

# Chirurgická liečba gynekomastie vyvolanej bicalutamidom, prehľad vybraných liekov spôsobujúcich nežiaduce účinky – gynekomastiu

Júlia Bartková<sup>1, 2, 3</sup>, Dominika Miklišová<sup>3</sup>, Miroslava Verbat<sup>3</sup>, Ema Šutaková<sup>4</sup>, Alžběta Novotná<sup>3</sup>, Zuzana Jelinková<sup>2</sup>, Bretislav Lipový<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika popáleninové medicíny, 3. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika;

Fakultná nemocnica Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

<sup>2</sup>Klinika popálenin a plastické chirurgie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Česká republika

<sup>4</sup>I. lekárska fakulta – Univerzita Karlova Praha, Česká republika

<sup>5</sup>II. lekárska fakulta Univerzita Karlova Praha, Česká republika

Gynekomastia môže byť spôsobená širokou škálou možných etiológií vrátane tumoru, niektorých liekov, obezity, hypogonadizmu, androgénovej rezistencie alebo tyreotoxikózy. Prezentujeme pacienta s gynekomastiou, ktorá vznikla na základe pravidelného užívania lieku bicalutamid po onkologickom ochorení prostaty. U pacienta išlo o dlhoročný sprievodný prejav užívania tohto lieku, nárast prsníkov mu spôsoboval výrazný diskomfort, preto sme pristúpili k chirurgickej intervencii, obojstrannej mastektómii v kombinácii s liposukciou. Zároveň prezentujeme prehľad ďalších možných vybraných liekov, pri ktorých sa preukázal vplyv na vývoj gynekomastie.

**Kľúčové slová:** gynekomastia, bicalutamid, karcinóm prostaty, vedľajšie účinky.

## Surgical treatment of bicalutamide-induced gynecomastia, an overview of selected drugs causing unwanted effects of gynecomastia

Gynecomastia, the enlargement of male breast tissue, is usually caused by hormonal imbalances between estrogen and testosterone levels. However, it can also be caused by a multitude of factors, such as tumors, obesity, hypogonadism, androgen insensitivity syndrome, thyrotoxicosis, or the use of numerous medications. As an example, we present a patient with gynecomastia which developed after a long-term treatment with bicalutamide for prostate cancer. Due to this adverse effect of his medication, our patient experienced significant anxiety and discomfort in his daily life. Therefore, a bilateral mastectomy in combination with liposuction was chosen for his treatment. Since drug-induced gynecomastia contributes to almost a quarter of all gynecomastia cases, we provide an overview of various other medications responsible for this condition.

**Key words:** gynecomastia, bicalutamide, prostate cancer, side effects.

## Úvod

Gynekomastia je častým nálezom v mužskej populácii. Vo vekovej skupine 17–58 rokov bola prevalencia výskytu gynekomastie 36 %.

Významný nárast incidencie (57 %) bol zaznamenaný u mužov nad 44 rokov (1). Najvyššia prevalencia, 72 %, bola zaznamenaná vo vekovej skupine 50–69 rokov. Vyššia prevalencia

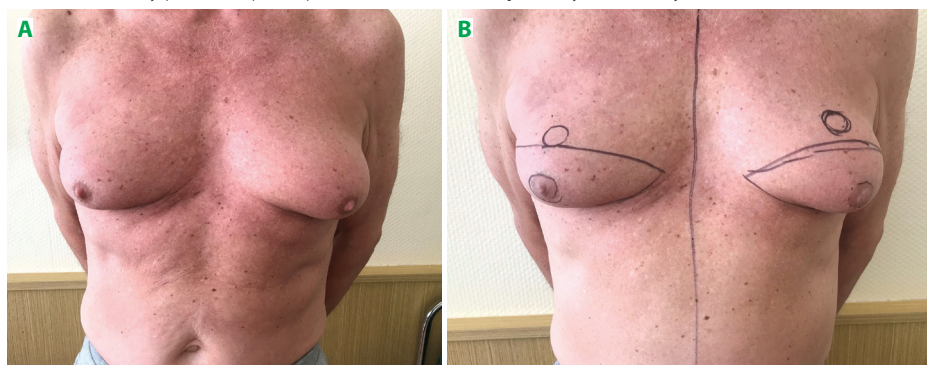
bola u pacientov s vyšším BMI (body mass index) (1). Až 20 % všetkých prípadov gynekomastie sa považuje za nežiaduci účinok liekov (2). Gynekomastia vyvolaná liekmi je

