

Estudo clinicopatológico das ginecomastias – Apresentação de 60 casos e estudo anatomopatológico de 81 espécimens

Clinicopathological study of gynecomastias – Description of 60 cases and pathological study of 81 surgical specimens

Gabriella Paiva Bento¹, Kátia Maciel Pincerato², Domingos Auricchio Petti³, Filomena Marino Carvalho⁴

¹Acadêmica do 6º ano da graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Bolsista de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (Processo nº 07/50395-0).

²Patologista da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

³Professor-associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP.

⁴Professora-associada do Departamento de Patologia da FMUSP.

Endereço para correspondência: Filomena Marino Carvalho, Rua Teodoro Sampaio, 352, cj. 154, 05406-000, São Paulo, SP. Tel.: (11) 3061-2981, e-mail: filomena@usp.br

Recebido em: 27/10/2008. Aceito após modificações em: 13/2/2009

Palavras-chaves

Ginecomastia;
Hiperplasias ductais;
Lesões precursoras do
câncer de mama;
Exame imunoistoquímico.

RESUMO

Objetivos: Neste estudo retrospectivo, a proposta foi analisar características clínicas e histopatológicas nos casos de ginecomastia. **Métodos:** Foram recuperados 60 prontuários de pacientes e 81 espécimens correspondentes ao produto de exérese das glândulas mamárias de 45 dos pacientes, todos revisados e analisados quanto a sinais de diferenciação lobular, presença e tipo de lesões com células colunares, hiperplasia epitelial, atipias epiteliais, tipo de componente estromal e presença de hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma. Foi realizada a pesquisa imunoistoquímica de receptor de estrogênio nos casos relacionados à adolescência e de citoqueratinas basais e luminais nos casos com atipias epiteliais. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de 11 a 60 anos. A maioria (60%) esteve relacionada a aparecimento da doença no período da adolescência e associada à obesidade. Entretanto, praticamente todas as causas comumente descritas na literatura puderam ser identificadas, como hipogonadismo, hepatopatia, tumores funcionantes, patologia adrenal, uso de anabolizantes, drogas e medicamentos, inclusive um caso associado à terapia antiviral. Mais de 80% dos casos tiveram apresentação bilateral, a maioria com padrões histológicos similares em ambas as mamas. O desenvolvimento lobular foi observado na maioria dos casos do presente estudo (76,2%). As características histológicas mais frequentes foram alterações microcísticas (79%), lesões com células colunares (82,7%), hiperplasia epitelial (58,0%) e hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma (75,3%). Não se pôde observar nenhuma relação entre características histológicas e apresentação clínica. O receptor de estrogênio esteve presente em mais de 90% das células epiteliais. Os casos com atipias (9/81 espécimens) mostraram coexpressão de citoqueratinas luminal e basal. **Conclusões:** A ginecomastia é mais frequente em condições fisiológicas e patológicas normalmente associadas a hiperestrogenismo direta ou indiretamente. As atipias epiteliais, morfológicamente similares às lesões precursoras da mama feminina, são, por vezes, identificadas, mas podem não ter o mesmo significado biológico, a julgar pela raridade do câncer de mama masculino associado à ginecomastia e pelo perfil imunoistoquímico.

ABSTRACT

Objectives: In this retrospective study we considered to analyze clinical and pathological features in gynecomastia cases. **Methods:** We recovered 60 hospital records and 81 pathological specimens from excision of the mammary glands of 45 patients, all revised and analyzed according signs of lobular differentiation, presence and type of columnar cells lesions, epithelial hyperplasia, epithelial atypias,

Keywords

Gynecomastia; Ductal hyperplasias; Precursors of breast cancer; Immunohistochemical examination.

