



Gyneacomastie

Guy T'Sjoen M.D. Ph.D.
Dept. of Endocrinology
Center for Sexology and Gender
Ghent University Hospital
Ghent University
Belgium



De jongen met de bijnaam

Altijd wat zwaarder geweest. Bij de start van de puberteit diagnose via de huisarts: gynaecomastie. "Man boobs," of "moobs" hoorde ik vaak in mijn omgeving.

Pester op school noemde ze 'tieten', zo kwam ik aan mijn bijnaam op school. Iedereen zou dan lachen. Op zijn betere dagen zou hij me vastnemen, de borsten aanraken en er in knijpen. Niet iedereen lachte, maar velen wel.

Deze pesterijen waren duidelijk, maar er waren er ook andere. Sommigen vroegen: 'waarom draag je geen B.H?.'

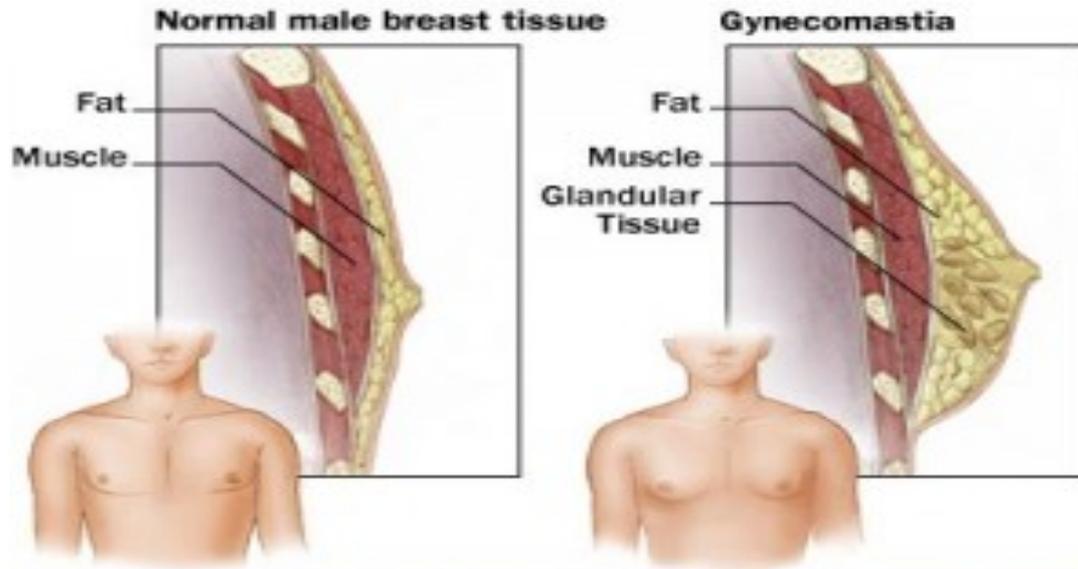
Als ik een t-shirt droeg, moesten deze loshangen. Als er eentje gekrompen was in de droogkast kon ik uren bezig zijn met die weer te stretchen.

Als jongen met overgewicht, haatte ik competitie, ik haatte sport en de turnles. Ik ging graag zwemmen eerst, maar uiteindelijk vermeid ik dit. Ik had een briefje om de zwemles niet te moeten meedoen.

Op de middelbare school kreeg ik een stouter mond en stopte het pesten. De T shirts bleven los. Ik ging niet mee zwemmen.

De dokters controleerden mijn testosteron, dat was normaal. Ze zeiden dat dit met overgewicht te maken had en ik moest vermageren. Op het einde van de humaniora was ik slank. Er was interesse van meisjes, ik had meer zelfvertrouwen, de dokters waren tevreden met mijn nieuwe gewicht. Maar ik had nog steeds borsten.

Op mijn 19^e ging ik naar een nieuwjaarsfeestje en was dronken. Ik had voor het eerst seks met een meisje. Ze was ook te dronken om te vragen mijn t-shirt uit te trekken.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Problemen?



Problemen

- ▶ 1. Taboe, schaamte
 - ▶ 2. Hoe een mannenborst te onderzoeken?
 - ▶ 3. Gebrekkige kennis over
 - oorzaak en onderzoeken gyneacomastie
 - verschillende opties behandeling/preventie gyneacomastie
- 

1. Inleiding

Definitie:

- ▶ Goedaardige (fysiologische) borstontwikkeling bij mannen.
 - ▶ Het is de meest voorkomende aandoening van de mannelijke borst, die ontstaat als gevolg van proliferatie van klierweefsel.
 - ▶ Wanneer de borstontwikkeling enkel het gevolg is van een toename in vetweefsel, spreekt men van “pseudogynaecomastie of lipomastie”.
- 

1. Inleiding

- ▶ Vaak blijft gynaecomastie asymptomatisch.
 - ▶ Indien er wel symptomen optreden, kan het gaan om een palpeerbare massa, focale pijn en/of gevoeligheid
 - ▶ Ondanks de hoge prevalentie kan gynaecomastie aanleiding geven tot schaamte, psychosociaal ongemak en angst voor maligniteiten.
- 

