

## ژنیکوماستی

دکتر عبدالحمید شریفیان\*

### چکیده:

ژنیکوماستی بزرگی پستان در مردان است که به واسطه تجمع چربی و پرولیفراسیون نسج غددی به وجود می‌آید. ژنیکوماستی بیماری شایعی است که در سه دوره سنی بوجود می‌آید: بلوغ، میان سالی و پیری. در این مقاله مروری، پاتوژنز، علل، ارزیابی بالینی و درمان این بیماری بررسی خواهد شد. عدم تعادل هورمونی بین استروژن و آندروژن دلیل اصلی بروز این حالت است. از علل بوجود آورنده این حالت می‌توان به عوامل فیزیولوژیک، اختلالات هورمونی، تومور غدد درون ریز، اختلالات غیر غددی، مصرف دارو و علل ناشناخته اشاره کرد. در ارزیابی بالینی این بیماران باید بررسی دقیقی از نظر علت بوجود آمدن این حالت انجام داد. درمان ژنیکوماستی عبارت است از: کاهش وزن، اطمینان بخشی به بیمار، درمان دارویی با تاموکسیفن و جراحی. لیپوساکشن و خارج کردن بافت غددی پستان بهترین درمان انواع طول کشیده ژنیکوماستی است.

### واژه‌های کلیدی: ژنیکوماستی، جراحی، لیپوساکشن

### زمینه و هدف

به این حالت ژنیکوماستی کاذب گفته می‌شود. ژنیکوماستی کاذب و بزرگ شدن موقتی سینه نوزادان در اثر استروژن بالای دوره حاملگی را نباید به عنوان ژنیکوماستی واقعی تلقی نمود.

شیوع کلی این بیماری حدود ۳۰ تا ۵۰٪ است، ولی در سه دوره این میزان افزایش می‌یابد. این سه دوره عبارتند از: نوزادی (۹۰-۶۰ درصد)، بلوغ (۶۰-۵۰ درصد) و در سنین ۵۰ تا ۷۰ سال (۶۰ تا ۷۰ درصد).

ژنیکوماستی فیزیولوژیک در اثر افزایش نسبی، نسبت استروژن به آندروژن در دوران نوزادی و بلوغ به وجود

ژنیکوماستی بزرگ شدن خوش خیم بافت غددی سینه مردان است که در اثر عدم تعادل فعالیت استروژن آزاد و آندروژن‌ها بوجود می‌آید.

ژنیکوماستی واژه‌ای یونانی است که از دو کلمه *gyne* به معنی زن و *mastos* به معنی سینه، درست شده است.

در این بیماری افزایش بافت غددی سینه و تجمع چربی موضعی دیده می‌شود. این بیماری سبب بدشکلی ظاهری و اختلالات روحی فرد مبتلا شده و اثری منفی بر روی اعتماد به نفس بیماران دارد. در بیماران چاق سینه‌ها بدون افزایش بافت غددی و فقط به سبب تجمع چربی بزرگ می‌شوند که

\* نویسنده پاسخگو: دکتر عبدالحمید شریفیان

تلفن: ۸۸۶۵۶۱۸۸

E-mail: hmdsharif@gmail.com

\* متخصص جراحی عمومی، بیمارستان عرفان

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۶/۰۳

افزایش دهنده داشته و تشکیل آسینی‌ها و فعالیت ترشحي اپی تلیوم به منظور تولید شیر را افزایش می‌دهد.

### پاتوفیزیولوژی

مشخص است که بافت سینه مردان گیرنده‌های استروژن و آندروژن دارد.<sup>۹۳،۹۶</sup> استروژن سبب افزایش مجاری غددی می‌شود ولی اثر آندروژن بر این مجاری برعکس است.<sup>۱۱۱</sup> مهمترین مسئله بروز ژنیکوماستی عدم تعادل بین اثر این هورمون‌ها بر روی سینه مردان است.<sup>۱۴،۱۲</sup> این عدم تعادل میزان استروژن به آندروژن می‌تواند به علل گوناگونی باشد. این علل عبارتند از: افزایش ترشح استروژن آزاد از بیضه‌ها یا غده آدرنال، آروماتیزه شدن خارج غده‌ای پیش سازهای استروژن، کاهش تجزیه استروژن، مصرف استروژن یا مواد شیمیایی شبیه آن، کاهش تولید آندروژن در بیضه، افزایش اتصال آندروژن به پروتئین متصل به هورمون جنسی [Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)] در مقایسه با استروژن و اختلال متابولیسم آندروژن‌ها.

بیضه مردان روزانه ۹۵ درصد تستوسترون ۱۵ درصد استرادیول و ۵ درصد استروژن در گردش را تولید می‌کند. در مردان طبیعی غلظت سرمی استروژن بسیار پایین است. قسمت اعظم استروژن (۸۰ درصد) از تبدیل محیطی دو پیش‌تاز آندروستین دایون و تستوسترون به استرون و استرادیول تحت تأثیر آنزیم آروماتاز بوجود می‌آید. این تبدیل عمدتاً در چربی زیر جلدی و داخل سینه انجام می‌شود. فعالیت آروماتاز با افزایش سن و افزایش شاخص توده بدن (BMI) افزایش می‌یابد.<sup>۱۵،۱۶</sup>

تماس دائمی با موادی که اثر استروژنی ضعیفی دارند می‌تواند سبب بروز ژنیکوماستی شود و مواد شیمیایی موجود در مواد غذایی، آلودگی هوا، تشعشع، آفت‌کش‌های ارگانوکلرین، پلاستیک‌ها و هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک در بین این مواد قرار دارند.<sup>۱۹،۱۸</sup>

اولین بررسی که رابطه بین مواد شیمیایی محیطی و ژنیکوماستی را نشان داد، توسط Durmoz<sup>۱۹</sup> انجام شد. او سطح پلاسمایی فتالات را در ۴۰ بیمار مبتلا به ژنیکوماستی دوران بلوغ و پسرانی که شرایط مشابه داشتند ولی ژنیکوماستی نداشتند، مقایسه نمود و متوجه شد که میزان فتالات در مبتلایان به صورت بارزی بالاست.<sup>۲۱،۲۰</sup>

می‌آید. در حالی که در دوران کهنسالی، ژنیکوماستی به علت کاهش میزان آندروژن، تجمع بافت چربی و افزایش فعالیت آروماتاز بوجود می‌آید.

اگر ژنیکوماستی در خارج از این دوره‌های سنی بوجود آید، می‌تواند نشانگر مشکلی زمینه‌ای باشد و به همین دلیل باید کاملاً بررسی شود.

بزرگ شدن سینه مردان در هر سنی بوجود می‌آید و می‌تواند یک طرفه یا دوطرفه باشد. تقریباً ۳۰ تا ۶۰ درصد پسرها درجاتی از ژنیکوماستی را در دوران بلوغ تجربه می‌کنند و از این عده حدود ۳۰ درصد از بالغین دچار این حالت هستند. بیشترین میزان ژنیکوماستی در مردان مسن است، در این دسته از افراد میزان بروز ژنیکوماستی تا حدود ۶۵ درصد است.