type of estromal component and presence of pseudo-angiomatous stromal hyperplasia. Immunohistochemical detection of estrogen receptor was done in cases related to adolescence and detection of basal and luminal cytokeratins in cases of atypia. Results: The age of the patients varied from 11 to 60 years old. The majority (60%) was related the appearance of the illness in the period of the adolescence, mostly associated to obesity. However, practically all the commonly causes described in literature could be identified, such as hypogonadism, functional tumors, hepatopathy, adrenal pathology, use of anabolic drugs, drugs and medicines, including a case of antiviral therapy. More than 80% of the cases had bilateral presentation, the majority with similar pathological features in both breasts. Lobular differentiation was observed in the majority of our cases (76.2%). The most frequent histological features were microcystic changes (79%), columnar cell lesions (82.7%), epithelial hiperplasia (58.0%) and pseudo-angiomatous stromal hyperplasia (75.3%). We could not observe any relation between histological and clinical presentation. Estrogen receptor was present in more than 90% of epithelial cells. Cases with atypia (9/81 specimens) showed co-expression of basal and luminal cytokeratins. Conclusions: Gynecomastia is more frequent in physiological and pathological conditions associated direct or indirectly to hyperestrogenism. Epithelial atypias, morphologically similar to the precursors lesions in the female breast, are identified in gynecomastias, but it is possible that they do not have the same biological significance if we take into account the low frequency of breast male cancer associated to gynecomastia and the imunoistochemical profile.

Introdução

A ginecomastia é condição clínica frequente, na maior parte das vezes fisiológica, como a que ocorre no período neonatal, na puberdade ou no idoso, mas que pode refletir em doença grave de base¹. Entre as causas não idiopáticas estão as drogas, a cirrose, a desnutrição, o hipogonadismo primário ou secundário, os tumores testiculares, o hipertireoidismo, a doença renal, o câncer de próstata e a síndrome da imunodeficiência adquirida^{2,3}. Supõe-se que o aumento relativo dos estrogênios possa ser a causa comum a diferentes etiologias relacionadas à ginecomastia⁴. A entidade é caracterizada por proliferação benigna do componente glandular do tecido mamário com consequente aumento do volume. Neste estudo retrospectivo, a proposta foi investigar as características de apresentação clinicopatológica das ginecomastias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com especial atenção a sinais de diferenciação lobular, lesões com células colunares, hiperplasia epitelial e atipias. Foram discutidas possíveis implicações clínicas dos achados morfológicos.

Certificação institucional

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Científico do Departamento de Patologia da HC-FMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesp) da Diretoria Clínica do HC-FMUSP. Por ser um estudo retrospectivo, não foi necessário o consentimento dos pacientes.

No entanto, qualquer forma de identificação desses pacientes foi abolida, incluindo exclusão dos números de registro hospitalar e do anatomopatológico, assim que completado o banco de dados.

Material e métodos

O estudo foi retrospectivo com levantamento de todos os prontuários disponíveis de pacientes do sexo masculino que foram cadastrados no sistema de informática do HC-FMUSP com o diagnóstico clínico de ginecomastia, no período de 1995 a 2003. Foram recuperados 60 prontuários de pacientes e estudados 81 espécimens cirúrgicos. Na análise dos prontuários, investigaram-se a idade do paciente, a lateralidade, o índice de massa corpórea (IMC), o tempo de duração da queixa, o uso de drogas, as doenças associadas e o tratamento realizado. Do laudo anatomopatológico, recuperou-se o peso das glândulas retiradas. Todos os preparados histológicos foram revisados e foram pesquisadas as seguintes características histológicas: sinais de desenvolvimento lobular, alterações microcísticas de ductos terminais e ductulos, presença e tipo de lesão de células colunares (alterações, hiperplasia ou atipia epitelial plana), hiperplasia ductal usual, hiperplasia ductal atípica, características do estroma (fibroso, edematoso, fibroso e edematoso e gorduroso), presença de hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma. Dois subgrupos da casuística foram submetidos a estudo imunoistoquímico adicional. O primeiro foi composto por pacientes com doença de aparecimento na adolescência, em que foi realizada a pesquisa imunoistoquímica de receptor

de estrogênio por meio do clone SP1 (Labvision, Fremont, CA, Estados Unidos) e investigada sua relação com tempo de doença, associação com obesidade, peso das mamas, quadro hiperplásico epitelial e desenvolvimento lobular. O segundo grupo de estudo foi dos espécimens com atipias epiteliais em que se pesquisou a expressão coordenada de citoqueratinas basais e lumbais nos ductos envolvidos. Foram utilizados anticorpos para citoqueratina 5/6 (clone D5/16B4, Zymed/Invitrogen Carlsbad, CA, Estados Unidos) e citoqueratina 8 (clone 35βH11, Dako, Carpinteria, CA, Estados Unidos).

