



EAA clinical practice guidelines— gynecomastia evaluation and management

^{1,*}G. A. Kanakis , ^{2,*}L. Nordkap , ²A. K. Bang, ³A. E. Calogero ,
⁴G. Bártfai, ⁵G. Corona, ⁶G. Forti, ⁷J. Toppari, ^{1,**}D. G. Goulis and
^{2,**}N. Jørgensen 

Γεώργιος Α. Κανάκης MD, PhD

Ενδοκρινολόγος - Κλινικός Ανδρολόγος (EAA cert.)

Επιμελητής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

doi: 10.1111/andr.12636



GYNECOMASTIA - EAA GUIDELINES

George
Kanakis
(Greece)



Loa
Nordkap
(Denmark)



Kirstine Bang
(Denmark)



Aldo
Calogero
(Italy)



György
Bártfai
(Hungary)



Dimitrios
Goulis
(Greece)



Niels
Jørgensen
(Denmark)





Development procedure

- Systematic review of the literature
- 1st authors provided a draft
- Several Skype conferences
- On-site conference in Budapest
- Formal peer review
- Review by the Guidelines committee of the EAA & the executive council
- Review by the EAA center directors



Grade of recommendations

- GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) system
- strength of recommendation
 - “strong”, denoted by the number 1 and associated with the terminology “we recommend”
 - “weak” denoted by the number 2 and associated with the phrase “we suggest”

Swiglo et al., 2008



Grade of recommendations

- Grading of the quality of evidence
 - ⊕○○○ for very low quality evidence
 - ⊕⊕○○ for low quality
 - ⊕⊕⊕○ for moderate quality
 - ⊕⊕⊕⊕ for high quality



Λίγα λόγια φυσιολογίας...



Οι ιστοί του μαστού και των δύο φύλων αντιδρούν ταυτόσημα στις ορμονικές επιδράσεις





...και παθοφυσιολογίας...

- Η γυναικομαστία είναι αποτέλεσμα διαταραχής του ισοζυγίου δράσεις στο μαστό των στεροειδών του φύλλου:
 - Μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων
 - Αυξημένη δέσμευση ανδρογόνων (SHBG↑)
 - Αυξημένη παραγωγή / περιφερική μετατροπή οιστρογόνων
 - Αντίσταση στη δράση των ανδρογόνων



Statements

1. Gynecomastia (GM) is a benign proliferation of glandular tissue of the breast in males.
2. GM of infancy is a common condition that resolves spontaneously, typically within the first year of life.
3. GM of puberty is a common condition
 - affecting approximately 50% of mid-pubertal boys;
 - in >90% of cases, it resolves spontaneously within 24 months.



Evidence

Συχνή εμφάνιση: 32-65%

- Βρεφική ηλικία (60-90%)
 - υψηλές ποσότητες των ορμονών του πλακούντα
 - “Mini Puberty”
- Έφηβοι (4-63%)
 - έναρξη 10-12 ετών
 - κορύφωση 13-14 ετών (Tanner 3-4)
 - συνήθης διάρκεια 6-18 μήνες



Γυναικομαστία των εφήβων

- Συνήθως αμφοτερόπλευρη
- Συχνά επώδυνη
- GnRH pulses → LH pulses
 - E2 προηγείται Testo
 - ενεργοποίηση αρωματάσης





Statements

3. The prevalence of GM in adulthood increases with increasing age

- 50-80 ετών: 25-65%; 70-80 ετών: >60%

4. Male breast cancer is rare; GM should not be considered a premalignant condition.

- 1/200 συχνότητας στις γυναίκες (0.1%)
- Σπάνια < 50 ετών

Risk Factors

- προηγθείσα ακτινοβολήση του θώρακα
- διαδικασίες αλλαγής φύλου
- γενετικά νοσήματα (BRCA2, σύνδρομο Klinefelter)



Recommendations

1. We suggest that the initial screening might be performed by a general practitioner or another non-specialist
 - to rule out lipomastia,
 - an obvious breast cancer or
 - a testicular cancer (2 ⊕○○○).
2. We recommend that in those cases where a thorough diagnostic workup is warranted, it should be performed by a specialist (1 ⊕○○○).



Πότε είναι;

- Ψηλαφητή διόγκωση $>1,0$ εκ. σε διάμετρο
- Υπόκειται της θηλής συγκεντρικά
- Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη
- Συμμετρική ή ασύμμετρη





Πότε ΔΕΝ είναι:

- Λιπομαστία ?
- Νεοπλασία ?





Causes of GM

3. We recommend that PMH should include:
 - information on the onset and duration of GM,
 - sexual development and function,
 - administration or abuse of substances associated with GM (1 ⊕⊕⊕○).
4. We recommend that the presence of an underlying pathology should be considered in GM of adulthood.
 - identification of an apparent reason for GM in adulthood, including use of medication known to be associated with GM should not preclude a detailed investigation (1 ⊕⊕⊕○).