zvyčajne bilaterálna a benígna. Rôzne skupiny liekov narúšajú hormonálnu reguláciu a vedú k duktálnemu rastu, alveolárnej diferenciácii a ukladaniu podkožného tuku, čo môže prispieť k vývoju mužských prsníkov. Ďalším špecifickým aspektom gynekomastie vyvolanej liekmi je zvýšenie koncentrácií estradiolu a progesterónu so súčasným poklesom testosterónov. Duktálny rast podporujú lieky zvyšujúce estrogén, zatiaľ čo alveolárna diferenciácia je spôsobená liekmi zvyšujúcimi koncentrácie progesterónu a prolaktínu. Antiandrogénne lieky znižujú inhibičné účinky androgénov na vývoj prsníkov. Gynekomastia okrem toho, že môže byť sprevádzaná bolesťou či diskomfortom, je často sprevádzaná negatívnymi psychologickými aspektmi vrátane nízkeho sebavedomia, depresie, úzkosti či porúch príjmu potravy (3).

## Opis prípadu

67-ročný muž s obojstranným symetrickým zväčšením prsníkov navštívil ambulanciu Kliniky popálenín a plastickej chirurgie Fakultnej nemocnice Brno. Nárast prsníkov mu spôsoboval ťažkosti nielen počas bežného dňa, ale zároveň pociťoval výrazný diskomfort pri športe a jazde na koni. Urológ mu z dôvodu pretrvávajúcich problémov odporučil chirurgické riešenie. Pacient pred 9 rokmi, podstúpil radikálnu retropubickú prostatektómiu (RRP) pre karcinóm prostaty. O 2 roky neskôr začal užívať adjuvantnú hormonálnu terapiu, androgén deprivačnú terapiu (ADT). Denné užívanie lieku bikalutamidu (obchodný názov Bicaluplex) u neho viedlo k nadmernému rastu tkaniva prsníkov, čo postupne smerovalo k rozvoju gynekomastie. Po vyšetrení a na základe preferencie pacienta sme sa rozhodli pristúpiť k chirur-

**Obr. 1.** A) fotky pacienta predoperačne, B) náčrt v stoj s novým konečným umiestnením NAC



**Obr. 2.** Perioperačne A) nárez kože, podkožia a incízia NAC periareolárnym rezom; B) NAC premiestnený do novej polohy na zachovanom cievnom pedikle



gickému riešeniu, obojstrannej mastektómii. Predoperačne bol na vizualizáciu prebytočného tkaniva prsníkov prevedený náčrt v stoj s novým konečným umiestnením komplexu bradavky a areoly (nipple-areola complex, NAC) (Obrázok 1). Zvolili sme kombináciu liposukcie s priamou excíziou žliaz v jednej operácii. V prvom kroku sa vykonala liposukcia. Do prsníkov bol aplikovaný roztok 0,5 l fyziologického roztoku s lidokaínom. Pomocou 4 mm liposukčnej kanyly sa odsalo približne 200 ml podkožného tukového tkaniva. Po liposukcii sme pristúpili k nárezu kože, podkožia a incízii NAC periareolárnym rezom. Nasledovala obojstranná mastektómia, z pravej strany prsníka sa odobralo 180 g

tkaniva a z ľavej strany 231 g. Následne po dôslednej hemostáze bol NAC premiestnený do novej polohy na zachovanom cievnom pedikle, približne 2–3 cm nad pôvodnou polohou (Obrázok 2). Nasledujúcich 6–8 týždňov sme pacientovi odporučili počas dňa nosiť kompresnú vestu, dodržiavať šetriaci režim a tlakové masáže pooperačnej jazvy pre čo najlepší estetický výsledok. Pravidelné kontroly boli naplánované 4. deň, 10. deň, 4. týždeň a 6. týždeň po operácii. Pri kontrolách bola pooperačná rana bez dehiscencie, bez sekrécie, bez známkov zápalu v okolí, hematómy a opuchy postupne ustupovali. Histologické vyšetrenie potvrdilo diagnózu gynekomastie bez detegovateľnej dysplá-

