Câncer de Mama no Homem: uma Revisão Narrativa

Breast Cancer in Man: a Narrative Review

DOI:10.34119/bjhrv4n6-024

Recebimento dos originais: 08/10/2021
Aceitação para publicação: 05/11/2021

Luiz Augusto Debona
Médico
Endereço: Campus Universitário 707/907, UniCEUB - Asa Norte, Brasília – DF
E-mail: luiz.augusto.debona@gmail.com

Flávio Lúcio Vasconcelos
Médico Mastologista
Professor da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Internato da Faculdade de Medicina do UniCEUB
Hospital das Forças Armadas de Brasília – HFA
Endereço: Estrada Contorno do Bosque, s/n, Cruzeiro Novo, Brasília – DF.
E-mail: fluciovasconcelos@yahoo.com.br

Felinto Cardoso Pereira
Médico
Endereço: Campus Universitário 707/907, UniCEUB - Asa Norte, Brasília – DF
E-mail: felinto.cardoso@hotmail.com

Harry Francisco Monteiro de Lima
Médico
Endereço: Campus Universitário 707/907, UniCEUB - Asa Norte, Brasília – DF
E-mail: monteiroharry@gmail.com

Letícia Rocha Santos Maciel
Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Regional de Sobradinho - HRS
Endereço: Q 12 - Sobradinho, Brasília – DF
E-mail: lele.macielrs@gmail.com

David da Silva Nunes
Acadêmico de Medicina da Universidade de Brasília – UnB
Endereço: Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília – DF
E-mail: david.snunes@outlook.com

RESUMO
O câncer de mama masculino é uma patologia rara e com poucas publicações disponíveis. Apresenta suas próprias particularidades, porém algumas características são comuns ao câncer de mama feminino. Assim, muito do que se sabe atualmente sobre diagnóstico e tratamento é extrapolado a partir do conhecimento sobre o acometimento no sexo feminino. O quadro clínico típico é marcado pelo surgimento de uma nodulação indolor, em geral em região retro areolar. A investigação da nodulação ocorre através da mamografia e da ultrassonografia mamária. O tratamento baseia-se na intervenção

cirúrgica através da mastectomia e na hormonioterapia adjuvante. Esta revisão traz um resumo das principais evidências científicas acerca dos temas de: epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prognóstico do câncer de mama masculino.

Palavras- chave: câncer masculino, câncer de mama, neoplasia da mama, câncer de mama no homem, câncer no homem, homem, nódulo, localmente avançado, carcinoma ductal invasivo, luminal B, hormonioterapia, tamoxifeno, hormonioterapia neoadjuvante.

ABSTRACT
Breast cancer is a rare disease in men, with less evidence available. Despite having characteristics in common with breast cancer in women, it has its own peculiarities. Thus, much of what is currently known about diagnosis and treatment is extrapolated from knowledge about the involvement in women. The typical clinical picture is marked by the appearance of painless nodulation, usually in the retro areolar site. The nodulation investigation occurs through mammography and breast ultrasound. Treatment in most cases is based on surgical approach through mastectomy and adjuvant hormone therapy. This review provides a summary of the main scientific evidence about epidemiology, risk factors, clinical picture, diagnosis, treatment and prognosis of male breast cancer.

Keywords: male cancer, breast cancer, cancer in men, man, nodulation, locally advanced, ductal invasive carcinoma, luminal B, hormone therapy, tamoxifen, neoadjuvant hormone therapy.

1 OBJETIVO

Revisar a epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferenciais, tratamentos disponíveis e prognóstico do câncer de mama masculino.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de revisão narrativa da literatura, utilizando as seguintes palavras chave: “câncer de mama masculino”, “câncer mamário masculino”, “neoplasia da mama masculina”, “diagnóstico câncer mamário masculino”, “tratamento câncer masculino”, “tamoxifeno e câncer de mama masculino”, “câncer de mama localmente avançado”, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual da saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Portal de Periódicos da CAPES e National Center for Biotechnology Information (NCBI). Foram selecionados artigos publicados entre 1990 e 2020 nas línguas portuguesa e inglesa que abrangiam a temática: epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferencias, tratamentos utilizados e prognóstico do câncer de mama masculino.