Estatísticas descritivas foram utilizadas para apresentação dos resultados. As relações entre hiperplasia e as variáveis tempo de doença, idade do paciente e causa da ginecomastia foram verificadas pelos testes de qui-quadrado ou Fisher, com nível de significância de 0,05.

Resultados

A idade dos pacientes variou de 11 a 60 anos (mediana = 21,5 anos e média de $24,8 \pm 11,6$). A queixa esteve relacionada à adolescência em 36 (60%) casos e, em 14 destes casos havia outros fatores associados, como obesidade (11 casos), hipogonadismo (dois casos) e patologia de adrenal (um caso). Os casos não relacionados ao período da adolescência estiveram associados à obesidade (cinco casos), hipogonadismo (um caso), síndrome da imunodeficiência adquirida (um caso), hepatopatia (dois casos), medicamento e outras doenças crônicas (quatro casos), tumor testicular (dois casos), tumor da hipófise (um caso), uso de anabolizantes (três casos) e uso de drogas ilícitas (um caso). Em quatro casos não foi determinada a causa. A duração do quadro até a entrada no hospital variou de 3 a 240 meses (mediana = 36 meses). O IMC foi calculado em 43 pacientes e variou de 17 a 36, com mediana de 26 e média de $26,6 \pm 4,31$. O diagnóstico clínico foi de ginecomastia bilateral em 49 (81,7%) casos e unilateral nos demais. O tratamento foi cirúrgico, com retirada das glândulas, em 45 pacientes, lipoaspiração em nove casos e somente seguimento em seis pacientes. As principais características clínicas encontram-se na tabela 1. Foram examinados histologicamente 81 espécimens provenientes de 45 pacientes, 36 (80%) dos quais com doença bilateral (Tabela 2). Os espécimens correspondentes à ginecomastia bilateral mostraram aspectos histológicos similares em ambas as localizações quanto a presença de lesões com células colunares, hiperplasias e atipias em 25 (69,4%) pacientes. O peso das glândulas retiradas variou de 5 g a 470 g (mediana = 97,5 g). Em um dos casos o peso não foi avaliado pelo fato de o procedimento de retirada envolver lipoaspiração concomitante. O desenvolvimento lobular foi observado em 61 (76,2%) espécimens, em 14 deles proeminente, com lóbulos morfologicamente similares aos das glândulas femininas (Figura 1). Alterações microcísticas

ductulares e/ou ductais foram identificadas em 64 (79,0%) casos. Lesões com células colunares foram encontradas em 67 (82,7%) espécimens. Destas, 20 (24,7%) do tipo alterações de células colunares, 38 (46,9%) do tipo hiperplasia de células colunares e nove (11,1%) do tipo atipia epitelial plana. A hiperplasia epitelial foi identificada em 47 (58,0%) dos 81 espécimens analisados e 20 (24,7%) delas do tipo hiperplasia ductal usual e 38 (46,9%) do tipo hiperplasia de células colunares. A concomitância entre os tipos ductal e usual foi encontrada em 11 (13,6%) espécimens. Somente três pacientes apresentavam envolvimento bilateral pelos dois tipos de hiperplasia. Atipias epiteliais determinadas por critérios morfológicos foram identificadas em nove (11,1%) das 81 glândulas mamárias estudadas histologicamente, correspondentes a seis pacientes, todas em células colunares, caracterizando a atipia epitelial plana. Em dois espécimens, ambos do mesmo paciente, essa alteração esteve associada à área focal de neoplasia lobular. Além do envolvimento bilateral por neoplasia lobular em um paciente, mais três pacientes apresentaram envolvimento bilateral por atipia epitelial plana (seis espécimens). A hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma esteve presente em 61 (75,3%) casos. O estroma foi fibroso em nove casos, edematoso em um caso, fibroso com áreas edematosas em 57 casos e difusamente gorduroso em 13 casos. Todos os espécimens com estroma gorduroso eram de pacientes com obesidade associada. Os casos de estroma fibroso, quando comparados aos de estroma com componente edematoso, não foram diferentes quanto à associação com hiperplasia epitelial.