**Obr. 3.** Pravidelné kontroly cestou ambulancie A) ambulantná kontrola 10. deň pooperačne, B) ambulantná kontrola 6. týždeň pooperačne, C) ambulantná kontrola rok po operácii





zie mliečnej žľazy. Pacienta sme pozvali na ďalšiu ambulantnú kontrolu takmer rok po operácii (Obrázok 3). Jazvy sa zahojili bez zistiteľných kontraktúr a hypertrofie tkaniva. Akurát z dôvodu prevedenia NAC na cievnom pedikle je stále prítomný určitý zvyškový objem prsného tkaniva. Napriek tomu je pacient s výsledkom veľmi spokojný (4).

## Diskusia

Na priblíženie etiológie gynekomastie je potrebné poznať základy vývoja prsného tkaniva. Estrogén, rastový hormón (growth hormone, GH), a inzulínu podobný rastový faktor 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) sú potrebné na vývoj prsníkov tak žien, ako aj u mužov. U mužov je nadmerný rast prsného tkaniva regulovaný androgénmi a predovšetkým pomerom estrogénu k androgénu. Zvýšenie estrogénov a zníženie androgénov spôsobuje nežiaduci rast mužského prsného tkaniva. Tento stav môže byť spôsobený širokou škálou možných etiológií vrátane tumoru, niektorých liekov, obezity, hypogonadizmu, androgénovej rezistencie alebo tyreotoxikózy.

Vybrali sme a bližšie opísali niektoré z liekov najčastejšie uvádzaných v literatúre, pri ktorých sa preukázal vznik gynekomastie ako vedľajšieho účinku užívania (Tab. 1). Pre lepšiu predstavu rozloženia výskytu gynekomastie u vybraných liekov uvádzame počet prípadov hlásených EMA za posledných 12 mesiacov (Tab. 2).

## Nesteroidný antiandrogén – bicalutamid

Gynekomastia je veľmi častým vedľajším účinkom práve u pacientov, ktorí užívajú antiandrogénnu terapiu na liečbu rakoviny prostaty. Bolesť prsníka spolu s gynekomastiou sa niekedy označuje ako bicalutamidom indukované príhody prsníka (bicalutamide-induced breast events, BEs), ktoré vznikajú v dôsledku zvýšenia efektívneho pomeru estrogénu a androgénu v prsníku (5). V programe Early Prostate Cancer bol výskyt gynekomastie 68,3% a bolesti prsníkov 73,6%, pričom symptómy sa vyvinuli počas prvých 6–9 mesiacov liečby bicalutamidom. BEs môžu spôsobiť, že niektorí pacienti odstúpia od liečby (6). Mechanizmus účinku je inhibícia stimulácie androgénu väzbou na androgénne

**Tab. 1.** Prehľad frekvencie výskytu nežiaduceho účinku – gynekomastia podľa terminológie MedDRA u jednotlivých vybraných liekov

Registrovaný názov lieku	Léčivá látka	Frekvencie výskytu gynekomastie podľa terminológie MedDRA
Bicaluplex (5)	bicalutamid	veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
Spironolactone Orion (6)	spironolakton	časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Olanzapin Actavis (7)	olanzapin	menej časté ( $1/1\,000$ až $< 1/100$ )
Digoxin (8)	digoxin	veľmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
Omeprazol Aurobindo (9)	omeprazol	veľmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )
Ketokonazole HRA (10)	Ketokonazol	frekvencie nie je známa
Sertralin Actavis (11)	sertralin-hydrochlorid	vzácné ( $1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ )

**Tab. 2.** Frekvencia výskytu nežiaduceho účinku gynekomastie u vybraných liečiv v období za posledných 12 mesiacov (do 7. 8. 2023) podľa EMA (12)