3 INTRODUÇÃO

O câncer de mama masculino é uma patologia rara com poucas publicações (WHITE, 2011; SIEGEL, 2019) e, apesar de apresentar semelhanças com o câncer de mama feminino, possui suas próprias particularidades. É com frequência diagnosticado em estágios mais avançados (estágios III e IV), em divergência do que é visto no câncer mamário do sexo feminino. Esse diagnóstico tardio ocorre provavelmente, pelo menor conhecimento da patologia em homens e ausência de sistemáticas e protocolos de rastreio para esta população. Justamente por apresentar uma menor incidência, as rotinas de tratamento são oriundas de estudos realizados em pacientes do sexo feminino, que são ampliadas para o sexo masculino (GIORDANO, 2018; ANDERSON, 2004).

4 EPIDEMIOLOGIA E FATORES RISCO

O câncer de mama masculino é uma patologia rara, e responde por cerca de 1% de todos os diagnósticos de neoplasia mamária feitos no mundo (WHITE, 2011; SIEGEL, 2019). Embora alguns locais como na África Central, a incidência local chegue a 6%, este aumento significativo é atribuído a doenças hepáticas e infecciosas endêmicas (SASCO, 1993).

As estimativas para o ano de 2020 da American Cancer Society (ACS), para os Estados Unidos da América (EUA) é de uma incidência de 276.480 casos para o câncer de mama feminino (CMF) e 2.620 casos de câncer de mama em homens (CMH). Atingindo para este ano de 2020, uma mortalidade de 42.170 na população feminina e 520 mortes na população masculina (ACS, 2020). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer, no seu documento "Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil", não há referência quanto ao câncer de mama na população masculina (ESTIMATIVA, 2019).

O câncer de mama em homens compartilha alguns fatores de risco com o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (ANDERSON, 2005), sendo estes descritos no Quadro 1. Entretanto, em algumas situações os fatores de risco não são identificados (FENTIMAN, 2006; RUDDY, 2013).

Quadro 1 – Fatores de Risco para o Câncer de Mama em Homens

Idade
História familiar
BRCA2 e BRCA1
Síndrome de Klinefelter
Uso de estrogênio
Obesidade
Orquite/epididimite
Exposição Ambiental
Radiação

*(Adaptado de Ruddy, 2013)

A idade, na maioria das vezes, é o único fator de risco encontrado. Em geral, a idade média do diagnóstico ocorre por volta dos 71 anos, ou seja, 10 anos depois da idade média do diagnóstico no sexo feminino. O excesso de estrogênios e o mau funcionamento testicular são outras causas bem estabelecidas (GIORDANO, 2002; ANDERSON, 2004).

O histórico familiar positivo em parente de primeiro grau é responsável por um aumento do risco para desenvolver a neoplasia em homens, cerca de 2,5 vezes. Por volta de 15-20% dos casos de câncer de mama em homens (CMH) apresentam algum familiar de primeiro grau com câncer de mama (FRIEDMAN, 1997; EWERTZ, 2001; BASHAM, 2002).

O componente genético visto em mulheres, também é observado em homens. As mutações do BRCA1 e BRCA2 estão relacionadas ao desenvolvimento da patologia, sendo o BRCA2 o principal responsável. Ele está relacionado a um aumento de risco em 6% para o desenvolvimento de CMH, em relação à população masculina sem a mutação (FRIEDMAN, 1997; LIEDE, 2004; TAI, 2007). Entre os CMH, cerca de 14% apresentam uma mutação no BRCA2, enquanto as mutações no BRCA1 são mais raras e estão mais relacionadas a determinadas etnias, como a judaica Ashkenazi (STRUEWING, 1999).

Outros genes não BRCA podem estar relacionados com o aumento do risco relativo de CMH, como mutações no gene supressor de tumor (PTEN), na proteína p53, nos genes de reparo de ácido desoxirribonucléico (DNA), no gene PALB2, na síndrome de Lynch e síndrome de Cowdden (FACKENTHAL, 2001; SILVESTRI, 2010; DING, 2011).