2. Prevalentie

- ▶ Bij gezonde mannen?
 - ▶ Bij autopsie?
 - ▶ Bij puberteit?
- 

2. Prevalentie

- ▶ Voornamelijk bij neonaten, tijdens de puberteit en bij ouderen vastgesteld
- ▶ Meestal doet de borstontwikkeling zich bilateraal voor, maar unilaterale (asymmetrische) gynaecomastie is mogelijk.
- ▶ Van alle gezonde mannen heeft 30 à 50% palpeerbare gynaecomastie
- ▶ Bij autopsie: 50%
- ▶ Tijdens de puberteit: 60% van de jongens
- ▶ Prospectieve Deense studie over fysiologische gynaecomastie tijdens de puberteit. Bijna de helft van de jongens (49%) in het onderzoek kreeg tijdens de puberteit te maken met gynaecomastie. Bij 27% hiervan was sprake van intermitterende gynaecomastie. Gemiddeld waren de jongens **13,4 jaar** oud bij de eerste vaststelling, en bleef de gynaecomastie aanwezig gedurende **1,9 jaar**.

3. Etiologie

- ▶ > 50% fysiologisch of idiopathisch
 - ▶ onderliggende systemische ziekte, geneesmiddelentoxiciteit of in zeldzame gevallen borstkanker
- 