Léčivá látka	Počet prípadov hlásených EMA za posledných 12 mesiacov (do 7. 8. 2023)	Najčastejšie zastúpená veková skupina pacientov
<b>bicalutamid</b>	<b>182</b>	<b>muži 65–85 rokov</b>
spironolakton	506	muži 65–85 rokov
olanzapin	215	muži 18–64 rokov
sertralin	97	muži 18–64 rokov
digoxin	45	muži 65–85 rokov
omeprazol	143	muži 65–85 rokov
ketokonazol	5	muži 65–85 rokov

receptory bez aktivácie génovej expresie. To vedie k regresii rakoviny prostaty. Bicalutamid možno použiť ako monoterapiu alebo adjuvantnú liečbu po radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie (7). Udáva sa, že u väčšiny pacientov, ktorí dostávali bicalutamid v dávke 150 mg ako monoterapiu, sa vyskytuje gynekomastia a/alebo bolesť prsníkov. V štúdiách boli tieto príznaky považované za závažné až u 5% pacientov. Gynekomastia nemusí po ukončení liečby spontánne ustúpiť, najmä po dlhodobej liečbe (8).

## Draslík šetriace diuretiká – spironolaktón

Gynekomastia bola opísaná u 9 až 52% pacientov pri liečbe spironolaktónom. Až 52% výskyt sa pripisuje vysokým dávkam 150 mg/deň, preto sa v praxi bežne nevyužívajú. Francúzska štúdia so 182 pacientmi uvádza incidenciu gynekomastie 7,0%, 16,7% a 52,2% pri spironolaktóne podávanom v dávke 25–50 mg, 75–100 mg a 150–300 mg denne (9). Spironolaktón vyvoláva gynekomastiu blokovaním produkcie androgénov, blokovaním väzby androgénov na ich receptory a zvýšením koncentrácií celkového aj voľného estrogénu. Produkcia testosterónu sa znižuje inhibíciou 17 $\alpha$ -hydroxylázy a 17,20-desmolázy,

ktoré sú enzýmami v dráhe syntézy testosterónu. Koncentrácie estrogénu sú zvyšované nárastom periférnej konverzie testosterónu na estradiol a vytesnením estradiolu z globulínu viažuceho pohlavné hormóny (10).

## Antipsychotiká

Jedným z možných nežiaducich účinkov liečby antipsychotikami je hyperprolaktinémia, pričom prvá generácia antipsychotík predstavuje najväčšie riziko. Avšak lieky druhej generácie ako risperidón a paliperidón môžu tiež zvyšovať koncentrácie prolaktínu (11).

Mechanizmus, ktorý vedie k elevácii prolaktínu, je väzba na dopamínové D2 receptory v hypofýze, vedie k obmedzeniu ich inhibičného efektu na sekréciu prolaktínu. Tento efekt je ďalej spätnou väzbou potenciován znížením sekrécie hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (gonadotropin hormone-releasing hormone, GnRH) s následným hypogonadizmom (12).

Väčšina kazuistík (13–16) opisuje eleváciu prolaktínu pri dennej dávke risperidónu vyššej než 3 mg, avšak farmakokinetické interakcie, ako napríklad súčasné užívanie fluoxetínu, túto hranicu znižujú a riziko rozvoja gynekomastie je teda vyššie (16). Aj keď sa risperidón spomína v súvislosti s rozvojom gynekomastie najčastejšie a incidencia nežiaducich účinkov koreluje s dávkou, výskyt gynekomastie pri je-

ho užívaní nie je signifikantne častejší než pri iných porovnávaných antipsychotikách (17). Dôkazy o gynekomastii vyvolanej olanzapínom sú obmedzené. Je dostupná kazuistika, v ktorej sa pacientovi začal podávať olanzapín v dávke 10 mg/deň, po 6 mesiacoch sledovania sa u neho prejavili známky obojstranného bolestivého zväčšenia prsníkov. Dávka bola znížená na 5 mg/deň s ďalšími 500 mg acetaminofénu predpísanými na bolesť. Po 2 mesiacoch príznaky úplne ustúpili (18).

### Kardiovaskulárny liek – digoxín

Niektoré lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém sú tiež známe tým, že spôsobujú gynekomastiu. Digoxín je srdcový glykozid používaný na liečbu kongestívneho zlyhania srdca, fibrilácie predsiení atď. Poskytuje pozitívny inotropný účinok inhibíciou enzýmu Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPázy na bunkách myokardu. Digoxín je známy pre kardiálne aj extrakardiálne nežiaduce účinky. Hoci presný mechanizmus nie je známy, gynekomastia je jedným z extrakardiálnych vedľajších účinkov (19).