Não houve relação estatisticamente significativa entre a presença de hiperplasia epitelial e o tempo de duração do quadro clínico ($p = 0,44$) ou a idade do paciente ($p = 0,83$). Não houve diferença estatística entre a presença de hiperplasia e o fato de estar ou não relacionado ao período da adolescência ($p = 0,72$). A mediana do peso das mamas no grupo com hiperplasia foi de 175 g, enquanto no grupo sem hiperplasia essa mediana foi de 115 g.

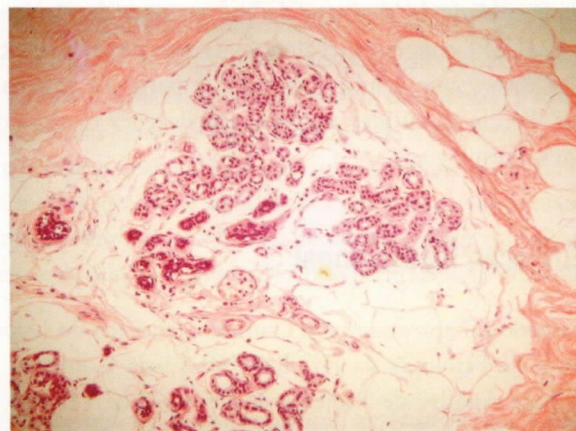


Figura 1. Desenvolvimento lobular em ginecomastia (hematoxilina-eosina).

Tabela 1. Características clínicas dos casos de ginecomastia.

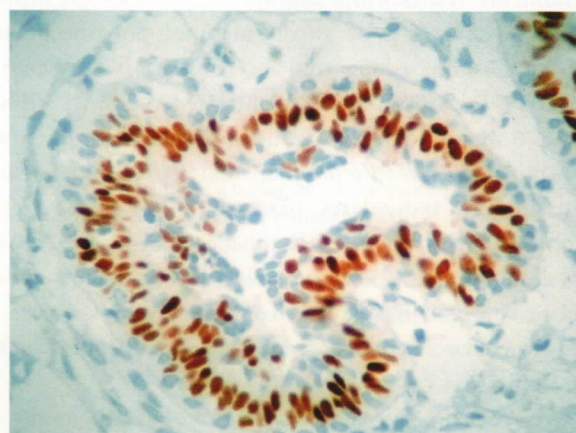
Grupos	N (%)	Média de idade	Bilateralidade (%)	Média do IMC	Tratamento cirúrgico (%)
Adolescência, idiopático	22 (36,7)	16,6	18 (81,8)	24,8	19 (86,4)
Adolescência e obesidade	11 (18,3)	20,3	11 (100)	29,1	8 (72,7)
Adolescência e outras causas	3 (5)	17	3 (100)	25,3	3 (100)
Obesidade fora da adolescência	5 (8,3)	29,7	5 (100)	31,7	3 (100)
Tumor de testículo	2 (3,3)	26	1 (50)	22	1 (50)
Tumor de hipófise	1 (1,7)	51	1 (100)	34	0 (0)
Hipogonadismo fora da adolescência	1 (1,7)	44	1 (100)	–	1 (100)
Drogas ilícitas	1 (1,7)	42	1 (100)	31	0 (0)
Hepatopatia	2 (3,3)	47	1 (50)	27	2 (100)
Anabolizantes	3 (5)	29	1 (33,3)	25	3 (100)
Medicamento e doença crônica	4 (6,7)	43,2	3 (75)	27,3	0 (0)
Aids	1 (1,7)	49	1 (100)	17	1 (100)
Idiopático	4 (6,7)	26,5	2 (50)		4 (100)
Total	60	24,8 ± 11,6	49	43	45

Tabela 2. Características histológicas nos espécimens de ginecomastia, segundo principais grupos de causas.