Πότε είναι παθολογική;

Σε άνδρες μέσης ηλικίας:

- λήψη φαρμάκων - αναβολικών 17%
- ενδοκρινικά νοσήματα (υπογοναδισμός, θυρεοειδοπάθεια, PRL↑) 19%
- συστηματικές νόσοι (καχεξία, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια) 5%
- όγκοι που παράγουν ορμόνες 3%
- > 1 παθολογία: 10%



Φάρμακα και γυναικομαστία I

Αποδεδειγμένη συσχέτιση (level of
recommendation “A”)

1. Οιστρογόνα και ανάλογα
2. Ενισχυτές παραγωγής/δράσης οιστρογόνων
 - γοναδοτροπίνες, CC
3. Αναστολείς παραγωγής/δράσης ανδρογόνων
 - αναστολείς GnRH, αντιανδρογόνα



Φάρμακα και γυναικομαστία II

Πιθανή συσχέτιση (level of recommendation “B”)

- Παρεμβολή στο μεταβολισμό των στεροειδών φύλου (κετοконаζόλη)
- έμμεσα ως αποτέλεσμα PRL↑ (αντιψυχωσικά)
- Αναστολή AR (επλερενόνη)?
- Άγνωστος μηχανισμός (H2 blockers, διουρητικά, αντιρετροϊκά)



Ενδοκρινοπάθειες

- Υπογοναδισμός
 - Α' παθήs (9%)
 - Β' παθήs (5%)
 - $LH \downarrow \rightarrow E2 \downarrow$
 - Στεροειδή επινεφριδιακής προέλευσης
- Υπερπρολακτιναιμία
 - Έμμεσα και όχι άμεσα!
- Υπερθυρεοειδισμός
 - Ελάττωση γοναδοτροπινών
 - Ενεργοποίηση αρωμάτωσης
 - SHBG↑
- Σπάνια αίτια (AIS, aromatase excess)



Ορμονοπαραγωγοί όγκοι

- Όγκοι γεννητικών κυττάρων (χοριοκαρκίνωμα)
95%
 - Ορχικοί ή εξω-ορχικοί
 - Έκκριση β -hCG (2-6%, 😞)
- Όγκοι Leydig, Sertoli
- Φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος
- Παρανεοπλασματική έκκριση β -hCG
 - SCLC, ΗΚΚ



Συστηματικές νόσοι

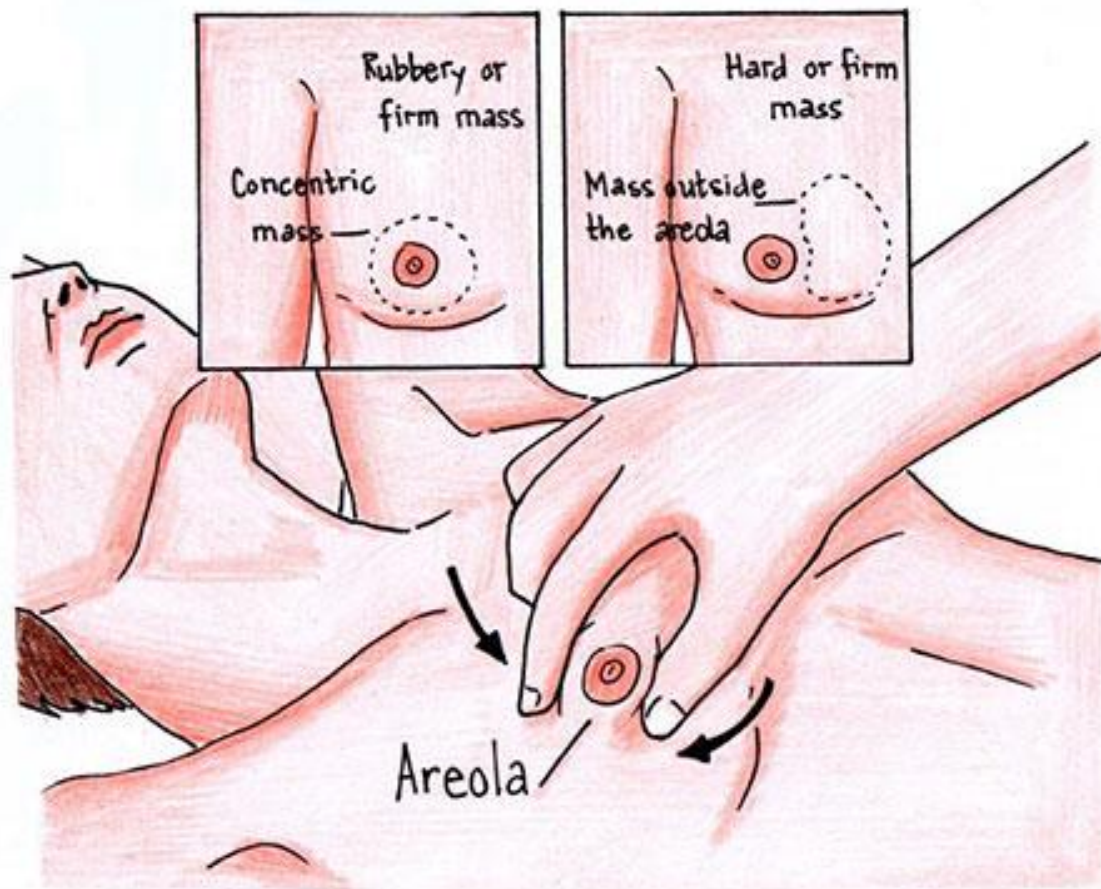
- Χρόνια νεφρική νόσος
 - 50% ασθενών
 - Α' παθής κυρίως υπογοναδισμός
 - LH clearance↓
- Ηπατική νόσος
 - 2/3 ασθενών
 - Άμεση επίδραση αλκοόλ στον όρχι
 - Αρωματοποίηση Τ στο ήπαρ
 - Σπιρονολακτόνη
- Ασιτία - επανασίτιση