### Inhibítory protónovej pumpy – omeprazol

Inhibítory protónovej pumpy (PPI) sú jedným z najčastejšie predpisovaných liekov na celom svete. Vo vysokých dávkach omeprazol inhibuje cytochróm P450 3A4, ktorý metabolizuje estradiol, čo vedie k zvýšeným koncentráciám estradiolu. V dôsledku zvýšenia pomeru estrogén : androgén sa môže vyvinúť gynekomastia. Kanadská štúdia z roku 2019 publikovaná vo *Pharmacotherapy* zhrnula rôzne kazuistiky a uviedla, že gynekomastia sa často vyskytuje tri mesiace po začatí liečby PPI (20).

### Antifungálne lieky – ketokonazol

Ketokonazol je antiandrogénny, antifungálny a antiglukokortikoidný liek používaný na liečbu plesňových infekcií patriaci do skupiny imidazolových derivátov. V súčasnosti sa jeho perorálna forma v Európskej únii používa iba na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu. Ketokonazol svojím účinkom prechodne inhibuje syntézu testosterónu a zároveň odpoved' na kortikotropín, je ho teda možné použiť pri liečbe hormonálnych porúch, pričom pri vyšších dávkach 800 až 1 200 mg/deň je jeho efekt prolongovaný (21). Tiež znižuje väzbu es-

tradiolu a dihydrotestosterónu na plazmatické bielkoviny, čím spolu so zníženou syntézou testosterónu môže výrazne prispieť k rozvoju gynekomastie (22).

Gynekomastia sa vyskytuje s incidenciou 4 % až 8 % pri nižších dávkach (200 až 400 mg/deň) a až približne 21 % pri vyšších dávkach (800 až 1 200 mg/deň). Pacienti v priemere opísali prvé príznaky, ako je citlivosť prsníkov, po šiestich týždňoch perorálnej liečby. Gynekomastia pretrvávala aj po ukončení užívania liekov (23).

### Antidepresíva – sertralín

Antidepresívami indukovaná gynekomastia, galaktorea a zvýšenie koncentrácií prolaktínu boli podľa dostupnej literatúry hlásené zriedkavo (24). Z opísaných prípadov zväčšenie prsného tkaniva u mužov a žien spôsobujú antidepresíva zo skupín tricyklických antidepresív (25, 26), inhibítory monoaminoxidázy (monoamine oxidase inhibitors, MAOI) (27), elektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) (28, 29) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) (30, 31).

V súčasnosti najčastejšie používané antidepresíva zo skupiny SSRI svojím mechanizmom účinku inhibujú dopamínergické neurotransmisie, čím podobne ako antipsychotiká bránia inhibičnému vplyvu dopamínu na uvoľňovanie prolaktínu. Dochádza tak k hyperprolaktinémii a následnému rozvoju gynekomastie (32). V rámci skupiny SSRI bol prípad gynekomastie v literatúre uvedený dvakrát pri fluoxetíne a raz v prípade paroxetínu (33). V prípade sertralínu bolo hlásených celkom 94 prípadov, z toho vo vekovom rozmedzí 18–64 rokov 44 prípadov, vo vekovej skupine nášho pacienta 65–85 rokov to bolo 5 prípadov. Celkový počet reportovaných prípadov gynekomastie pri fluoxetíne a paroxetíne bol 44 a 54 (34).