A Síndrome de Klinefelter, uma cromossomopatia, caracterizada geneticamente pela presença de um cromossomo X extra, apresenta um genótipo de 47, XXY, que irá cursar clinicamente com testículos pequenos, ginecomastia e aumento das gonadotrofinas, em especial o folículo estimulante (FSH), consequentemente elevando os níveis séricos de estrogênio e baixos níveis de testosterona (HARNDEN, 1971). Assim,

uma maior proporção de estrogênio em relação aos níveis de testosterona nesses pacientes, irá proporcionar um risco de 20 a 50 vezes maior em desenvolver câncer de mama quando comparados às mulheres (HARNDEN, 1971; PRICE, 1985). Apesar dos poucos estudos realizados devido a raridade das duas patologias (CMH e Síndrome de Klinefelter), foi observado um aumento de 19-58 vezes na mortalidade dessa população, quando comparada ao restante da população masculina com câncer de mama (BRINTON, 2011).

A exposição ambiental a alguns fatores como ambientes com temperaturas constantemente elevadas, como os encontrados em fábricas siderúrgicas, estariam relacionados a um aumento do risco de CMH (BASHAM, 2002). Outras associações foram encontradas em trabalhadores de áreas envolvidas com a confecção de sabão, perfumes, combustíveis e fumaças derivadas da queima de hidrocarbonetos, o que provavelmente estaria relacionado aos hidrocarbonetos aromáticos, sabidamente carcinogênicos envolvidos no processamento industrial desses elementos (HANSEN, 2000).

A radiação é um fator de risco bem descrito na literatura, aumentando o risco de câncer tanto em homens quanto em mulheres (LENFANT-PEJOVIC, 1990). Seguimentos feitos com sobreviventes expostos à bomba atômica no Japão, apontam que o risco de CMH apresentou um aumento em até oito vezes nesses pacientes (RON, 2005).

Fatores endócrinos que afetam o equilíbrio do estrogênio e testosterona, ou o uso exógeno de estrogênios (pacientes com câncer de próstata e transexuais) interferem no risco de desenvolvimento de CMH (SYMMERS,1968). Condições testiculares como orquite, orquidectomia, criptorquidia, lesão testicular aumentam o risco de CMH em até 12 vezes (THOMAS, 1992).

A obesidade em homens cursa com hiperestrogenismo devido a maior quantidade de enzimas aromatase, que são responsáveis pela produção de estrogênio. A enzima aromatase é encontrada em diversos tecidos, como nas células testiculares de Leyding, tecido adiposo, pele e fígado (COHEN, 1999). Assim, pacientes obesos apresentam uma maior quantidade de enzimas aromatase disponíveis, e consequentemente, maior produção de estrogênios, o que resulta em elevação de seus níveis séricos e desequilíbrio na relação testosterona/estrogênio. O aumento do estrogênio inibe a secreção de gonadotrofinas hipofisárias através de um feedback negativo, diminuindo a produção endógena de testosterona pelas células de Leyding (ROTH, 2008; WANG, 2011). A testosterona atuaria como um hormônio antiproliferativo, que estimularia a apoptose

celular e inibiria a atividade dos receptores estrogênicos nas células. Estes receptores, associados ao excesso de estrogênios estariam relacionados ao surgimento de neoplasias mamárias pelo estímulo à hiperproliferação e inibição da apoptose celular (HICKEY, 2012).

Doenças hepáticas como cirrose, também são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de CMH, devido ao hiperestrogenismo (HSING, 1998).

5 QUADRO CLÍNICO

Da mesma forma que no câncer de mama feminino, no CMH a queixa inicial ocorre na maioria das vezes devido a detecção de uma nodulação indolor, firme, em região subareolar, que pode estar associado a outras características como retração mamilar, secreção mamilar, ulceração, dor e adenopatia axilar palpável em casos mais avançados (RIBEIRO, 1996; VAN GEEL, 1985). O envolvimento do mamilo pode ocorrer em até 50% dos casos (MEDRAS, 2006).

Conforme pôde ser evidenciado em um relato de caso recente, feito por Debona, et al (2020), no qual um paciente com 81 anos de idade, apresentou-se com sintomatologia de lesão ulcerativa em região subareolar há 2 anos, associada à nodulação e retração cutânea, com linfonodos aumentados em cadeia axilar. Este caso demonstra um exemplo de estágio clínico mais avançado, característico da epidemiologia desta neoplasia em homens, associado aos sinais e sintomas característicos do câncer de mama em homens (DEBONA, 2020).