در حال حاضر واقعاً نمی‌دانیم که میزان بروز این بیماری نسبت به سال‌های قبل افزایش یافته است یا خیر ولی در دهه‌های اخیر مصرف استروئیدهای آنابولیک و آلودگی‌های محیطی با Xenoestrogen یا مواد شبیه استروژن افزایش یافته است و این امر حداقل به صورت تئوریک می‌تواند سبب تحریک افزایش بافت غددی در سینه مردان شود.

### تکامل و فیزیولوژی پستان در مردان

پستان تکامل یافته از ۱۵ تا ۲۵ مجرای شیری و لوب تشکیل شده است. تکامل پستان در جنس مؤنث و مذکر یکسان است. قبل از بلوغ، پستان از همان تعداد مجاری شیری تشکیل می‌شود. این مجاری به مجاری کوچکتری که با سلول‌های اپی‌تلیالی پوشیده شده‌اند، ختم می‌شوند. در زمان بلوغ و در زنان غدد شیری شروع به رشد می‌کنند و در اولین حاملگی این رشد کامل می‌شود. واحد مجاری شیری و لوبول‌های مرتبط با آن‌ها یک لوب را تشکیل می‌دهد، این لوب‌ها به وسیله دیواره‌ای از بافت همبندی از هم جدا می‌شوند.

هورمون‌های متعددی سبب رشد پستان‌ها می‌شوند. در اثر تحریک استروژن مجاری و استروما تزاید پیدا می‌کنند. پروژسترون سبب تمایز آسینی‌های مجاری می‌شود (آسینی، جوانه‌های آلوئولی بالغی است که در مراحل اول حاملگی بوجود می‌آیند). پرولاکتین بر روی جوانه‌های آلوئولی اثر

### اپیدمیولوژی و میزان شیوع

اصولاً ژنیکوماستی در سه دوره به وجود می‌آید: نوزادی، بلوغ و پیری. حدود ۹۰ درصد نوزادان از هر دو جنس سینه‌های قابل لمسی دارند که ممکن است حتی پس از تولد نیز بزرگتر شود. این حالت در جنس مذکر ژنیکوماستی و در جنس مؤنث تلارچ (Telarche) نامیده می‌شود. این حالت معمولاً در چند ماه اول پس از تولد از بین می‌رود، ولی ممکن است، در پسرها تا ۱۲ ماهگی و در دخترها تا ۲۴ ماهگی نیز طول بکشد. بعد از این دوره، بروز ژنیکوماستی در دوره قبل از بلوغ چندان شایع نیست و در صورت بروز نیازمند بررسی کامل است. حدود ۶۰ درصد از مردان ممکن است در سنین بلوغ دچار درجاتی از ژنیکوماستی شوند. این حالت عمدتاً در سنین میانه بلوغ یعنی سنین ۱۳ تا ۱۴ سالگی اتفاق می‌افتد. ۷۵ درصد از بیماران بعد از دو سال خوب می‌شوند، ولی ممکن است، بعضی از بیماران تا سنین بالاتر نیز دچار این حالت باشند.

### اتیولوژی و طبقه‌بندی

علل بروز ژنیکوماستی را می‌توان به روش‌های مختلف طبقه‌بندی نمود. از این دست طبقه‌بندی‌ها می‌توان به جداول زیر اشاره کرد:

نشان داده شده که غدد سینه مردان گیرنده‌های LH, HCG دارد.<sup>۲۴</sup> به نظر می‌رسد فعال شدن این گیرنده، سبب کاهش فعالیت آندروژنی خواهد شد، در ضمن دیده شده است که LH و HCG تعداد گیرنده‌های آندروژن پوست را نیز کاهش می‌دهند.<sup>۲۵</sup>

پرولاکتین هورمون دیگری است که در بروز ژنیکوماستی دخیل است. هیپروپرولاکتینی به صورت غیرمستقیم در بروز ژنیکوماستی مؤثر است، هیپروپرولاکتینی سبب بروز هیپوگنادیسم مرکزی شده نسبت استروژن به آندروژن را تغییر می‌دهد.<sup>۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰</sup> البته تمام کسانی که هیپروپرولاکتینی دارند به ژنیکوماستی مبتلا نمی‌شوند.<sup>۱۴</sup>

در بروز ژنیکوماستی عوامل متعددی دخیل هستند (جدول ۱). Braunstein معتقد است که در دو سوم بیماران مبتلا به ژنیکوماستی علت‌ها عبارتند از: فیزیولوژیک (۲۵ درصد). بدون علت (۲۵ درصد) و با علت دارویی (۲۵ درصد).<sup>۳۵</sup> علل دیگر عبارتند از: سیروز (۸ درصد)، هیپوگنادیسم اولیه (۸ درصد)، تومور بیضه (۳ درصد)، هیپوگنادیسم ثانویه (۲ درصد)، پرکاری تیروئید (۱/۵ درصد) و بیماری کلیوی (۱ درصد).

جدول ۱ - علل ژنیکوماستی

عوامل فیزیولوژیک	بلوغ یا کهنسالی
تومور غدد درون ریز	تومور بیضه، تومور کورتکس آدرنال، تومور هیپوفیز یا ترشح نابجای HCG
اختلال غددی	هیپوگنادیسم، پرکاری تیروئید، چاقی
بیماری‌های غیر غددی	سیروز، نارسایی کبدی، ایدز
علل دارویی	استروئیدهای آنابولیک، داروها
عوامل ناشناخته	---
افزایش استروژن	تومورهای ترشح‌کننده استروژن، تومورهای، تومورهای ترشح‌کننده HCG، افزایش فعالیت آروماتاز، استروژن خارجی، نارسایی کبدی، پرکاری تیروئید، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال
کاهش آندروژن	نارسایی اولیه گنادها، اختلال بیوسنتز تستوسترون، حساس نبودن به آندروژن

این به خودی خود با اتصال به تستوسترون، سطح تستوسترون آزاد را کاهش می‌دهد.