	Adolescência e/ou obesidade	Outras causas	Total de espécimens
Peso médio das mamas	168 g	87,5 g	146,5 g
Lóbulos	23 (69,7%)	10 (83,3%)	61 (75,3%)
LCC	26 (78,8%)	11 (91,7%)	67 (82,7%)
HDU	8 (24,2%)	5 (41,7%)	20 (24,7%)
AEP	7 (21,2%)	2 (16,7%)	9 (11,1%)
NL	2 (6,1%)	0 (0)	2 (2,5%)
PASH	24 (72,7%)	11 (91,7%)	61 (75,3%)
Total	33	12	81

LCC: lesões com células colunares; HDU: hiperplasia ductal usual; AEP: atipia epitelial plana; NL: neoplasia lobular; PASH: hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma.

Os casos relacionados ao período da adolescência expressaram receptores de estrogênio em mais de 90% das células epiteliais, independentemente de estas estarem distribuídas em camada única ou proliferadas. Nos casos de atipia epitelial plana, o padrão de expressão de receptores se mostrou mais difuso e intenso (Figura 2). Todos os casos com atipias morfológicas submetidos à pesquisa de citoqueratinas basais e lumbais apontaram perfil misto, com coexpressão de CK5 e CK8 (Figuras 3A e 3B). Em seis espécimens, todos correspondentes à alteração bilateral de três doentes, a proporção de citoqueratinas basais foi superior a 15%, enquanto os três casos de mamas com atipia unilateral mostraram menor fração de citoqueratinas basais (10%), mas ainda assim com padrão policlonal.

**Figura 2.** Receptor de estrogênio forte em células colunares (exame imunoistoquímico realizado com o anticorpo SP1).

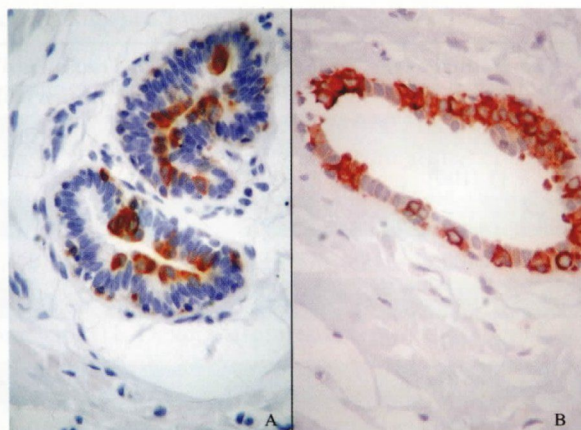


Figura 3. Citoqueratinas basal (A) e luminal (B) em epitélio colunar de ductos de ginecomastia (exame imunoistoquímico para CK5 e CK8, respectivamente).

Discussão

Ginecomastia é a alteração mais comum da mama masculina e caracterizada pelo aumento palpável de tecido glandular mamário. Günhan-Bilgen *et al.*⁵ avaliaram radiologicamente 236 pacientes do sexo masculino, dos quais 206 tinham ginecomastia; 14, carcinoma mamário; cinco, necrose gordurosa; três, lipomas; dois, abscesso subareolar; dois cistos epidérmicos; um, hematoma; um, mieloma; e dois, carcinomas metastáticos. A ginecomastia apresenta alguns picos de incidência relacionados a oscilações hormonais próprias da faixa etária, como no período neonatal, decorrente dos hormônios maternos, na adolescência e em pacientes idosos. O processo fisiopatológico da ginecomastia envolve desbalanço entre estrogênios e androgênios que pode ocorrer por meio de vários mecanismos distintos. No material do estudo em questão predominaram os casos com história relacionada ao período da adolescência. Neste período, acredita-se que o testículo e o tecido adiposo periférico possam produzir relativamente mais estrogênios, até que os níveis de testosterona atinjam níveis adultos resultando ginecomastia⁶. O quadro é geralmente transitório e regride em 6 meses ou menos². Acredita-se que menos de 5% dos meninos têm ginecomastia persistente, como os casos aqui apresentados. No presente estudo, todos os casos de aparecimento na adolescência tinham mais de 6 meses de história. Outras situações em que o testículo possa diretamente produzir mais estrogênios incluem alguns tumores testiculares, particularmente os tumores de Sertoli-Leydig, e hipogonadismo, identificado em três dos casos deste estudo. A conversão periférica de precursores androgênicos produzidos na adrenal em estrogênios ocorre em casos de neoplasias ou hiperplasias da adrenal, como identificado em um dos casos.