Clinical evaluation

5. We recommend that the physical examination should detect signs of under-virilization or systemic disease (1 ⊕⊕⊕⊕).
6. We recommend that breast examination should confirm the presence of palpable glandular tissue to discriminate GM from lipomastia (pseudo-gynecomastia) and rule out the suspicion of malignant breast tumor (1 ⊕⊕⊕⊕).

Κλινική Εξέταση



- Υπογοναδισμός;
- Ψηλάφηση ήπατος
- Συστηματική νόσος
- Ευαισθησία;

Gynecomastia.org

Cordova A, Moschella F. J Plast Reconstr
Aesthet Surg. 2008;61(1):41-9



Πότε μας ανησυχεί;

- μια νέα και ταχέως αναπτυσσόμενη μάζα του μαστού
- έκκεντρη θέση
- συνοδές αλλοιώσεις του δέρματος
- έκκριση από τη θηλή
- διόγκωση λεμφαδένων της μασχάλης (50%)





Clinical evaluation

7. We recommend that the physical examination should include the examination of the genitalia to rule out the presence of a palpable testicular tumor and to detect testicular atrophy (1 ⊕⊕⊕⊕).
8. We recommend that genitalia examination is aided by a testicular ultrasound, as the detection of a testicular tumor by palpation has low sensitivity (1 ⊕⊕○○).



Hormonal evaluation

9. We suggest that a **basic** set of evaluations may include:

- T, E₂, SHBG, LH, FSH
- TSH, prolactin,
- hCG, AFP
- liver and renal function tests

(2 ⊕⊕○○)



Breast Imaging

- 10. We suggest that breast imaging may offer assistance, where the clinical examination is equivocal (2 ⊕⊕○○).
- 11. We suggest that, if the clinical picture is suspicious for a malignant lesion, core needle biopsy should be performed rather than breast imaging (2 ⊕⊕○○).