کوریوکارسینوما و سایر تومورهای سلول‌های ژرمینال، HCG تولید کرده، سبب تحریک سلول‌های Leydig و تولید استرادیول می‌شوند. ژنیکوماستی در اثر این تغییرات هورمونی به وجود می‌آید.<sup>۱۶و۱۷</sup>

آدنوم هیپوفیزی که پرولاکتین (پرولاکتینوما) تولید می‌کند، نیز می‌تواند سبب بوجود آمدن ژنیکوماستی شود.<sup>۱۷</sup> تومورهای کورتکس آدرنال عمدتاً تومورهای بزرگ بدخیمی هستند که غالباً در مردان جوان و یا میانسال بوجود می‌آیند. این تومورها، تومورهای زنانه‌سازی هستند که مستقیماً استروژن یا پیش‌سازهای استروئیدی چون آندروستین دایون تولید می‌کنند. به این ترتیب سبب افزایش استروژن و کاهش تولید تستوسترون (از طریق کاهش LH) و در نتیجه بروز ژنیکوماستی می‌شوند.<sup>۱۴</sup>

### اختلال عملکرد غدد درون ریز

پرکاری شدید تیروئید سبب افزایش SHBG می‌شود. از آنجایی که اتصال استرادیول به SHBG کمتر از تستوسترون است، در نتیجه میزان استرادیول آزاد در مقایسه با تستوسترون آزاد بیشتر می‌شود و به این ترتیب در ۱۰ تا ۴۰ درصد از بیماران ژنیکوماستی به وجود می‌آید.<sup>۱۷</sup>

ضربه به بیضه‌ها، شیمی درمانی، اوربون، اورکیت و جذام سبب نارسایی گنادها شده، از طریق کاهش میزان تستوسترون و افزایش LH (تحریک سلول‌های Leydig به تولید استروژن) سبب بروز ژنیکوماستی می‌شود.<sup>۱۲</sup>

در ۷۰ درصد بیماران مبتلا به سندرم کلاین فیلتر (47XXY) نیز به سبب هیپوگنادیسم و نازایی ژنیکوماستی دیده می‌شود. علت بروز ژنیکوماستی در این سندرم که یک کروموزوم X بیشتر است، چندان معلوم نیست.<sup>۱۴و۲۸</sup>

در هرمافرودیسم کاذب مردانه همراه با سندرم Morris (سندرم Testicular Feminization) نیز غالباً به سبب تولید استروژن، سینه‌نمایی زنانه دارند.<sup>۳۵</sup>

چنانچه در بیماری میزان سرمی تستوسترون پایین و میزان LH بالا باشد، این بیمار دچار هیپوگنادیسم اولیه است، ولی اگر تستوسترون کم و میزان LH طبیعی باشد، این بیمار دچار نارسایی ثانویه بیضه‌ها است.<sup>۳۳</sup>

### ژنیکوماستی و تارچ دوران نوزادی

همانطوری که اشاره شد این حالت یک وضعیت فیزیولوژیک است و نباید سینه‌های بزرگ شده نوزادان را دوشید، چرا که این کار سبب تحریک ترشح پرولاکتین و اکسی‌توسین و افزایش ترشح از نوک سینه‌ها می‌شود. این تحریک مکانیکی ممکن است سبب بروز ماستیت و گالاکتوسل شود.

### ژنیکوماستی دوران بلوغ

معمولاً درجات خفیفی از ژنیکوماستی در سنین ۱۴-۱۳ سالگی بوجود می‌آید و در ۹۵ درصد از افراد پس از ۶ تا ۱۶ ماه از بین می‌رود.<sup>۱۳</sup> بزرگ شدن غددی سینه‌ها غیرقرینه و دردناک است. بزرگی سینه‌ها گاهی بسیار چشمگیر و بزرگ است و همین امر می‌تواند سبب ظاهر آزاردهنده پسرها شود.<sup>۱۴-۱۶</sup>

علت این بزرگی سینه، افزایش نسبی استروژن نسبت به آندروژن است. به عبارت دیگر در این افراد تولید استروژن زودتر از آندروژن به میزان حداکثر خود می‌رسد.

در بیش از نیمی از بیمارانی که دچار ژنیکوماستی یا برجای دوران بلوغ می‌شوند، سابقه مثبت فامیلی وجود دارد.<sup>۳۴و۳۷</sup>

بروز ژنیکوماستی دوران بلوغ در افراد چاق بیشتر است و در این افراد این حالت مدت زمان بیشتری نیز طول می‌کشد.

### ژنیکوماستی دوران پیری

مردان مسن و بالاتر از ۶۵ سال به درجاتی از هیپوگنادیسم و کاهش سطح سرمی تستوسترون مبتلا هستند. فعالیت آروماتاز محیطی نیز در این افراد بیشتر است.<sup>۳۵و۳۶</sup> عوامل متعددی در بروز ژنیکوماستی دوران پیری دخیل است، ولی مصرف داروها نیز این روند را تشدید می‌کند.<sup>۱۴</sup>

### تومور غدد درون ریز

تومورهای خوش خیم بیضه (تومور سلول‌های سرتولی یا Leydig) ممکن است استرادیول تولید کنند. به این ترتیب کاهش ثانویه LH سبب کاهش تولید تستوسترون می‌شود. افزایش سطح سرمی استروژن غلظت SHBG را بالا می‌برد و

## داروها

ژنیکوماستی به علت مصرف داروها، ۲۵ درصد موارد ابتلا به ژنیکوماستی را به خود اختصاص می‌دهد.<sup>۴۱و۴۲</sup> یکی از داروهایی که غالباً سبب بروز ژنیکوماستی می‌شود اسپرونولاکتون است. این دارو آنتاگونیست آلدوسترون است و تولید تستوسترون در بیضه‌ها را نیز مهار می‌نماید.<sup>۴۱و۴۲</sup>

کاهش فعالیت آندروژن یکی از راه‌های درمانی سرطان پروستات است و غالباً سبب بروز ژنیکوماستی می‌شود. میزان بروز ژنیکوماستی به نوع و مدت زمان درمان با این داروها وابسته است، ولی ممکن است تا ۴۰ تا ۷۰ درصد بالا باشد.<sup>۴۳</sup>

مصرف استروئیدهای آنابولیک، گنادوتروپین و هورمون رشد در ورزش‌های قدرتی یکی دیگر از علل بروز ژنیکوماستی است. در مردان ورزشکار، این داروها سبب سرکوب اسپرماتوژنز و یا بروز ژنیکوماستی می‌شوند<sup>۴۵</sup> (جدول ۲).

جدول ۲ - داروهایی که سبب بروز ژنیکوماستی می‌شوند

دارو	نحوه اثر
آمیودارون	نامعلوم
وراپامیل، نیفدپین، دیلتیازم	نامعلوم
داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی دیازپام، آمفتامین، متیل دوپا، فنی توین، رزپرین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای سایمتیدین	نامعلوم
داروهای سیتوتوکسیک وین کریستین، مواد الکلیله‌کننده، متوترکسات فلوتامید	آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژن هیپوگنادیسم اولیه به سبب تخریب سلول‌های Leydig
هورمون‌ها	آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژن
آندوروزن	آروماتیزه کردن استروژن
استروژن	تحریک مستقیم پستان
HCG	تحریک سلول‌های لیدیک و تولید استروژن
ایزونیازید	شاید Refeeding
مترونیدازول، کتوکنازول	مهار تولید تستوسترون
ماری جوآنا	آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژن
فنتیازید	افزایش میزان پرولاکتین
اسپیرونولاکتون	آنتاگونیست گیرنده‌های آندروژن
توفیلین	نامعلوم

مردانی که مدتهاست به دیابت نوع I مبتلا هستند، نیز دچار بزرگی یکدست و سفتی یک یا دو سینه می‌شوند (Diabetic Mastopathy).<sup>۳۹</sup> در بررسی میکروسکوپی این ماستوپاتی یک ضایعه التهابی با تهاجم لنفاوی مجاری و لوبول‌ها دیده می‌شود.<sup>۳۹</sup>