Osvedčenou stratégiou liečby gynekomastie u pacientov s trvaním kratším ako 6 mesiacov je „čakať a pozorovať“. V závislosti od príčiny môže byť ako prevencia alebo pri snahe zmenšiť objem prsníka uprednostňovaná medikamentózna liečba. Až u 80 % pacientov na nesteroidnej antiandrogénnej liečbe sa po 6–9 mesiacoch od začiatku

hormonálnej liečby rozvinie gynekomastia. Tamoxifén, rádioterapia alebo inhibítory aromatázy sa považujú za možné preventívne opatrenia. Prospektívna kohortová štúdia uvádza, že u 90 % pacientov užívajúcich tamoxifén úspešne vymizli prvé symptómy gynekomastie. Avšak táto medikamentózna terapia sa môže používať len krátkodobo (do 6 mesiacov) a po vysadení vykazuje vysoký počet recidív. Okrem toho pri dlhodobej gynekomastii s prevládajúcim množstvom fibrotického prsného tkaniva je menej pravdepodobné, že sa bude počas liečby alebo v priebehu času meniť (35). Práve pri gynekomastii rezistentnej na medikamentóznú terapiu sa často volí chirurgické riešenie. Uvádza sa, že počet chirurgických ošetrení gynekomastie a pseudogynekomastii sa za posledných 17 rokov zvýšil až o 30 % (36). Ročne tento výkon podstúpi približne 20 000 mužov. Spomedzi plastických operácií sa zmenšenie prsníkov z dôvodu gynekomastie umiestnilo na 4. mieste (> 24 000 operačných výkonov), čo bol v roku 2020 nárast o 22 % v porovnaní s rokom 2000 (37). Celková spokojnosť pacientov s chirurgickou korekciou je vyššia až o 84,5–100 % (38). V nami prezentovanom prípade sme zvolili kombináciu liposukcie a mastektómie s premiestnením NAC na cievnom pedikle, čo umožňuje dobrý estetický výstup rekonštruovanej hrudnej steny s neurovaskulárne intaktným NAC. Avšak je dôležité uvedomiť si, že pri zvolení relokácií NAC na cievnom pedikle môže byť ovplyvnený zvyškový objem prsníka. Frickeho štúdia uvádza, že u 12,5 % pacientov, ktorí podstúpili gynekomastiu, sa o 10 rokov neskôr prejavila recidíva. Stále však neexistujú údaje týkajúce sa recidívy gynekomastie počas liečby bicalutamidom (39).

### Záver

Pacient je s konečným estetickým výsledkom nadmieru spokojný. No stále sa obáva, že mu pre pokračujúce užívanie bicalutamidu narastú prsníky znova, hoci ani s ročným odstupom od operácie nezaznamenal opätovný nárast prsného tkaniva.

Do klinickej praxe je dôležité mať na pamäti fakt, že okrem bicalutamidom indukovanej gynekomastie môže byť tento nežiaduci účinok spôsobený aj inými skupinami liekov (napríklad vyššie spomínanými).