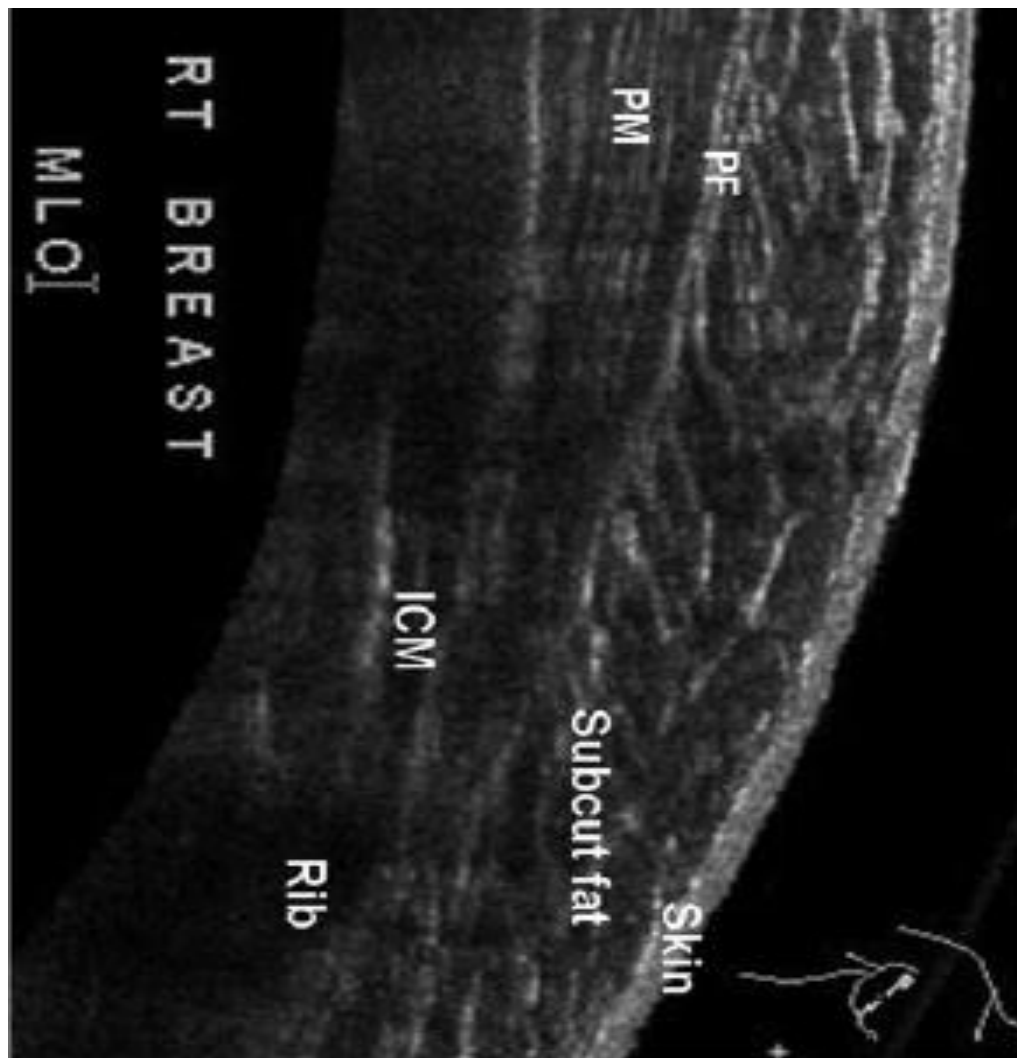


Breast Imaging

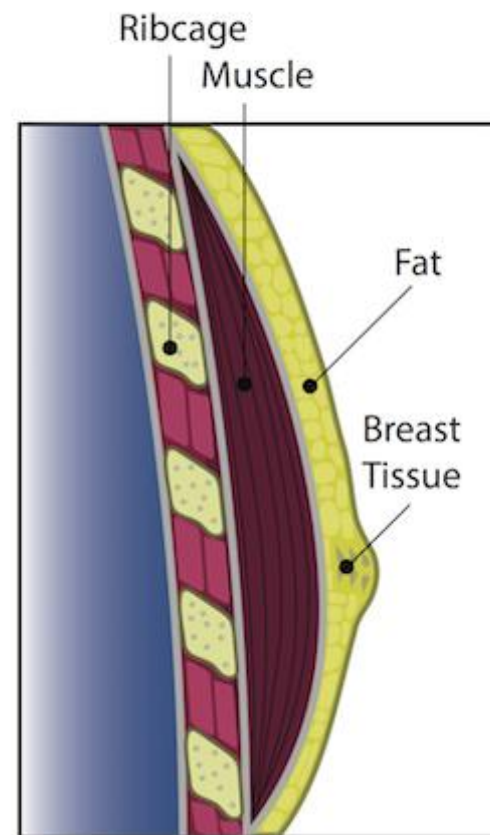
- Υπερηχογράφημα
 - Ειδικότητα ↑
 - Αγγείωση ~ χρονιότητα
- Μαστογραφία
 - Ευαισθησία ↑
 - Λιπομαστία