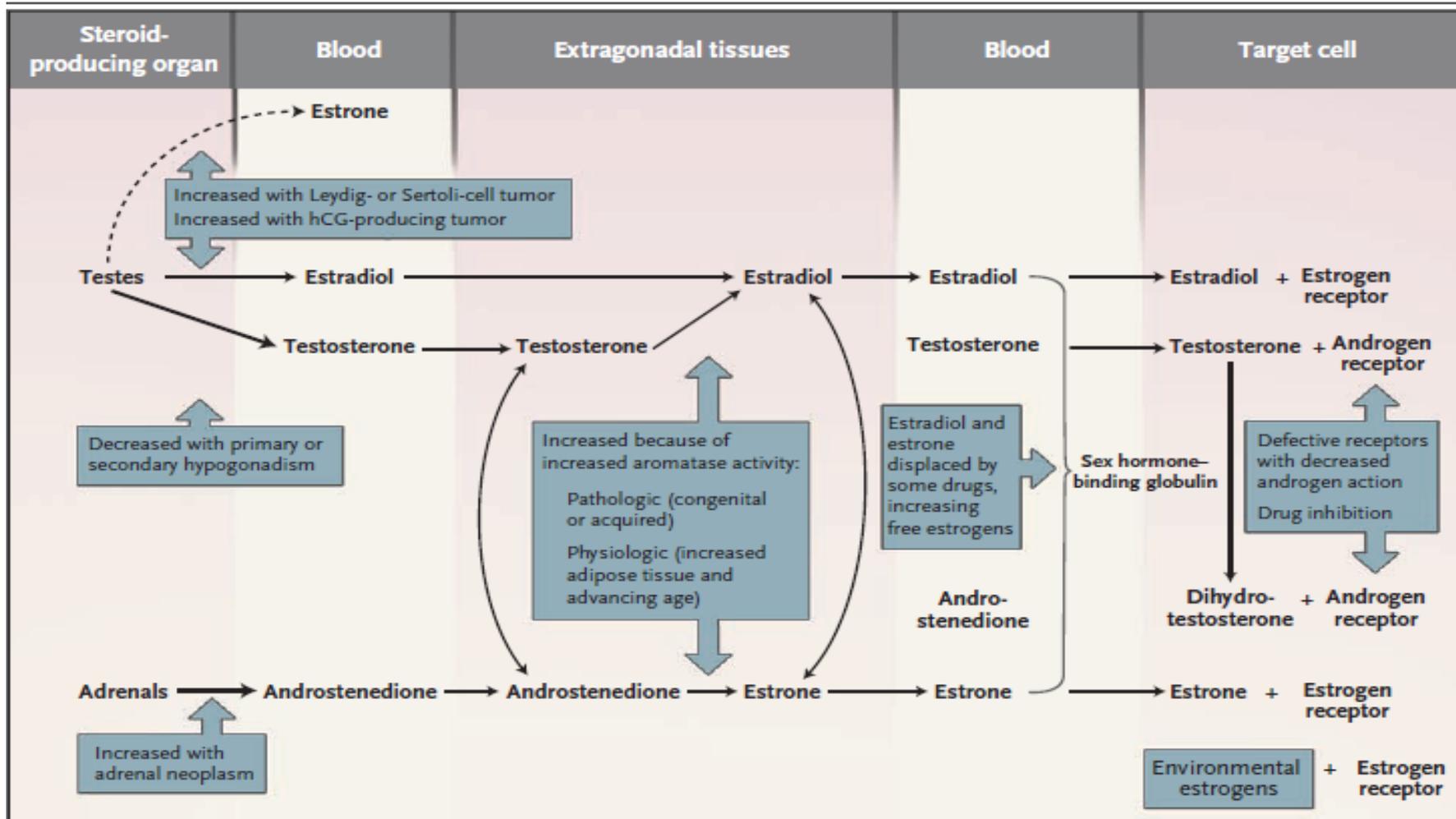


TABLE 1. Causes of gynecomastia

- I. Estrogen excess
 - A. Exogenous estrogens: therapeutic or unintentional exposure, including exposure to aromatizable androgens (e.g. athletes)
 - B. Endogenous estrogens
 - 1. Increased secretion from testis (Leydig cell or Sertoli cell tumors, stimulation of normal Leydig cells by LH or hCG)
 - 2. Increased secretion from adrenals (feminizing adrenocortical tumors)
 - 3. Increased aromatization of androgens to estrogens (aging, obesity, alcoholic cirrhosis, hyperthyroidism, drugs, hCG-secreting tumors, aromatase excess syndrome)
 - II. Androgen deficiency: primary or secondary hypogonadism due to disease, trauma, radiation, or drugs
 - III. Altered serum androgen/estrogen ratio (puberty, aging, refeeding gynecomastia, hepatic cirrhosis, renal failure and dialysis, hyperthyroidism, drugs)
 - IV. Decreased androgen action
 - A. Androgen receptor antagonists (spironolactone, cimetidine, bicalutamide, flutamide)
 - B. Absent or defective androgen receptors
 - C. Expansion of CAG repeats in the androgen receptor gene (Kennedy disease)
-

Etiologie in detail (1)

- ▶ **1. Oestrogeen excess**
 - Exogene oestrogenen (therapeutisch of onintentioneel)
 - Endogene oestrogenen: Leydig of Sertoli cell tumoren, feminiserende adrenale tumoren, stimulering testes door hCG of LH ectopisch, verhoogde aromatisering door levercirrhose, obesitas, hyperthyroidie (stijgend SHBG, lager FT), hCG secreterende tumoren, veroudering
- ▶ **2. Androgeendeficiëntie**
 - Primair hypogonadisme: testis trauma, kanker, chemo, RT, orchitis, Klinefelter syndroom, enzymstoornis in T synthese
 - Secundair hypogonadisme: hypothalame–hypofysaire ziekte, GnRHα
- ▶ **3. Verminderde A/E ratio:** puberteit, verouderen, nierfalen en dialyse, levercirrhose, hyperthyroidie, refeeding gynaecomastie, medicatie (bvb. ketoconazole)
- ▶ **4. Androgeen resistentie** (PAIS, CAIS) en **medicatie** (bvb. spironolactone)

Etiologie in detail (2)

- ▶ Andere hormonen die een rol spelen in borstontwikkeling:
 - ▶ Progesterone, IGF-1, LH, hCG, leptine, prolactine
 - via direct effect op epitheliale cellen of
 - via modulering oestrogeen of androgeen actie
- 

- ▶ Combinaties:
 - ▶ Vb. verhoogde prevalentie gyneacomastie bij ouderen
 - **Toegenome adipositas** [aromatisering]
 - **Verlaagd vrij T** [daling T productie en binding aan SHBG]
 - **Meer medicatiegebruik** dat androgeen of oestrogeenconcentraties of – actie verandert.
- 

Belangrijk: medicatie anamnese

Incl. anabolica,
voedingssupplementen,
marihuana

TABLE 2. Drugs commonly implicated in gynecomastia

- Drugs that increase serum estrogens
 - Estrogens, including topical preparations
 - Aromatizable androgens
 - hCG
- Drugs with estrogen-like activity
 - Digitoxin
- Drugs that decrease serum testosterone or dihydrotestosterone
 - GnRH agonists/antagonists
 - Leydig cell damage or inhibition
 - Ketoconazole, metronidazole
 - High-dose spironolactone
 - Cancer chemotherapy
 - Finasteride or dutasteride
- Androgen receptor blockers
 - Flutamide, bicalutamide
 - Spironolactone
 - Cimetidine
 - Marijuana
- Increased serum prolactin
 - Antipsychotic agents
 - Metoclopramide
 - Verapamil
- Other—mechanism uncertain
 - Isoniazid
 - Amiodarone
 - Antidepressants
 - Human GH
 - Highly active antiretroviral therapy (HAART)
 - Proton pump inhibitors

Medicatie

- ▶ Toename van oestrogenen: digoxine
 - ▶ Afname testosteroone: GNRHa, chemotherapie, ketoconazole, spironolactone, finasteride, dutasteride
 - ▶ Blokkeren AR: flutamide, bicalutamide, cimetidine, spironolactone, cannabis
 - ▶ Toename prolactine: antipsychotica, metoclopramide (anecdootisch)
 - ▶ Groeihormoon
- 