A conversão periférica de precursores androgênicos em estrogênios é feita pela enzima aromatase, cujo aumento da atividade está relacionada à idade e ao aumento da massa

corpórea. De fato a idade e a obesidade estão entre duas importantes causas de ginecomastia. A alteração vista em pacientes idosos é considerada fisiológica, justificando a inexistência de tais casos no presente material. Por outro lado, a obesidade esteve presente em 16 (26,7%) dos casos.

Vários medicamentos têm sido relacionados à ginecomastia, como metoclopramida, fenitoína, espironolactoma, cimetidina, terapia antiviral, como a utilizada na síndrome da imunodeficiência adquirida, antiandrogênicos usados no tratamento do câncer de próstata, e quimioterápicos, particularmente agentes alquilantes que podem causar hipogonadismo secundário. Alguns desses medicamentos agem interferindo na ligação entre globulinas que se ligam a androgênios e estrogênios, reduzindo a fração de testosterona livre, seja reduzindo a ligação com estrogênios e liberando as moléculas para se ligar aos androgênios, seja aumentando a concentração destas globulinas. Esse mecanismo é o mesmo que ocorre em hepatopatias. Estímulo direto nos receptores de estrogênio do tecido mamário também tem sido implicado à etiopatogênese das ginecomastias². Outras drogas, como anabolizantes e drogas ilícitas, podem se associar à ginecomastia. Em oito dos casos deste estudo, alguma dessas drogas estava relacionada na história.

A ginecomastia tem recebido pouca atenção em relação aos aspectos histológicos, em parte porque é alteração não relacionada ao câncer de mama e com implicações predominantemente estéticas e de interesse primário nas técnicas cirúrgicas de abordagem. Entretanto, ela pode ser modelo interessante para melhor compreender algumas alterações vistas na mama feminina e que se assemelham com as ginecomastias, como as alterações microcísticas com células colunares e a hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma. Esse quadro histológico já foi denominado hiperplasia ginecomastoide em mulheres^{7,8}. Entre as características histológicas analisadas, chamou atenção a frequência de desenvolvimento lobular entre as ginecomastias, sobretudo porque esta tem sido relatada como condição muito rara⁹. Foi encontrado em 76,2% dos casos algum grau de desenvolvimento lobular. Além disso, foi achado, também, um caso com neoplasia intraepitelial lobular, característica que não foi identificada em nenhum relato. Outro fato muito interessante é que alterações epiteliais hiperplásicas foram muito frequentes e não estiveram relacionadas ao tempo de história, indicando que hiperplasias não necessariamente refletem doença em fase aguda, nem representam alteração decorrente de longo tempo de estímulo hormonal no epitélio. Da mesma maneira, os quadros hiperplásicos não se relacionaram com idade do paciente ou com causas relacionadas ao período da adolescência, comparado com os demais motivos.