US μαστού - φυσιολογικό



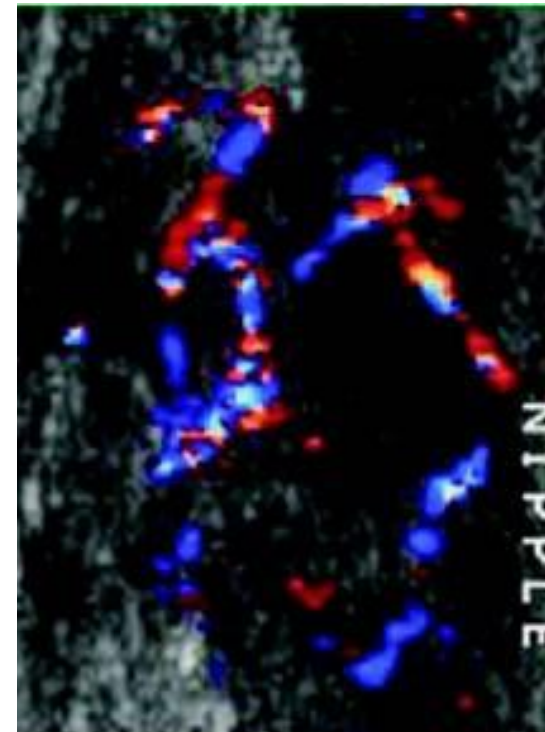
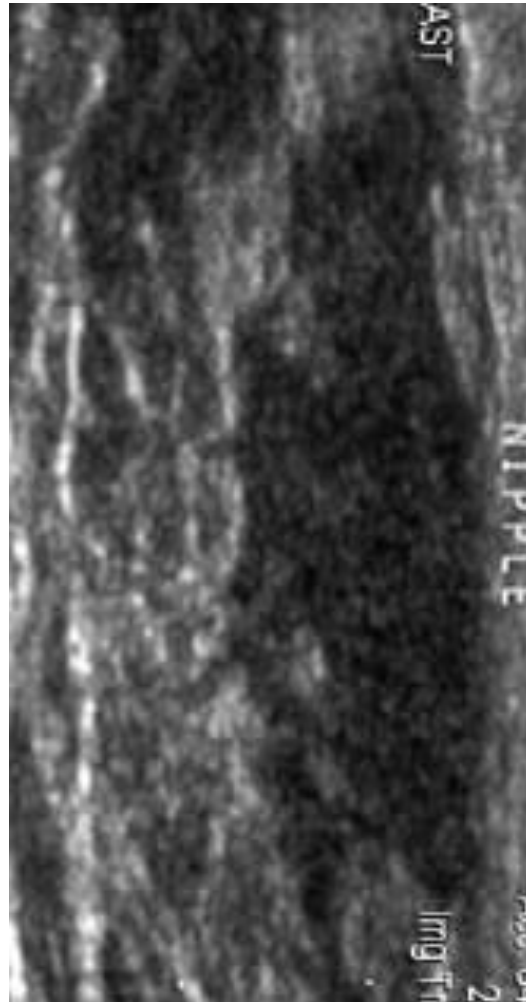
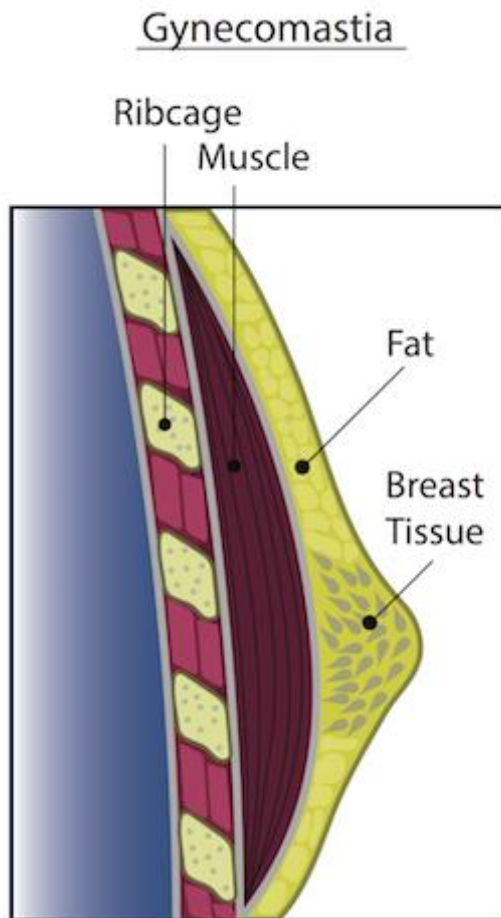
Normal Male Breast Tissue