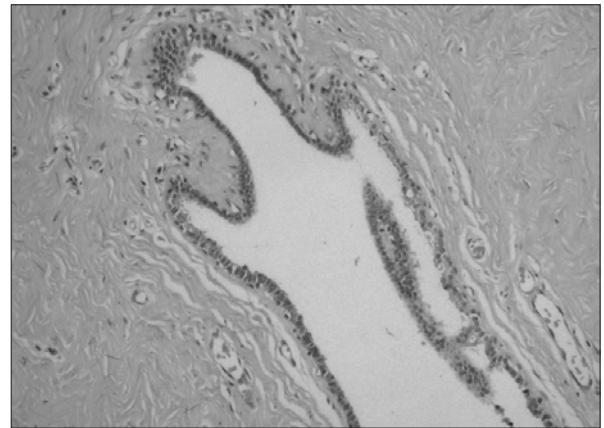
سایر علل متابولیک بروز ژنیکوماستی عبارتند از: گرسنگی شدید و طولانی، کاهش وزن شدید و هیپرپرولاکتینمی.<sup>۳۹و۴۲</sup>

## بیماری‌های غیرغددی

در سیروز کبدی اختلالات هورمون‌های جنسی عبارتند از: کاهش تستوسترون و افزایش استرادیول.<sup>۳۹</sup> در بروز ژنیکوماستی در سیروز چندین عامل دخالت دارند. بیماران مبتلا به نارسایی کبدی نیز دچار هیپوگنادیسم هستند<sup>۴۲</sup> و بسیاری از این بیماران در مسیر بیماری خود دچار ژنیکوماستی می‌شوند. در ۲ تا ۳ درصد بیماران مبتلا به ایدز نیز ژنیکوماستی به وجود می‌آید که می‌تواند به سبب لیپودیستروپی ایدز باشد.

## ژنیکوماستی ایدیوپاتیک

ژنیکوماستی در اثر مصرف سی دارو و به همراه حدود بیست بیماری دیده می‌شود، ولی هنوز که هنوز است مکانیسم قطعی بروز ژنیکوماستی کاملاً روشن نیست و در حدود ۵۰ درصد از بیماران مبتلا هیچ دلیل واضحی دیده نمی‌شود.<sup>۳۳</sup> با توجه به میزان بالای نوع ایدیوپاتیک ژنیکوماستی به نظر می‌رسد که عوامل محیطی و تغییر دهنده غددی گوناگونی در بروز این حالت مؤثر باشند (تصویر ۱).



تصویر ۱- یافته‌های میکروسکوپی در ژنیکوماستی، به مجاری متسع و استرومای فیبروزه توجه نمایید

## ارزیابی بالینی و تشخیص

ارزیابی بالینی ژنیکوماستی را باید در سه مرحله خلاصه کرد: تشخیص ژنیکوماستی واقعی، جستجوی علت ژنیکوماستی و تقسیم‌بندی شدت ژنیکوماستی.

## تشخیص ژنیکوماستی

تشخیص ژنیکوماستی واقعی از نوع کاذب ژنیکوماستی و توده پستان بر اساس معاینه بالینی بیمار است. در ابتدا باید هر دو سینه بیمار را در وضعیت نشسته و در حالتی که دست‌ها را بالا برده است و در حالتی که دست‌ها را به کمر زده است (انقباض عضله پکتورال) معاینه کرد. پس از مشاهده و لمس سینه‌ها و زیر بغل باید از بیمار خواست تا روی تخت دراز بکشد و دست‌ها را پشت گردن قرار دهد. در این حالت هم باید به دقت سینه‌ها را با انگشتان لمس کرد.<sup>۱۳</sup>

در ژنیکوماستی واقعی یک صفحه از نسج سفت که سرسینه در مرکز آن است به دست می‌خورد. در بیماران مبتلا به ژنیکوماستی کاذب نسج سفتی لمس نمی‌شود.<sup>۱۳</sup>

سرطان سینه معمولاً به صورت یک نسج سفت نامنظم یک طرفه که معمولاً در یک طرف سرسینه قرار دارد، لمس می‌شود. به همراه لمس این توده ممکن است، کشیده شدن سرسینه به داخل، پائین کشیده شدن پوست روی توده و بزرگ شدن غدد لنفاوی زیر بغل نیز دیده شود. هرگونه توده مشکوک را باید با انجام بیوپسی اکسزیونال یا بیوپسی Coreneedle بررسی نمود.

ژنیکوماستی معمولاً در نیمی از بیماران دوطرفه است<sup>۱۳</sup> و شرح از نوک سینه نیز چندان شایع نیست.<sup>۱۷</sup> و<sup>۱۳</sup>

در بیماران مبتلا به بزرگی یک طرفه پستان، سابقه فامیلی سرطان پستان و سندرم کلاین فیلر باید به دقت احتمال سرطان سینه را بررسی و رد کرد. شک به وجود سرطان پستان را باید با انجام ماموگرافی از بین برد. در تشخیص این سرطان ماموگرافی ۹۰ درصد حساس و ۹۲ درصد اختصاصی است.<sup>۴۶</sup>

استفاده از سونوگرافی در ارزیابی بیماران مبتلا به ژنیکوماستی بسیار رایج است. در سونوگرافی انجام شده معمولاً توده هیپواکوی پشت آرئول با افزایش ضخامت قدامی خلفی دیده می‌شود.<sup>۴۷</sup>

اگر نتوانیم براساس معاینه بالینی و انجام ماموگرافی احتمال سرطان را رد کنیم باید با انجام بیوپسی این شک را رفع نماییم. در پاتولوژی ژنیکوماستی پرولیفراسیون مجاری کوچک بدون آسینی‌های ترمینال در استرومای همبندی دیده می‌شود. در مراحل اولیه هیپرپلازی مجاری بسیار واضح و بارز است (فاز فلورید) ولی با گذشت زمان اجزاء غددی کم رنگ شده فیبروز مهمترین یافته است (فاز فیبروز).

متاآنالیز هفت بررسی کنترل موردی نشان داده است که خطر بروز سرطان پستان در بیماران مبتلا به ژنیکوماستی کمی بیشتر است.<sup>۵۱</sup> سندرم کلاین فیلتر تنها موردی است که در آن خطر بروز سرطان پستان بالاست و حدوداً پنجاه برابر بیشتر از حالت عادی است.<sup>۵۲</sup> (جدول ۳).