4. Welke vragen stel je?



De te stellen vragen

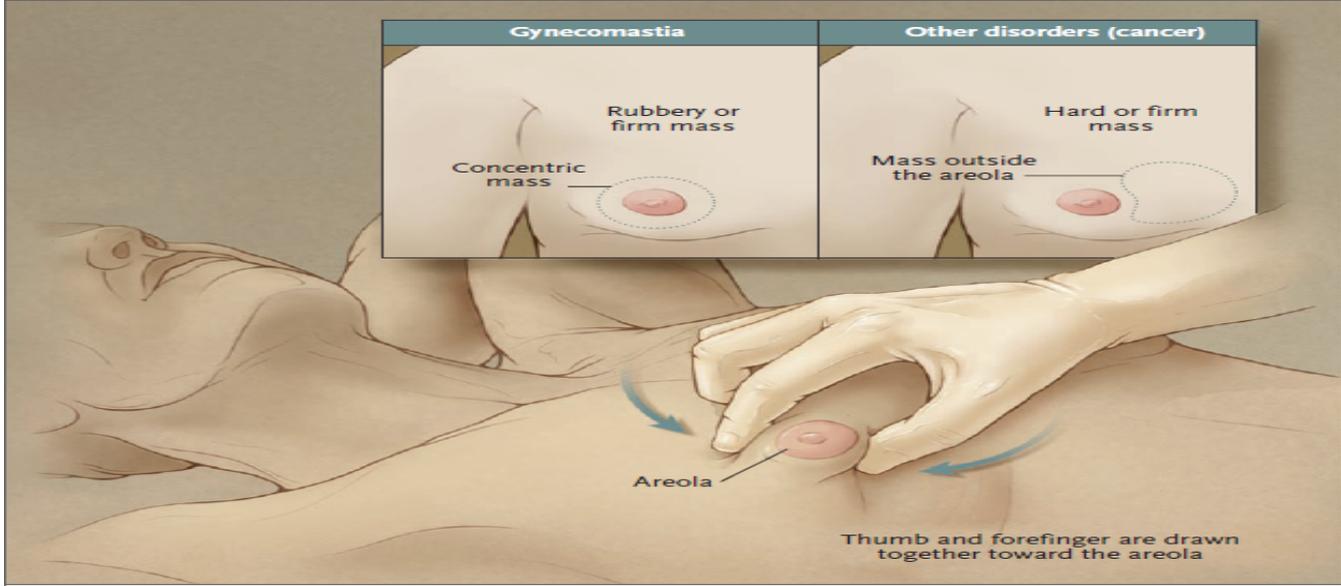
- ▶ 1. Gyneacomastie of pseudogyneacomastie?
 - ▶ 2. Recent, pijnlijk, gevoelig?
 - ▶ 3. Suggestief voor borstCA?
 - ▶ 4. Suggestief voor testisCA?
 - ▶ 5. Oorzaak te detecteren?
 - ▶ 6. Is dit een probleem voor de patiënt? (pijn, gevoeligheid, angst, schaamte)
- 

Anamnese

- ▶ Duur, pijn, gevoelig, vochtverlies?
- ▶ Systemische ziekte (lever, nier, schildklier, hypogonadisme, hypofyse, testisCA, prostaatCa, gewichtschommelingen)
- ▶ Fertiliteit, seksuele functie
- ▶ Medicatie (incl. voedingssupplementen, anabole steroïden)
- ▶ Familiale anamnese: (zeldzaam):
 - familial aromatase excess syndrome, estrogen producing Sertoli cell tumors (zoals bij Carney complex of Peutz-Jeghers syndrome)
 - borstCa, drager BRCA2 mutatie?, lifetime risk of male breast cancer 8–10%.

5. K.O.

- ▶ Kenmerken van virilisatie (beharing, spiermassa, stem, testesvolume, genitale ontwikkeling)
 - ▶ Lichaamsproportie
 - ▶ Kenmerken van chronisch lever- of nierlijden
 - ▶ Palperen van de borst (klierweefsel tussen vingers houden), vast vs. hard, mobiel, onder areola of excentrisch, tepelretractie, ulceratie, bloedverlies, adenopathie?)
- 