As alterações com células colunares têm sido investigadas quanto a possível risco de câncer em mulheres. Essas lesões compartilham mutações com a família de carcinomas mamários de baixo grau, sendo consideradas precursoras não obrigatórias¹⁰. É intrigante o fato de que as alterações colunares, consideradas lesões precursoras do câncer feminino, sejam tão comuns nas ginecomastias, entidade praticamente sem risco para neoplasia. Da mesma maneira, a coexpressão de receptor de estrogênio e do antígeno associado à proliferação celular Ki-67, relacionada a aumento do risco para câncer, embora tenha apresentação similar nas ginecomastias e nas lesões mamárias femininas, não mostra as oscilações esperadas com a idade do paciente, sugerindo que esse padrão tenha importância somente na glândula feminina¹¹. No presente estudo, a expressão de receptores hormonais nos casos relacionados à adolescência foi sempre alta. Foram observadas atipias em células colunares em seis dos 45 pacientes que tiveram as mamas estudadas no exame anatomopatológico, quatro dos quais relacionados à adolescência. Esse tipo de atipia na mama feminina caracteriza lesão precursora do câncer¹². Foi verificado esse tipo de lesão em fração considerável de casos (13,3%), claramente desproporcional em relação ao número de casos de carcinomas observados em ginecomastias.

A possibilidade de achados histológicos atípicos também foi referida por outros autores, no sentido de recomendar sempre o estudo histológico das ginecomastias, embora nem sempre correspondentes a lesões precursoras, como as hiperplasias atípicas¹³. Os critérios morfológicos para definição de lesão hiperplásica como precursora são muito subjetivos¹⁴. Com a melhor compreensão dos mecanismos de carcinogênese, a incorporação de informações moleculares tem propiciado melhor acurácia na definição destas lesões. Entre essas informações, destaque-se a coexpressão imunoistoquímica de citoqueratinas basais e luminais, critério de benignidade por refletir lesão proliferativa policlonal¹⁵⁻¹⁷. Esse novo enfoque motivou a investigação deste perfil nos casos de atipia epitelial plana. Todos esses casos foram policlonais quanto à expressão dessas citoqueratinas. Entretanto, foi observado que nos casos de atipia unilateral a expressão de citoqueratinas basais foi inferior aos casos em que as atipias foram bilaterais. Essa redução na fração de células epiteliais com expressão de citoqueratinas basais em epitélio atípico com envolvimento unilateral pode, eventualmente, caracterizar quadro de risco de progressão para o câncer. Por outro lado, o conjunto dos resultados deste estudo favorece que atipias em células

colunares, pelo menos no grupo de ginecomastia, tenham baixa probabilidade de progressão, a julgar pelo padrão imunoistoquímico, embora os casos com acometimento unilateral mereçam maior atenção.

Referências

1. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(2):338-40.
2. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007;357:1229-37.
3. Evans DL, Pantanowitz L, Dezube BJ, Aboulafia DM. Breast enlargement in 13 men who were seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002;35(9):1113-9.
4. Narula HS, Carlston HE. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):497-519.
5. Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustün EE, Memis A. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol.* 2002;43(3):246-55.
6. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res.* 1997;48(3):95-102.
7. Kang Y, Wile M, Schinella R. Gynecomastia-like changes of the female breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(4):506-9.
8. Rosen PP. *Rosen's breast pathology.* 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
9. Harigopal M, Murray MP, Rosen PP, Shin SJ. Prepubertal gynecomastia with lobular differentiation. *Breast J.* 2005;11(1):48-51.
10. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho S, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):734-46.
11. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, et al. Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions. *J Clin Pathol.* 2000;53(10):778-83.
12. Degnim AC, Visscher DW, Berman AK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2671-7.
13. Handschin AE, Bietry D, Hüsler R, et al. Surgical management of gynecomastia – A 10-year analysis. *World J Surg.* 2008;32(1):38-44.
14. Elston CW, Sloane JP, Amendoeira I, et al. Causes of inconsistency in diagnosing and classifying intraductal proliferations of the breast. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer.* 2000;36(14):1769-72.
15. Otterbach F, Bãnkfalvi, Bergner S, Decker S, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology.* 2000;37(3):232-40.
16. Boecker W, Buerger H, Schimitz K, et al. Ductal epithelial proliferations of the breast: a biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns. *J Pathol.* 2001;195(4):415-21.
17. Lerwill MF. Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1076-91.