## جدول ۳- ارزیابی تشخیصی ژنیکوماستی

مدت زمان بزرگ شدن سینه‌ها	تاریخچه
آیا درد و حساسیت وجود دارد؟	
سابقه مصرف داروها	
عملکرد جنسی	
تغییر رشد موها	
تغییر وزن	معاینه بالینی
علائم پرکاری تیروئید	
تیروئید و علائم پرکاری تیروئید	
معاینه سینه‌ها از نظر سرطان	
علائم بالینی توده آدرنال و بزرگی کبد	
معاینه ناحیه تناسلی و بیضه‌ها	ارزیابی بالینی
میزان و الگوی رشد موها	
کراتینین سرم	
آنزیم‌های کبدی	
آزمایش عملکرد تیروئید	
تستوسترون، FSH، LH، استرادیول و پرولاکتین کل و آزاد	ارزیابی بالینی
HCG	
دی‌هیدرواپی‌اندسترون (DHEA) یا هفده کتواستروئید ادرار	

## جستجوی علت ژنیکوماستی

باید با توجه به سن بیمار، داروهای مصرفی، مدت زمان بروز علائم و وجود درد یا حساسیت پستان شرح حالی کامل از بیمار گرفت. در معاینه بالینی ممکن است علائم پرکاری تیروئید و یا هیپوگنادیسم مشهود باشد. در بیماران مبتلا به کارسینوم آدرنوکورتیکال ممکن است توده شکمی لمس شود. در معاینه بالینی باید به پستان‌ها و ناحیه تناسلی توجه کرد.

ارزیابی بیمار را باید با انجام آزمایش‌های تکمیلی و سونوگرافی آدرنال و بیضه‌ها کامل کرد. البته ممکن است حتی با انجام تمام این ملاحظات علت خاصی پیدا نشود. ۱۲و۱۳و۳۳و۵۵

## تقسیم‌بندی شدت ژنیکوماستی

شدت تظاهرات بالینی ژنیکوماستی متفاوت است و می‌تواند از یک بیرون زدگی ساده سرسینه تا پستانی با ظاهر

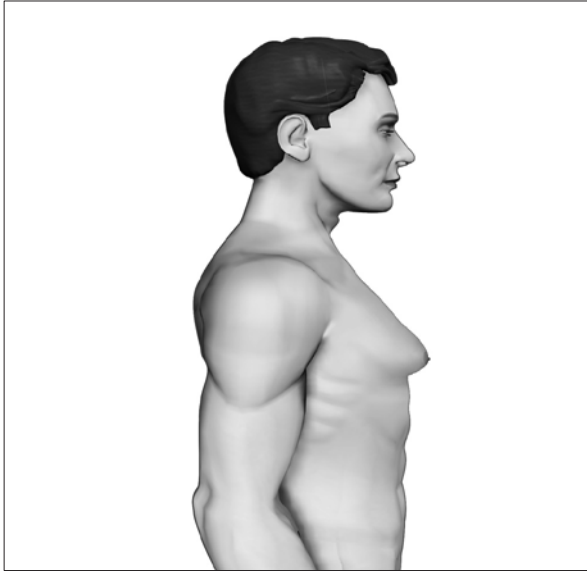
زنانه متغیر باشد. مهمترین تظاهرات بالینی ژنیکوماستی عبارتند از: بزرگی پستان، افزایش قطر سینه، خط غیر طبیعی زیر سینه، افتادگی نسج پستان و شلی پوست. تقسیم‌بندی‌های گوناگونی برای ژنیکوماستی وجود دارد.<sup>۵۲و۵۳</sup> از بین این تقسیم‌بندی‌ها، تقسیم‌بندی تعدیل شده Moschella و Cordova<sup>۵۶</sup> از بقیه ساده‌تر و بهتر است. براساس این تقسیم‌بندی، تمام انواع ژنیکوماستی را می‌توان در وضعیت ایستاده به چهار گروه تقسیم‌بندی نمود.

درجه I: افزایش قطر سرسینه و بیرون زدگی مختصر پستان به ترتیبی که هنوز در محدوده آرنول قرار دارد (تصویر ۲).

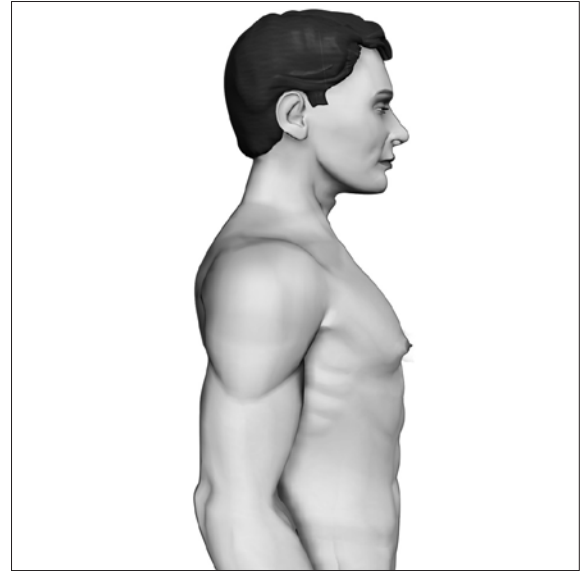
درجه II: بزرگی متوسط پستان به ترتیبی که مجموعه سرسینه و هاله دور آن [Nipple Areolar Complex (NAC)] هنوز بالای خط سرسینه است (تصویر ۳).

درجه IV: بزرگی بسیار شدید پستان همراه با افتادگی شدید آن. در این حالت افتادگی پستان از خط زیر سینه بیش از یک سانتی‌متر پایین افتاده است (تصویر ۵).

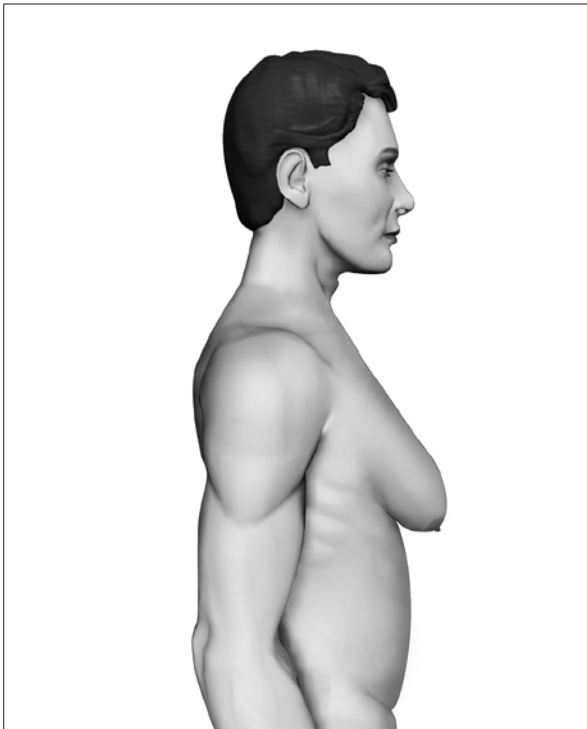
درجه III: بزرگی شدید پستان به ترتیبی که پستان به حدود خط زیر سینه یا یک سانتی‌متر زیر آن پایین افتاده است (تصویر ۴).