(PF) pectoralis fascia
(PM) pectoralis muscle
(ICM) intercostal muscles

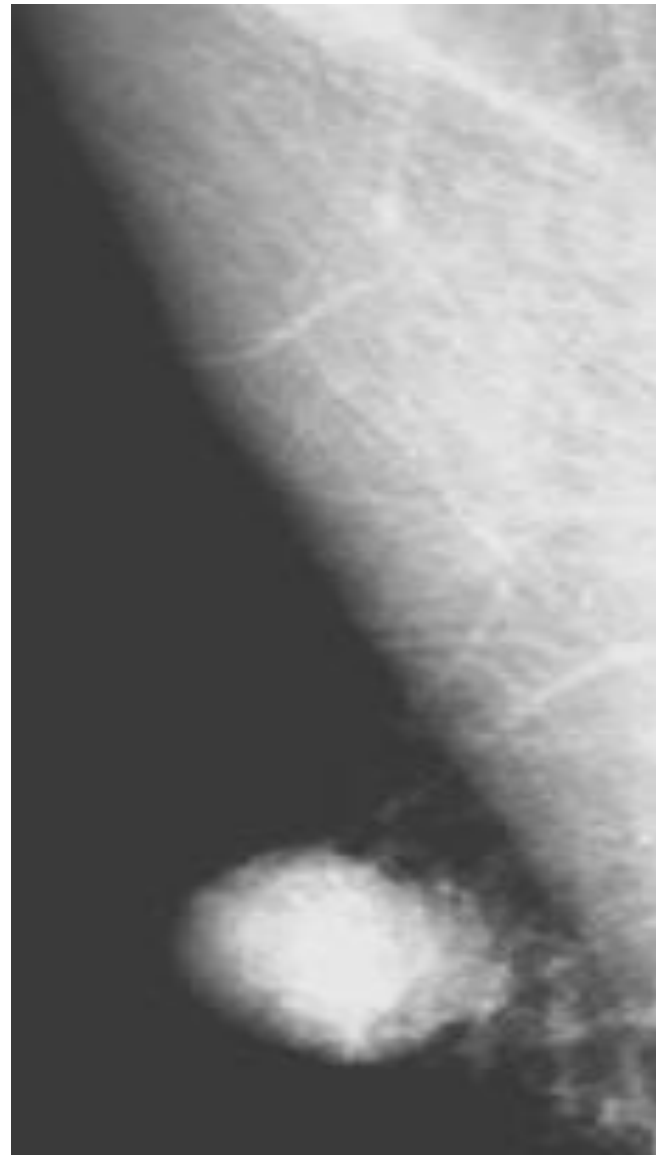
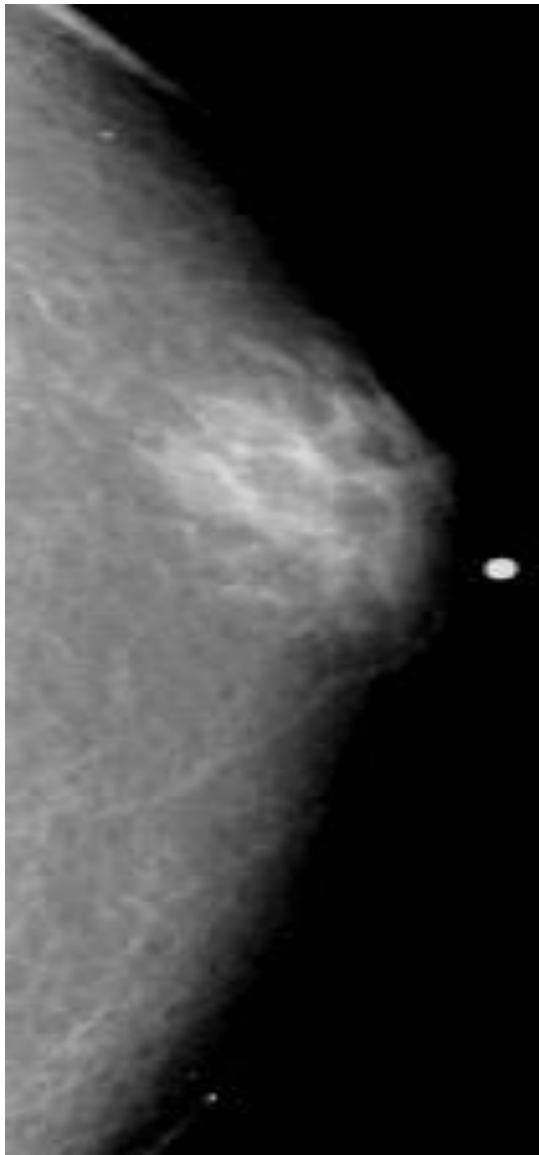
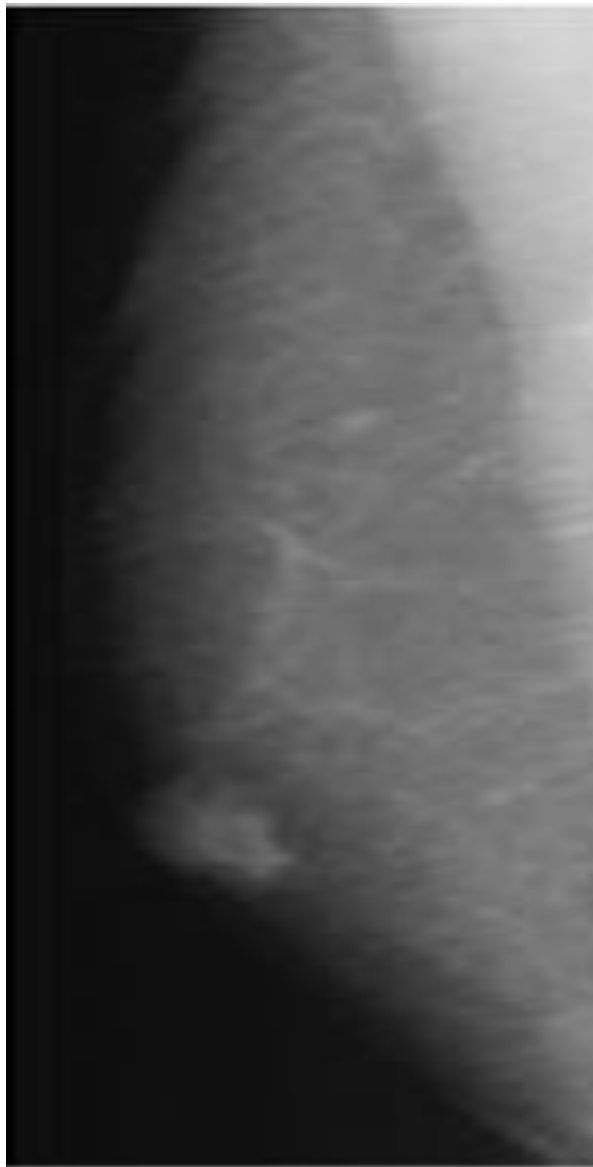


