson JF, Blamey RW, Kelly PA, Nicholson RI, Sutherland RL. Coexpression and cross-regulation of the prolactin and sex steroid hormone receptors in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:3692–3699.
 20. Gutzman JH, Miller KK, Schuler LA. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor α and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 88:69–77.
 21. Nicolis GL, Modlinger RS, Gabrilove JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 32:173–178.
 22. Patrik Meyer. Evaluation et prise en charge d'une gynécomastie. *Rev. Med. Suisse.* 2009; 5: 783–787.
 23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:709–17.
 24. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med.* 1999; 131:105–8.
 25. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348:1309–21.
 26. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4041–4046.
 27. Evans DG, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Laloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet.* 2010; 47(10):710.
 28. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang WT. Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191:1631–1639.
 29. Vetto J, Schmidt W, Pommier R, DiTomasso J, Eppich H, Wood W, Moseson D. Accurate and cost-effective evaluation of breast masses in males. *Am J Surg.* 1998; 175:383–387.
 30. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61:41–49.
 31. Devalia HL, Layer GT. Current concepts in gynecomastia. *Surgeon.* 2009; 7:114–119.
 32. Hanavadi S, Monypenny IJ, Mansel RE. Is mammography overused in male patients? *The Breast.* 2006; 15:123–126.
 33. Hines SL, Tan WW, Yasrebi M, DePeri ER, Perez EA. The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:297–300.
 34. Hines SL, Tan W, Larson JM, Thompson KM, Jorn HK, Files JA. Evaluation of breast masses in older men. *Geriatrics.* 2008; 63:19–24.
 35. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynecomastia and breast cancer in men. *BMJ.* 2008; 336:709–713.
 36. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84:1010–1015.
 37. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr.* 1990; 116:450–455.
 38. Harris E, Mahendra P, McGarrigle HH, Linch DC, Chatterjee R. Gynecomastia with hypergonadotrophic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 28:1141–1144.
 39. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *The Breast.* 2006; 15:276–280.
 40. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr.* 2004; 145:71–76.
 41. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, Francesca F, De Cobelli O, Canclini L, Gallucci M, Aragona F, Di Tonno P, Cortellini P, Martorana G, Lapini A, Boccardo F. An open, randomized, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2010; 57:238–245.
 42. Nelly Mauras, Kim Bishop, Debbie Merinbaum, Ugochi Emeribe, Felix Agbo, Elizabeth Lowe. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anastrozole in Pubertal Boys with Recent-Onset Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (8):2975–2978.
 43. Gikas P, Mokbel K. Management of gynecomastia: an update. *Int J Clin Pract.* 2007; 61:1209–1215.
 44. Ratnam BV. A new classification and treatment protocol for gynecomastia. *Aesthet Surg J.* 2009; 29:26–31.
 45. Handschin AE, Biety D, Hüslér R, Banic A, Constantinescu M. Surgical management of gynecomastia—a 10-year analysis. *World J Surg.* 2008; 32:38–44.
 46. Hammond DC. Surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(1):61e–68e.
 47. Wong K.Y, Malata C.M. Conventional versus ultrasound-assisted liposuction in gynecomastia surgery: a 13-year review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014; 67:921–926.
 48. Tashkandi M., Al-Qattan M.M., Hassanain J.M., Hawary M.B., Sultan M. The surgical management of high-grade gynecomastia. *Ann Plast Surg.* 2004; 53:17–20.
 49. Ridha H, Colville RJ, Vesely MJ. How happy are patients with their gynecomastia reduction surgery? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62:1473–1478.