## LITERATÚRA

1. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *The American journal of medicine*. 1984;77(4):633-638. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90353-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90353-x).
2. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1979;48(2):338-340. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-2-338>.
3. Ordaz DL, Thompson JK. Gynecomastia and psychological functioning: A review of the literature. *Body Image*. 2015;15:141-148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2015.08.004>.
4. Miklisova D, Verbat M, Sutakova E, et al. Surgical treatment of Bicalutamide-induced gynecomastia. In: *PlastSurgeon.com* [on-line]. 2023 May [cited 2023 August 06]. Available from: <https://plastsurgeon.com/case-competition-overview/case-competition-2023/case-17-surgical-excision-of-bicalutamide-induced-gynecomastia/>.
5. Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, et al. Gynecomastia in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review. *PLoS one*. 2015;10(8):e0136094. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136094>.
6. Di Lorenzo G, Autorino R. Bicalutamide-Induced Gynecomastia: Do We Have the Answer? *European Urology*. 2007;52(1):5-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.063>.
7. Ritter JM, Robinson E, Fullerton J, et al. Rang & Dale's Pharmacology (9<sup>th</sup> ed.) [on-line]. Elsevier – OHCE; 2018. Available from: <https://bookshelf.health.elsevier.com/books/9780702074455>.
8. Souhrn údajů o přípravku Bicaluplex – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/16464>.
9. Haynes BA, Mookadam F. Male gynecomastia. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(8):672. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60515-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60515-6).
10. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G, et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 1988;26:S14-S17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3199684/>.
11. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64-73. doi:10.1592/phco.29.1.64.
12. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-1057. doi:10.4065/80.8.1050.
13. Mendhekar DN, Andrade CR. Unilateral gynecomastia induced by risperidone in a geriatric male patient. *Indian J Med Sci*. 2005;59(8):361-362.
14. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-2314. doi:10.2165/00003495-200464200-00003.
15. Mabini R, Wergowske G, Baker FM. Galactorrhea and gynecomastia in a hypothyroid male being treated with risperidone. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2000;51(8):983-985. doi:10.1176/appi.ps.51.8.983.
16. Benazzi F. Gynecomastia with risperidone-fluoxetine combination. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(1):41. doi:10.1055/s-2007-979187.
17. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):57-61. doi:10.1097/00004714-199902000-00011.
18. Shahi MK, Kar SK. Asymmetric, Tender Gynecomastia Induced by Olanzapine in a Young Male. *Indian J Psychol Med*. 2017;39(2):215-216. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385759/>.
19. Aiman U, Haseen MA, Rahman SZ. Gynecomastia: An ADR due to drug interaction. *Indian journal of pharmacology*. 2009;41(6):286-287. Available from: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.59929>.
20. He B, Carleton B, Etminan M. Risk of Gynecomastia with Users of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2019;39(5):614-618. Available from: <https://doi.org/10.1002/phar.2245>.
21. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1123-1140. doi:10.1002/phar.1138.
22. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, et al. 5- $\alpha$ -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2010;106(10):1444-1451. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09714.x.
23. DeFelice R, Johnson DG, Galgiani JN. Gynecomastia with ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;19(6):1073-1074. doi:10.1128/AAC.19.6.1073.
24. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-1057. doi:10.4065/80.8.1050.
25. Klein JJ, Segal RL, Warner RRP. Galactorrhea Due to Imipramine. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196409032711008>. doi:10.1056/NEJM196409032711008.
26. Anand VS. Clomipramine-induced galactorrhoea and amenorrhoea. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1985;147:87-88. doi:10.1192/bjp.147.1.87.
27. Arroyo H. Gynecomastia induced by a monoamine oxidase inhibitor. *Presse Med*. 1966;74(34):1764.
28. Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhea induced by sertraline. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1269-1270. doi:10.1176/ajp.150.8.1269a.
29. Hall MJ. Breast tenderness and enlargement induced by sertraline. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1395-1396. doi:10.1176/ajp.151.9.1395b.
30. Karakurt F, Kargili A, Uz B, et al. Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):51-52. doi:10.1097/WNF.0B013E3181679126.
31. Weydt P, Schönfeldt-Lecuona CJ, Gahr M, et al. Hypogonadism and gynecomastia with duloxetine. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(2):77. doi:10.1055/s-0031-1271684.
32. Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, et al. "Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1064-1068. doi:10.4088/jcp.v65n0806.
33. Nuttall FQ, Warrier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(5):569-578. doi:10.1007/s00228-015-1835-x.
34. European database of suspected adverse drug reaction reports [on-line]. Available from: [http://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#). [cited 2023 October 15].
35. Swerdlow RS. MACP Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment [on-line]. Endotext; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279105/#:~:text=There%20are%203%20classes%20of,such%20as%20letrozole%20and%20anastrozole>.
36. Mett TR, Pfeiler PP. Surgical treatment of gynaecomastia: a standard of care in plastic surgery. *European Journal of Plastic Surgery*. 2020;43:389-398. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00238-019-01617-8#ref-CR1>.
37. More Men Undergo Plastic Surgery as the Daddy-Do-Over Trend Rises in Popularity. *American Society of Plastic Surgeons*, 2018 National Clearinghouse of Plastic Surgery Available from: <https://www.plasticsurgery.org/news/press-releases/more-men-undergo-plastic-surgery-as-the-daddy-do-over-trend-rises-in-popularity>.
38. He W, Wei W. A retrospective cohort study of tamoxifen versus surgical treatment for ER-positive gynecomastia. *BMC Endocrine Disorders*. 2023;Article number: 62. Available from: <https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-023-01310-9#:~:text=In%20one%20cohort%20study%2C%20TAM,than%2012%20months%20%5B12%5D>.
39. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, et al. Long-Term Follow-up of Recurrence and Patient Satisfaction After Surgical Treatment of Gynecomastia. *Aesthetic plastic surgery*. 2017;41(3):491-498. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0827-x>.