US μαστού - γυναικομαστία





Μαστογραφία





Management

12. We recommend watchful waiting after treatment of an underlying pathology or discontinuation of the administration/abuse of substances associated with GM (1 ⊕⊕○○).
13. We recommend that T treatment should be offered only to men with proven testosterone deficiency (1 ⊕⊕⊕○).
14. We do not recommend use of selective estrogen receptor modulators (SERMs), aromatase inhibitors (AIs) or non-aromatizable androgens in the treatment of GM in general. (1 ⊕⊕○○).



Συντηρητική αντιμετώπιση

- Ανδρογόνα
 - Μόνο σε υπογοναδισμό ($T \rightarrow E$)
- Ca προστάτη υπό αντι-ανδρογόνα
 - Προφυλακτική EBRT
 - SERMS
- SERMS/Αναστολείς αρωματάσης
- DHT
 - Επώδυνη πρόσφατης έναρξης



SERMS

- ΤΜΧ η καλύτερα μελετημένη
- 90% μερική απόκριση - 10% πλήρης
- γρήγορη ανακούφιση από τον πόνο
- κατάλληλη ΙΣΩΣ στην επώδυνη γυναικομαστία πρόσφατης έναρξης

Summary of RCTs

Author	Number randomized	Interventions	Results
Ozen ⁸	125	RT vs no RT	RT best; $P < 0.001$
Fradet ⁹	282	tamoxifen (different dosing schedules)	20 mg/day better than smaller doses
Saltzstein ¹⁰	107	tamoxifen vs anastrozole	tamoxifen better
Perdonà ¹¹	51	tamoxifen vs RT	tamoxifen better than RT
Di Lorenzo ¹²	102	tamoxifen vs RT	tamoxifen better than RT
Boccardo ¹³	114	tamoxifen vs anastrozole	tamoxifen better than anastrozole
Tyrrell ¹⁴	106	RT vs sham RT	RT better; $P < 0.001$



Χειρουργική αντιμετώπιση

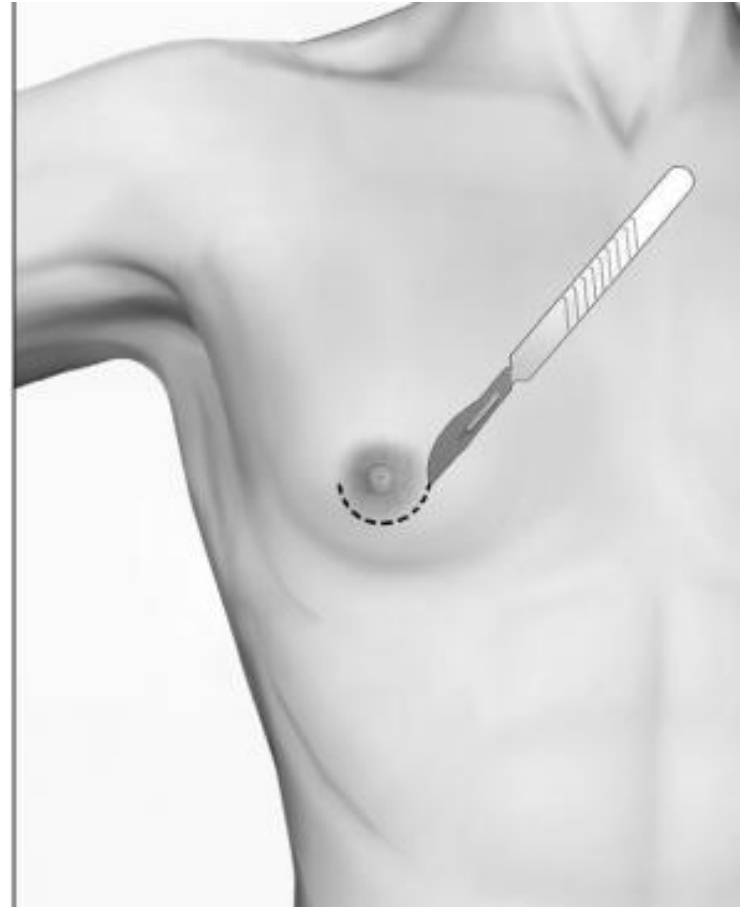
15. We suggest surgical treatment only for patients with long-lasting GM, which does not regress spontaneously or following medical therapy. The extent and type of surgery depend on the size of breast enlargement, and the amount of adipose tissue (2 ⊕⊕○○).