6. Welke onderzoeken?



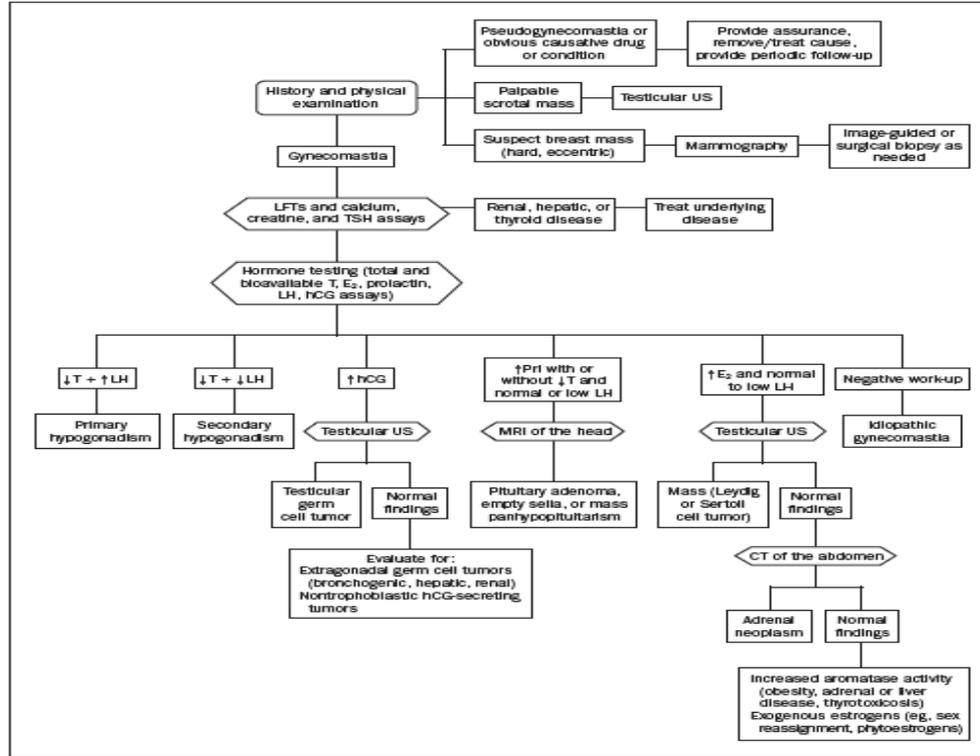


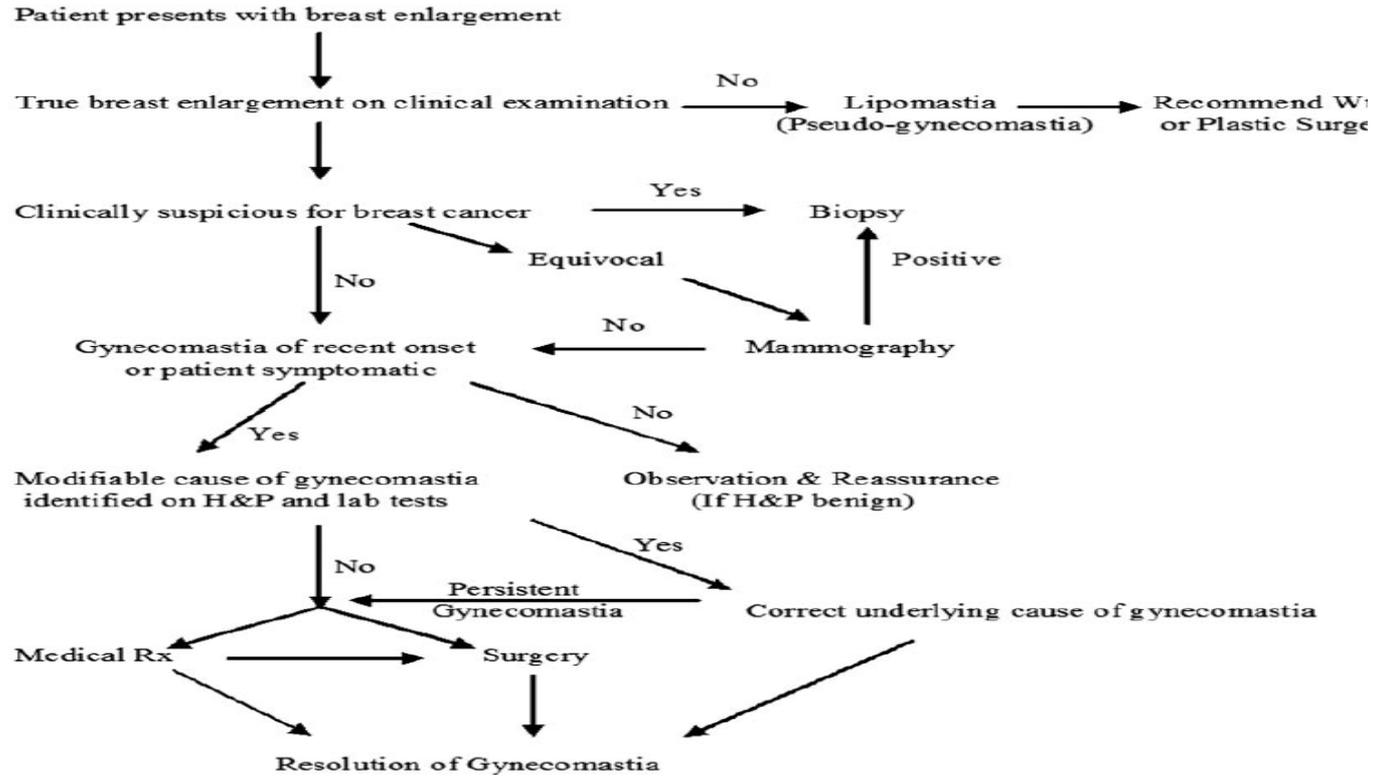
FIGURE. Diagnostic algorithm for gynecomastia. CT = computed tomography; E₂ = estradiol; hCG = human chorionic gonadotropin; LFT = liver function test; LH = luteinizing hormone; Prl = prolactin; T = testosterone; TSH = thyroid-stimulating hormone; US = ultrasonography. Adapted from *N Engl J Med*.¹³

Labo

- ▶ TSH
 - ▶ LFT + nierfunctie
 - ▶ T, LH, FSH, E2, Prolactine*, b-HCG
 - ▶ * er zijn prolactine receptoren in de mannelijke borst, maar effecten prl wellicht door afname AR, toename E + PG R en door centraal hypogonadisme
- 

Beeldvorming?





Beeldvorming?

Geen vaste richtlijnen omtrent de beeldvorming bij gynaecomastie!

Onderzoek: de bijdrage van een echografie na het maken van een mammografie.

De bevindingen kwamen in 95% van de gevallen overeen, zonder bijkomende vondsten op de echografie.

Slechts 1,8% van de gemaakte echografieën vertoonde alarmerende resultaten, die echter telkens al via mammografie waren gedetecteerd.

De echografie leverde pas een meerwaarde bij verontrustende mammografie.