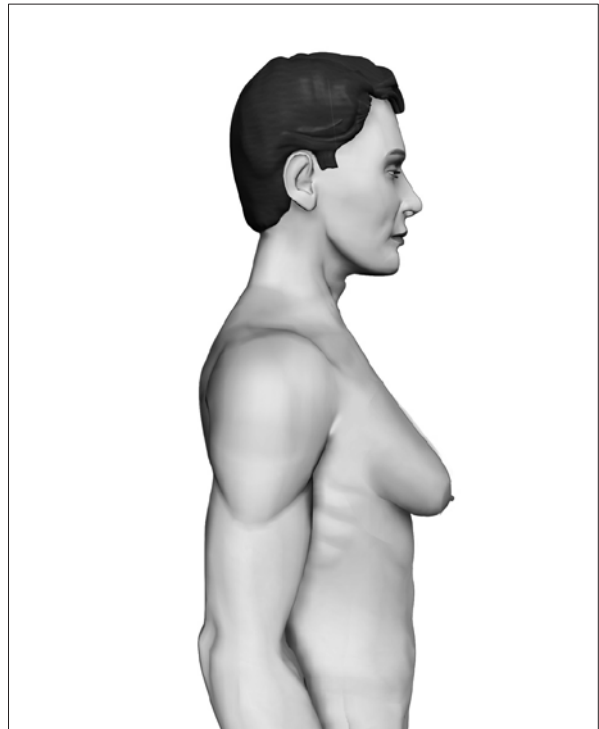
تصویر ۳ - ژنیکوماستی درجه II



تصویر ۲ - ژنیکوماستی درجه I



تصویر ۵ - ژنیکوماستی درجه IV



تصویر ۴ - ژنیکوماستی درجه III



## درمان

در صورتی که بیمار از ژنیکوماستی خفیف بدون آزار روحی جدی شکایت دارد و بررسی‌های انجام شده علتی غیر از کاهش وزن اخیر را نشان نمی‌دهد، باید به بیمار اطمینان داد و بعد از ۳ تا ۶ ماه او را مجدداً معاینه نمود.<sup>۵۸</sup>

در مورد بزرگی خفیف پستان پسران در دوران بلوغ، تنها درمان توضیح شرایط علل هورمونی بروز این حالت و تشریح نشانه‌ها و علائم آن است.<sup>۱۳۵۲</sup>

در بیماران چاقی که به علت چاقی دچار علائم ژنیکوماستی هستند، باید از یک برنامه کاهش وزن (رژیم غذایی و ورزش) استفاده کرد تا ضمن کاهش وزن، علائم ژنیکوماستی نیز از بین برود.

در صورتی که ژنیکوماستی شدید و پایدار، با درد و اختلالات روحی و عدم شرکت در محیط‌های عمومی همراه باشد، باید از درمان‌های دارویی و جراحی برای حل این مشکل استفاده کرد.<sup>۱۷</sup>

## درمان دارویی

با توجه به اینکه احتمالاً بهبودی خود بخودی ژنیکوماستی زیاد است، تصمیم‌گیری در مورد زمان شروع درمان مشکل است.<sup>۵۳،۵۹</sup> البته اگر درمان در دوره پرولیفراتیو اولیه یعنی قبل از جایگزینی بافت غددی با نسج فیبروز و هیالینه شروع شود، سودمندتر خواهد بود. در درمان ژنیکوماستی از آندروژن‌ها، ضد استروژن‌ها و مهارکننده‌های آروماتاز استفاده شده است.

داناژول یک داروی ضد گنادوتروپین است و اثری بر ضد اثر تحریک کننده استروژن دارد. مصرف روزانه ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم از این دارو علائم را به خوبی کنترل می‌کند<sup>۵۹،۵۸</sup> و عوارض جانبی چندان شدیدی ندارد.

تاموکسیفن و رالوکسیفن تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن هستند و می‌توانند سودمند باشند.

در یک بررسی ۶۱ بیمار توسط Alagaratnam<sup>۶۱</sup> با ۴۰ میلی‌گرم تاموکسیفن روزانه به مدت دو تا چهار ماه درمان شدند و ۸۰ درصد بیماران بهبودی کامل یافتند.<sup>۶۵،۶۲</sup> بررسی پس نگر Lawrence<sup>۶۵</sup> بر روی ۳۸ بیمار مبتلا به ژنیکوماستی کههنسالی نشان داد که ۸۶ درصد بیماران که تاموکسیفن مصرف کردند و ۹۱ درصد از بیماران که رالوکسیفن مصرف کردند بهبود یافتند. بررسی انجام شده در مورد مصرف Anastrozole (یک مهارکننده قوی آروماتاز) در ۸۰ بیمار

مبتلا به ژنیکوماستی دوران بلوغ نشان داد که مصرف این دارو مزیتی بر مصرف دارونما ندارد.<sup>۶۶</sup>

به هر حال، تاکنون هیچ دارویی نتوانسته است تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را از نظر درمان ژنیکوماستی کسب نماید و به همین دلیل در حال حاضر در درمان ژنیکوماستی چه از نظر داروی انتخابی و چه از نظر مدت زمان درمان راهکاری قطعی ارائه نشده است.

در مجموع شواهد کافی در جهت تأیید دارو درمانی ژنیکوماستی وجود ندارد و چنانچه چنین درمانی برای بعضی از بیماران انجام می‌شود، باید خطرات بالقوه این داروها را به روشنی به بیماران توضیح داد.<sup>۱۷</sup>

## درمان جراحی

چنانچه ژنیکوماستی برای مدتی طولانی باقی بماند، دیگر احتمال بهبودی خود بخودی آن وجود ندارد و به تدریج به بافت فیبروز و هیالینه تبدیل می‌شود. به همین دلیل است که جراحی اساس درمان این بیماران را تشکیل می‌دهد. یکی از دلایل اصلی درمان جراحی در این بیماران نمای ظاهری و زیبایی بیمار است.<sup>۱۴</sup> جراحی حتی در بیماران مسن‌تر نیز اساس درمان است.

اهداف جراحی ژنیکوماستی عبارتند از: بازگرداندن نمای ظاهری طبیعی، اصلاح وضعیت خط زیر سینه، اصلاح محل سرسینه (NAC)، برداشتن پوست شل و اضافه، ایجاد تقارن و به حداقل رساندن اندازه زخم جراحی.<sup>۵۳</sup> روش‌های گوناگونی برای جراحی ژنیکوماستی وجود دارد،<sup>۷۸،۷۷،۷۶،۷۵،۷۴،۷۳،۷۲،۷۱</sup> ولی در غالب بیماران باید بافت فیبروز و چربی را خارج نمود. بهترین نتایج با ترکیب لیپوساکشن و جراحی باز به دست می‌آید.<sup>۷۹،۷۱،۷۰</sup>

آنچه نوع و روش جراحی را تعیین می‌کند، میزان افتادگی نسج سینه و پوست اضافه است. به طور کلی لیپوساکشن تنها را باید فقط در بیماران که دچار ژنیکوماستی کاذب کوچکی هستند بکار گرفت. در اغلب موارد برای هر بیمار باید روشی خاص آن بیمار به کار برد.<sup>۸۰</sup>

## درجه I:

در این نوع بزرگی پستان عمده‌تاً به علت پرولیفراسیون غددی بدون تجمع چربی است و به همین دلیل باید مشکل را با جراحی و خارج کردن این غدد از طریق برش نیم هلال درمان کرد. در این حالت لیپوساکشن لازم نیست.