Χειρουργική αντιμετώπιση

Ενδείξεις

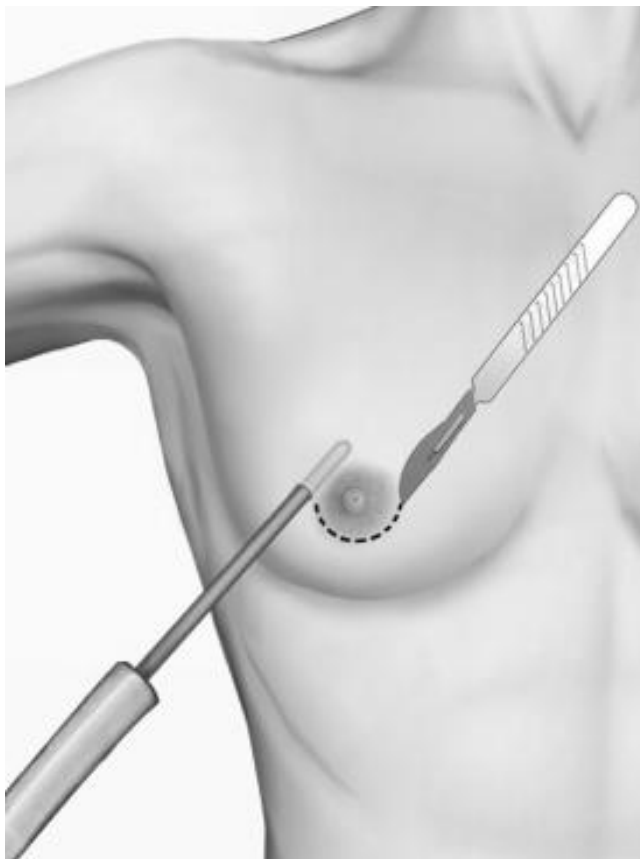
- διάρκεια > 12 μήνες
- δεν υποχωρεί
 - αυτόματα
 - με συντηρητική αγωγή
- ψυχολογική επιβάρυνση
- Τεχνική εξαρτάται από το μέγεθος



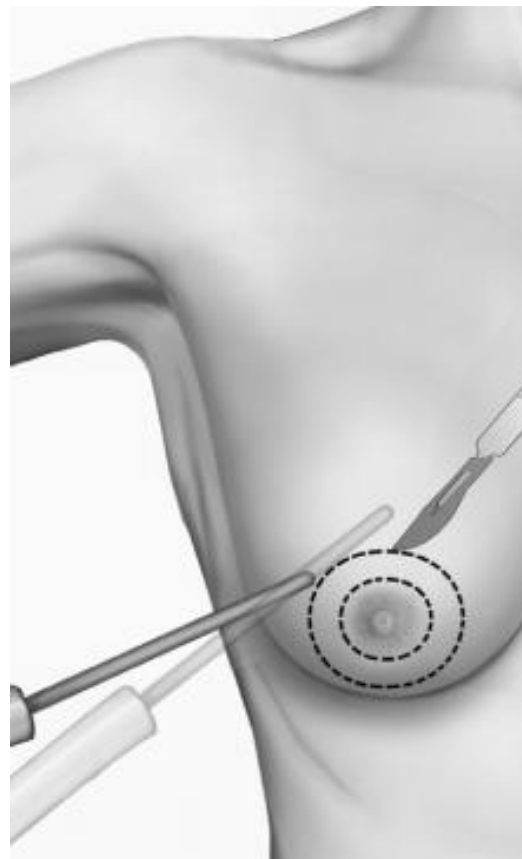
Grade I – Webster technique



Χειρουργική αντιμετώπιση



Grade II – Webster +
λιποαναρρόφηση



Grade III – κυκλοτερής + λιποαναρρόφηση
+ αφαίρεση περίσσειας



Σύνοψη

- Γυναικομαστία καλοήθης, ιδιοπαθής στο 80%
- Σημαντική η κλινική εικόνα και το ιστορικό
- Εργαστηριακός έλεγχος → ενήλικες
 - υποκείμενη παθολογία ~ 50%
- Απεικόνιση βοηθητική - Βιοψία επί κλινικής υποψίας!
- Φαρμακευτική αγωγή εκτός TRT ίσως δικαιολογείται επί επώδυνης ΓΜ πρόσφατης έναρξης
- Χειρουργείο επί χρονιότητας (>1 έτος)