7. Behandeling (1)

1. Geruststellen. puberteitsgyneacomastie verdwijnt over periode van 1-2 jaar.

2. Behandeling van onderliggende pathologie zal tenminste gedeeltelijk de gyneacomastie verbeteren qua volume en vaak qua gevoeligheid of pijn.

Volume blijft bestaan als gyneacomastie langer dan 1 jaar aanwezig is door fibrotische wijziging.

Behandeling (2)

3. Hormonaal

- ▶ Testosterone bij hypogonadisme (maar opgelet met aromatisatie).
- ▶ Tamoxifen (een antioestrogeen).
 - De effecten werden bestudeerd in vergelijking met die van radiotherapie, bij patiënten die behandeld werden voor prostaatkanker met bicalutamide.
 - Resultaten: zowel radiotherapie als tamoxifen doeltreffend in de preventie of behandeling van gynaecomastie en pijn in de borst veroorzaakt door bicalutamide. Tamoxifen is echter effectiever dan radiotherapie. Respons: 50 à 80%.
- ▶ Noteer: off-label, duur 3– 6 maanden
- ▶ Aromatase inhibitoren gerapporteerd als minder effectief (enkel bij zz. familiale vormen)

Behandeling (3)

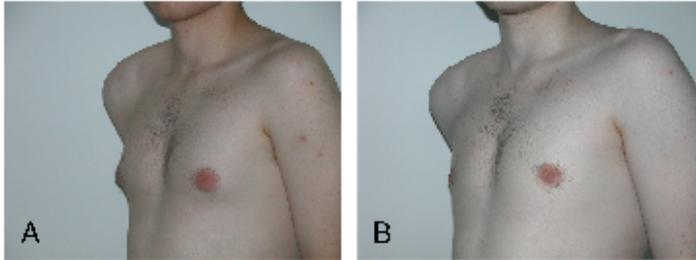


FIGURE 1. A, Patient with grade I bilateral gynecomastia before surgery; B, 6 months after subcutaneous mastectomy through circumareolar incision.

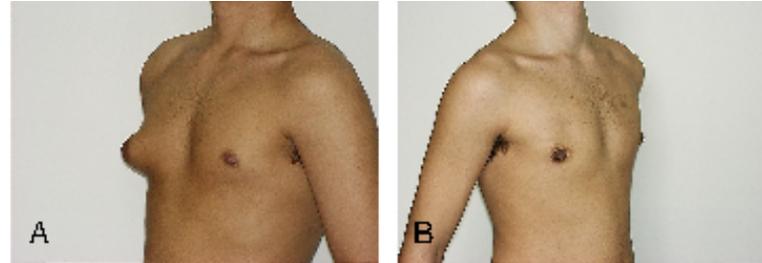


FIGURE 2. A, Patient with grade IIa unilateral gynecomastia before surgery; B, 8 months after subcutaneous mastectomy

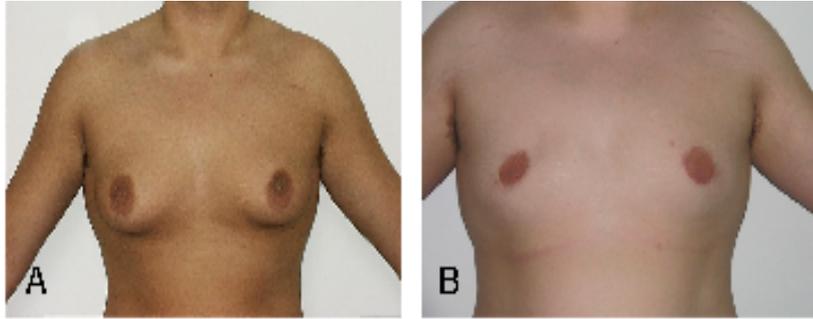


FIGURE 3. A, Patient with grade IIb bilateral gynecomastia before surgery; B, 12 months after subcutaneous mastectomy

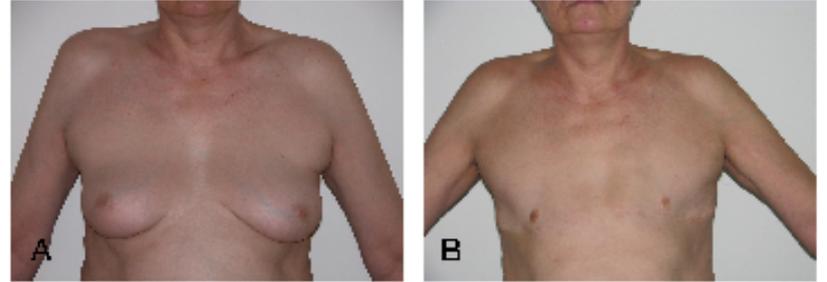


FIGURE 4. A, Patient with grade III bilateral gynecomastia before surgery; B, 11 months after breast amputation through inframammary fold approach with free nipple graft.