## درجه II:

می‌توان از روش‌های دیگر و با استفاده از برش‌های افقی یا مایل نیز بهره گرفت.

در شرایطی که بیمار نمی‌خواهد برش‌های بزرگ داشته باشد و تنها برش انتخابی وی برش دور سینه است، می‌توان ژنیکوماستی درجه چهار را به کمک برش دور سینه و در چند مرحله درمان نمود.

در سی درصد از بیماران عوارضی چون هماتوم و سروما در دوره پس از عمل دیده می‌شود.<sup>۸۷</sup> این عوارض خصوصاً در انواع درجه چهار ژنیکوماستی و در بیماران چاق بیشتر است.

به منظور تسهیل جمع شدن پوست، بیماران باید یک تا دو ماه از جلیقه‌های مخصوص استفاده کنند. کاهش حس نوک سینه شایع ولی گذرا است. درصد رضایت بیماران از نتیجه این اعمال جراحی غالباً بالا است.

## نتیجه‌گیری

ژنیکوماستی بیماری شایعی است که می‌تواند به سبب عدم تعادل استروژن / آندروژن و به دلایل عدیده باشد. پس از تأیید تشخیص، باید علت بروز این حالت را کاملاً جستجو کرد و این بیماری را از نظر شدت درجه‌بندی نمود. درمان این بیماران برحسب شرایط هر بیمار تعیین می‌شود. تغییر و اصلاح سبک زندگی، اطمینان بخشی، درمان دارویی و بالاخره درمان جراحی، انواع روش‌های درمانی این بیماری را تشکیل می‌دهند.

در این بیماران باید لیپوساکشن بافت چربی را با جراحی خارج کردن غدد همراه کرد. برش این عمل نیز یک برش نیم هلال است، البته منبع غددی را می‌توان با برش داخل هاله، برش داخل سرسینه، کشیدن نسوج باقیمانده از سوراخ ورودی لیپوساکشن (Pull through) و با آندوسکوپ نیز خارج نمود.<sup>۸۵ و ۸۶</sup> فلاپ ایجاد شده باید نازک باشد (۵/۰ سانتی‌متر) تا از عود بعدی جلوگیری شود. اگر فقط غدد برداشته شوند و لیپوساکشن انجام نشود ممکن است ناهمواری و عدم تقارن به وجود آید.

## درجه III:

این درجه از ژنیکوماستی معمولاً با انجام لیپوساکشن شروع و با برداشتن غدد و پوست از طریق برش دور سینه به پایان می‌رسد. برش ترجیحی این عمل برش Donat است و باید در مورد شکل نهایی برش جراحی و باقیماندن خط برش به بیمار کاملاً توضیح داد.

## درجه IV:

در این حالت باید روش‌ها و برش‌های لاموپلاستی جهت اصلاح ژنیکوماستی و افتادگی شدید پوست استفاده کرد.<sup>۸۵-۸۶</sup> می‌توان از برش سوراخ کلید (Key hole) یا T برعکس (Inverted T) استفاده کرد و افتادگی سرسینه را با استفاده از فلاپ فوقانی یا فوقانی داخلی اصلاح کرد. البته

**Abstract:****Gynecomastia*****Sharifian A. MD\******(Received: 2 March 2015      Accepted: 25 Aug 2015)**

Gynecomastia is characterized by the enlargement of male breast, due to glandular proliferation and fat deposition. Gynecomastia is a common condition which occurs in three different age groups: adolescents, adults and old people. In this review the pathogenesis, etiology, evaluation and treatment of this condition will be discussed. A hormonal imbalance between estrogen and androgen is the key cause of the gynecomastia occurrence. Physiologic factors, Endocrine dysfunction, endocrine tumors, non endocrine disorders, drug usage and idiopathic causes are among the etiologic factors of gynecomastia. In the clinical evaluation, a thorough etiologic investigation should be considered. Therapeutic options for gynecomastia can be listed as: weight loss, reassurance, medical treatment with Tamoxifen, and surgery. Liposuction and mammary adenectomy as a combined surgery, gives the best result for long standing gynecomastia.

***Key Words: Gynecomastia, Surgery, Liposuction***

\*  
*General Surgeon, Erfan Hospital, Tehran, Iran*

## References:

- Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C, et al. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. *Ann Hum Biol.* 1994; 21(6): 579-87.
- Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 48(2): 338-40.
- Nydick M, Bustos J, Dale JH Jr, Rawson RW. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA.* 1961; 178: 449-54.
- Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med.* 1984; 77(4): 633-8.
- Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol.* 1972; 57(4): 431-7.
- Moore NP. The oestrogenic potential of the phthalate esters. *Reprod Toxicol.* 2000; 14(3): 183-92.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrinedisrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009; 30(4): 293-342.
- Sasano H, Kimura M, Shizawa S, Kimura N, Nagura H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1996; 81(8): 3063-7.
- Calzada L, Torrs-Calleja J, Martinez JM, Pedrón N. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sci.* 2001; 69(13): 1465-9.
- Rosen H, Webb ML, DiVasta AD, et al. Adolescent gynecomastia: not only an obesity issue. *Ann Plast Surg.* 2010; 64(5): 688-90.
- Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause.* 2003; 10(4): 292-8.
- Pearlman G, Carlson HE. Gynecomastia: an update. *The Endocrinologist.* 2006; 16(2): 109-15. Available from: <http://www.mendeley.com/research/gynecomastia-update/>. Accessed in 2011 (Oct 19).
- Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007; 357(12): 1229-37.
- Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36(2): 497-519.
- Thompson DF, Carter JR. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 1993; 13(1): 37-45.
- Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38(Pt 6): 596-607.
- Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(11): 1010-5.
- Braunstein GD. Environmental gynecomastia. *Endocr Pract.* 2008; 14(4): 409-11.
- Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics.* 2010; 125(1): e122-9.
- Stroheker T, Cabaton N, Nourdin G, et al. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicology.* 2005; 208(1): 115-21.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di-(2-ethylhexyl)-phthalate. Atlanta: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2002. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9-p.pdf>. Accessed in 2011 (Oct 19).
- Sattin RW, Roisin A, Kafriksen ME, Dungan JB, Farer LS. Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984; 99(5): 504-10.
- Brody SA, Loriaux DL. Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. *Endocr Pract.* 2003; 9(5): 370-5.
- Carlson HE, Kane P, Lei ZM, Li X, Rao CV. Presence of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors in male breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8): 4119-23.
- Bird J, Li X, Lei ZM, et al. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin decrease type 25 alpha-reductase and androgen receptor protein levels in women's skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(5): 1776-82.
- Ruan W, Monaco ME, Kleinberg DL. Progesterone stimulates mammary gland ductal morphogenesis by synergizing with and enhancing insulin-like growth factor-I action. *Endocrinology.* 2005; 146(3): 1170-8.
- Farthing MJ, Green JR, Edwards CR, Dawson AM. Progesterone, prolactin, and gynaecomastia in men with liver disease. *Gut.* 1982; 23(4): 276-9.
- Nomura K, Suzuki H, Saji M, et al. High serum progesterone in hyperthyroid men with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66(1): 230-2.
- 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(12): 956-60.
- Correll CU. Effect of hyperprolactinemia during development in children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(8): e24.
- Ormandy CJ, Hall RE, Manning DL, et al. Coexpression and crossregulation of the prolactin and sex steroid hormone receptors in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(11): 3692-9.
- Ruan W, Kleinberg DL. Insulin-like growth factor I is essential for terminal end bud formation and ductal

- morphogenesis during mammary development. *Endocrinology*. 1999; 140(11): 5075-81.
33. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1993; 328(7): 490-5.
  34. Mazur T, Clopper RR. Pubertal disorders. Psychology and clinical management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991; 20(1): 211-30.
  35. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 724-31.
  36. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(3): 1026-31.
  37. Ford HC, Cooke RR, Keightley EA, Feek CM. Serum levels of free and bound testosterone in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36(2): 187-92.
  38. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004; 364(9430): 273-83.
  39. Magro G, Gangemi P, Villari L, Greco P. Deciduous-like stromal cells in a diabetic patient with bilateral gynecomastia: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch* 2004; 445(6): 659-60.
  40. García-Benayas T, Blanco F, Martín-Carbonero L, et al. Gynecomastia in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003; 19(9): 739-41.
  41. Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; 7(6): 691-702.
  42. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Can Fam Physician*. 2010; 56(4): 344-5.
  43. Holzbeierlein JM. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2006; 33(2): 181-90, vi.
  44. Sauer MA, Rifka SM, Hawks RL, Cutler GB Jr, Loriaux DL. Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983; 224(2): 404-7.
  45. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4): 1533-43.
  46. 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(3): 297-300.
  47. Dialani V, Baum J, Mehta TS. Sonographic features of gynecomastia. *J Ultrasound Med*. 2010; 29(4): 539-47.
  48. Olsson H, Bladstrom A, Alm P. Male gynecomastia and risk for malignant tumours--a cohort study. *BMC Cancer*. 2002; 2: 26.
  49. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006; 367(9510): 595-604.
  50. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*. 2010; 28(12): 2114-22.
  51. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiologic factors. *Int J Cancer*. 1993; 53(4): 538-49.
  52. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, et al. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res*. 1997; 17(6D): 4293-7.
  53. Rohrich RJ, Ha RY, Kenkel JM, Adams WP Jr. Classification and management of gynecomastia: defining the role of ultrasound-assisted liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 111(2): 909-23; discussion 924-5.
  54. Ratnam BV. A new classification and treatment protocol for gynecomastia. *Aesthet Surg J*. 2009; 29(1): 26-31.
  55. Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 1973; 51(1): 48-52.
  56. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008; 61(1): 41-9.
  57. Hammond DC. Surgical correction of gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124(1 Suppl): 61e-68e.
  58. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, Davison DJ, Coptcoat MJ. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynecomastia: results of a prospective study in 55 patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990; 72(5): 296-8.
  59. Buckle R. Danazol therapy in gynecomastia; recent experience and indications for therapy. *Postgrad Med J*. 1979; 55 Suppl 5: 71-8.
  60. Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr*. 1986; 109(1): 144-9.
  61. Alagaratnam TT. Idiopathic gynecomastia treated with tamoxifen: a preliminary report. *Clin Ther*. 1987; 9(5): 483-7.
  62. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J*. 1990; 83(11): 1283-5.
  63. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynecomastia with tamoxifen. *Breast*. 2004; 13(1): 61-5.
  64. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg*. 2000; 66(1): 38-40.
  65. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr*. 2004; 145(1): 71-6.

66. Riepe FG, Baus I, Wiest S, et al. Treatment of pubertal gynecomastia with the specific aromatase inhibitor anastrozole. *Horm Res.* 2004; 62(3): 113-8.
67. Mauras N, Bishop K, Merinbaum D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8): 2975-8.
68. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9): 4428-33.
69. Petty PM, Solomon M, Buchel EW, Tran NV. Gynecomastia: evolving paradigm of management and comparison of techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125(5): 1301-8.
70. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(4): 808-15.
71. Laituri CA, Garey CL, Ostlie DJ, et al. Treatment of adolescent gynecomastia. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(3): 650-4.
72. Pitanguy I. Transareolar incision for gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 1966; 38(5): 414-9.
73. Davidson BA. Concentric circle operation for massive gynecomastia to excise the redundant skin. *Plast Reconstr Surg.* 1979; 63(3): 350-4.
74. Gheita A. Gynecomastia: the horizontal ellipse method for its correction. *Aesthetic Plast Surg.* 2008; 32(5): 795-801.
75. Abramo AC. Axillary approach for gynecomastia liposuction. *Aesthetic Plast Surg.* 1994; 18(3): 265-8.
76. Ohyama T, Takada A, Fujikawa M, Hosokawa K. Endoscope-assisted transaxillary removal of glandular tissue in gynecomastia. *Ann Plast Surg.* 1998; 40(1): 62-4.
77. Chiu DT, Siegel HW. The pinwheel technique: an adjunct to the periareolar approach in gynecomastia resection. *Ann Plast Surg.* 1999; 42(5): 465-9.
78. Pine JL, Smith LJ, Haws MJ, Gingrass MK. Ultrasound-assisted lipoplasty. *Plast Surg Nurs.* 2003; 23(3): 101-8; quiz 109.
79. Maidment SL. Question 2. Which medications effectively reduce pubertal gynecomastia? *Arch Dis Child.* 2010; 95(3): 237-9.
80. Handschin AE, Bietry D, Hüsler R, Banic A, Constantinescu M. Surgical management of gynecomastia--a 10-year analysis. *World J Surg.* 2008; 32(1): 38-44.
81. Lanitis S, Starren E, Read J, et al. Surgical management of Gynaecomastia: outcomes from our experience. *Breast.* 2008; 17(6): 596-603.
82. Gasperoni G, Salgarello M, Gasperoni P. Technical refinements in the surgical treatment of gynecomastia. *Ann Plast Surg.* 2000; 44(4): 455-8.
83. Wiesman IM, Lehman JA Jr, Parker MG, et al. Gynecomastia: an outcome analysis. *Ann Plast Surg.* 2004; 53(2): 97-101.
84. Fruhstorfer BH, Malata CM. A systematic approach to the surgical treatment of gynecomastia. *Br J Plast Surg.* 2003; 56(3): 237-46.
85. Lejour M. Evaluation of fat in breast tissue removed by vertical mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99(2): 386-93.
86. Goh T, Tan BK, Song C. Use of the microdebrider for treatment of fibrous gynecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63(3): 506-10.
87. Hamilton S, Gault D. The tuberosus male breast. *Br J Plast Surg.* 2003; 56(3): 295-300.