Discussiepunten

- ▶ **de kosteneffectiviteit bij het stelselmatig uitvoeren van biochemische onderzoek?**
 - Louter een fractie van de labo-onderzoeken keert terug met relevante bevindingen waarvan voordien geen vermoeden bestond. Naar aanleiding van deze vaststelling zou het al dan niet aanwenden van labo-onderzoeken afhankelijk moeten zijn van de individuele medische anamnese en het onderzoek van patiënt.
- ▶ **routinegebruik van echografie en mammografie of beiden?**
 - De negatief predictieve waarde van deze combinatie bedraagt bijna 100%. Het verschil in specificiteit en sensitiviteit tussen beide beeldvormingstechnieken is statistisch insignificant, en bovendien is de incidentie van mannelijke borstkanker bijzonder laag. (enkel te gebruiken bij het vermoeden of de kennis van een aanwezige BRCA2-mutatie).

Overigens kan het onzorgvuldig gebruik van echografie leiden tot bijkomende bezorgdheid. De *false positive rate* bedraagt namelijk 19%. Aansluitend wordt al dan niet een biopsie... Deze biopsies blijken tevens vaak onnodig, daar de resultaten meestal goedaardig zijn.
- ▶ Gevolgen van tamoxifen op lange termijn?
- ▶ Het optimaal behandelingsschema?
- ▶ Tamoxifen vs Raloxifene vergelijken?

Oefenen



Case 1: Seppe 15 jaar

- ▶ Gyneacomastie sinds 9 maanden
- ▶ Pijnlijk, gevoelig, als hij spannend t shirt draagt, of b
aanraking tijdens sport
- ▶ Schaamte in kleedkamer of strand
- ▶ Geen andere klachten
- ▶ Geen cannabis, opiaten, anabole steroïden, medicatie
- ▶ Geen familiale anamnese van gyneacomastie
- ▶ Ouders en broer in goede gezondheid



Seppe

- ▶ K.O.: Lengte 183, G 92; spanlengte 182 cm, pubis–grond 91 cm:
 - ▶ BMI 27 kg/m²
 - ▶ Palpeerbare gynaecomastie 5 cm bilateraal, gevoelig
 - ▶ TV 20 ml bilateraal, normale consistentie
 - ▶ Normaal genitaal, T4
 - ▶ Normale schildklierpalpatie, ogen, abdominaal onderzoek
- 

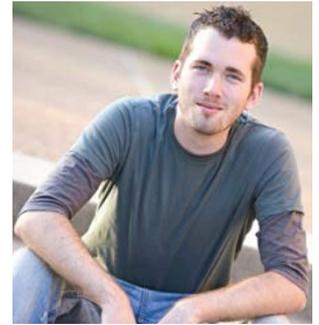
Vragen

- ▶ 1. Wat is de oorzaak van de gynaecomastie?
 - ▶ 2. Wat is de DD?
 - ▶ 3. Welke onderzoeken zijn nodig?
 - ▶ 4. Welke behandeling?
- 

Seppe, antwoorden

- ▶ 1. Gezien mid-late puberteit, geen medicatie, normaal K.O.: puberteitsgynecomastie
- ▶ 2. DD, toch abususus?, normaal TV pleit tegen anabolica of opiaten, vraag naar marihuana.
- ▶ KS onwaarschijnlijk, gezien lichaamsproporties en TV
- ▶ Neoplasma met oestradiol of HCG: zeldzaam
- ▶ 3. Geen
- ▶ 4. Zal wellicht verdwijnen over 3-6 maanden, als is behandeling met tamoxifen bij hevige klachten een optie (3-6 maanden), gewichtsverlies kan mogelijks helpen, chirurgie best uit te stellen tot hij volgroeid is.

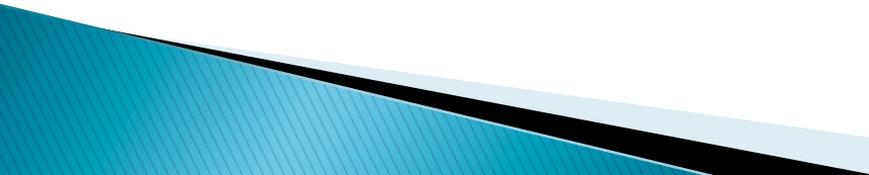
Case 2: Jonas



- ▶ 26 jarige man, komt langs op andrologie
- ▶ Infertiliteit
- ▶ Gehuwd sinds 2 jaar, sindsdien proberen zwanger te worden.
- ▶ Gyneacomastie sinds tienerjaren, niet gevoelig of pijnlijk. Stoort hem eigenlijk niet.
- ▶ Normaal seksueel verlangen en functie
- ▶ Geen familiale VG van infertiliteit of gyneacomastie
- ▶ K.O. L 189, span 189, pubis-grond 97, normaal KO tenzij 4 cm palpeerbare kliermassa bilateraal, zonder gevoeligheid, TV 5 ml

Vragen

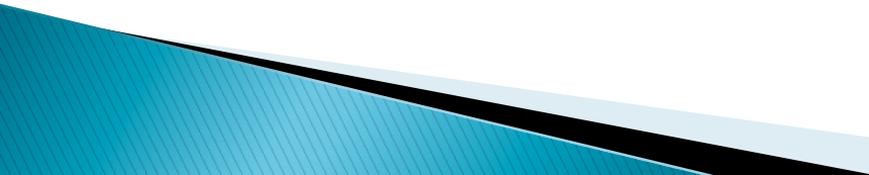
- ▶ 1. Wat is de oorzaak van de gynaecomastie?
 - ▶ 2. Welke onderzoeken zijn nodig?
 - ▶ 3. Welke behandeling?
- 

- ▶ 1. Wellicht KS. Tot 60 % van de mannen met KS hebben gyneacomastie
 - ▶ 2. Ejaculaatanalyse, karyotype, LH, FSH, Testosterone
 - ▶ 3. Geen hinder van de gyneacomastie: geen behandeling nodig. Indien wel, weinig effect van tamoxifen te verwachten, eerste keuze chirurgie
 - ▶ Informatie: KS 10-20 X verhoogd risico op borstkanker, zelfonderzoek is aangewezen
 - ▶ Aanvullen: als serum T laag, BMD uit te voeren, en TESE voor enige T wordt opgestart (ICSI of donor inseminatie)
- 

Case 3: Marc

- ▶ 55 jarige man: prostaatcarcinoom
- ▶ Verder in goede gezondheid
- ▶ Hypertensie waarvoor losartan
- ▶ Osteoarthritis waarvoor soms ibuprofen.
- ▶ Verwijzing van de uroloog, wetend dat de geplande behandeling gynaecomastie zal uitlokken
- ▶ Vraag: Welke behandeling om gynaecomastie te verhinderen?

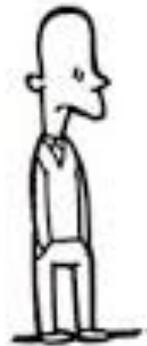


- ▶ Evidentie dat tamoxifen meer effectief is dan aromatase inhibitoren (e.g. anastrozole) of profylactische RT van de borst.
 - ▶ Tamoxifen 2 x 10 mg of 20 mg daags
 - ▶ Off-label
 - ▶ Duur?
- 

Referentielijst

- Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan; 96(1):15–21. doi: 10.1210/jc.2010-1720.
- Mieritz MG, Rakê LL, Hagen CP, Nielsen JE, Talman ML, Petersen JH, Sommer SH, Main KM, Jørgensen N, Juul A. A longitudinal study of growth, sex steroids, and IGF-1 in boys with physiological gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct; 100(10):3752–9. doi: 10.1210/jc.2015-2836.
- Chen PH, Slanetz PJ. Incremental clinical value of ultrasound in men with mammographically confirmed gynecomastia. *Eur J Radiol.* 2014 Jan; 83(1):123–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.09.021.
- Song YN, Wang YB, Huang R, He XG, Zhang JF, Zhang GQ, Ren YL, Pang JH, Pang D. Surgical treatment of gynecomastia: mastectomy compared to liposuction technique. *Ann Plast Surg.* 2014 Sep; 73(3):275–8. doi: 10.1097/SAP.0b013e31827c7949.
- Perdonà S, Autorino R, De Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, De Sio M, Bianco AR, Di Lorenzo G. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005 May; 6(5):295–300.
- Satheesha Hanavadi, Dibyesh Banerjee, Ian J. Monypenny, Robert E. Mansel. The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. *The Breast* 2006, 15: 276–280.
- M.A. Tunio, M. Al-Asiri, A. Al-Amro, Y. Bayoumi, M. Fareed. Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: results of a meta-analysis. *Current Oncology* 2012, 19 (4): 280–288.
- Anna Kasielska, Bogusaaw Antoszewski. Surgical Management of Gynecomastia: An Outcome Analysis. *Annals of Plastic Surgery* 2013, 71 (5): 471–475.
- Harold E. Carlson. Approach to the Patient with Gynecomastia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011, 96(1):15–21.
- Ruth E. Johnson, M. Hassan Murad. Gynecomastia: Pathophysiology, Evaluation, and Management. *Mayo clinic proceedings* 2009, 84 (11): 1010–1015.
- Stephanie K. Patterson, Mark A. Helvie, Khadija Aziz, Alexis V. Nees. Outcome of Men Presenting with Clinical Breast Problems: The Role of Mammography and Ultrasound. *The Breast Journal* 2006, 12 (5): 418–423.
- Ben-Jonathan N, LaPensee CB, LaPebsee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocrine Reviews* 2007, 29 (1): 1–41.

I HAVE TO GET
SOME THINGS
OFF MY CHEST...



Paul

Om over na te denken

- ▶ Men are supposed to have flat chests, hairy bodies and big penises.
 - ▶ Women are supposed to have large breasts, thin hairless bodies
- 

Imaging!

- ▶ Some authors have recommended performing mammography and/or breast ultrasound in all cases
- ▶ >< to use these imaging tools only when there are physical findings that raise a **suspicion of breast cancer** or a **BRCA-2 mutation is suspected or known** to be present.

- ▶ Although the **sensitivity and specificity** of mammography are **both greater than 90%** in the diagnosis of male breast cancer,
 - ▶ The much higher prevalence of gynecomastia compared with breast cancer leads to a **positive predictive value of only 55%**
- 

- ▶ For breast sonography, the positive predictive value was reported as only 17% .
 - ▶ Therefore universal application of imaging seems unlikely to be cost effective
 - ▶ In one study of male breast mammography, all of the men diagnosed with breast cancer also had physical findings that were suspicious for malignancy
- 