6 DIAGNÓSTICO

Caso seja identificada a possibilidade de câncer, exames de imagem devem ser realizados. O Colégio Americano de Radiologia (American College of Radiology) recomenda que a ultrassonografia (USG) seja o exame inicial para homens com menos de 25 anos e com nodulação palpável de significado indeterminado ao exame clínico, tendo em vista a baixa incidência de CMH nessa faixa etária. Caso a USG apresente significado suspeito ou indeterminado, a mamografia (MMG) ou a tomossíntese mamária digital (TMD) pode ser útil para diferenciação entre condições benignas ou malignas (HANAVADI, 2006; HINES, 2007; NIELL, 2018).

Para os pacientes com 25 anos ou mais, com nodulação palpável de significado indeterminado, a MMG ou a TMD estão recomendadas como exame inicial, pela maior probabilidade de CMH nessa faixa etária. A MMG tem elevada sensibilidade e

especificidade na detecção de câncer de mama e na diferenciação entre uma doença benigna e maligna. Caso a MMG apresente resultado indeterminado ou suspeito, o USG deverá ser realizado, pois pode caracterizar melhor a lesão e orientar uma possível biópsia (CARRASCO, 2010; NIELL, 2018).

Em caso de um exame físico suspeito de malignidade (massa palpável com características neoplásicas, linfonodomegalia axilar, descarga ou retração mamilar), independentemente da idade, o paciente deverá ser submetido a MMG ou TMD pela alta sensibilidade e especificidade desses exames para detecção de lesões malignas. Posteriormente o paciente pode ser submetido a uma USG mamária para auxiliar nas condutas terapêuticas e facilitar posteriormente a biópsia (CARRASCO, 2010; NIELL, 2018).

Nos exames de mamografia, as neoplasias masculinas costumam apresentar-se como massas hiperdensas e retroareolares, as bordas são irregulares e com a presença de espiculas (GÜNHAN-BILGEN, 2002; YEN, 2015). No homem predomina a região retroareolar como sítio de maior incidência, enquanto em mulheres predomina o quadrante superior externo (DOYLE, 2011). A mamografia possui uma sensibilidade de 92% e especificidade de 90% (EVANS, 2001).

Os achados de imagem que sejam sugestivos de neoplasia devem ser encaminhados para a biópsia e avaliação histopatológica para a confirmação diagnóstica. A biopsia por Agulha Grossa (Core Biopsy) oferece uma melhor precisão na obtenção de tecidos para análise histopatológica (PISANO, 2001).

Não existe uma rotina de rastreamento para o CMH, e nem uma conscientização populacional para a existência dessa neoplasia nessa população. Dessa forma, esses fatores contribuem para diagnósticos tardios na população masculina, em média 5 a 10 anos mais tarde, quando comparados com a população feminina. E consequentemente, estadiamentos mais avançados são feitos no momento do diagnóstico. As estatísticas mostram que por volta de 40% dos pacientes ao serem diagnosticados estão contidos no grupo de estágio clínico III e IV (Quadro 2) (FENTIMAN, 2006; GREIF, 2012).

Quadro 2 – Percentual de homens acometidos por câncer de mama em relação ao estágio clínico ao diagnóstico.

Estágio Clínico	Porcentagem (%)
I	37
II	21
III	33
IV	9

*(Adaptado de Fentiman, 2006) ** Os dados são referentes à estudos feitos na Holanda, Reino Unido, Grécia e Dinamarca.

O estadiamento da neoplasia deve ser feito através do exame físico, hemograma completo, provas de função hepáticas (TGO, TGP, bilirrubinas, albumina), fosfatase alcalina, ureia, creatinina, mamografia bilateral, USG mamária, determinação dos receptores hormonais, e Ki-67. Pacientes estágio clínico inicial (I e II) e sem sinais de doença metastática não se beneficiam de exames de imagem como radiografia de tórax, USG de abdome e cintilografia óssea (VIEIRA, 2017).

Dados de um estudo italiano realizado por Puglisi (2005) com 516 pacientes do sexo feminino evidenciou que, a USG de abdome e a radiografia de tórax não encontraram nenhuma metástase em pacientes do estágio I e II. Enquanto em pacientes do estágio III, a USG de abdome superior (hepática) encontrou metástase em 5,6% e a radiografia de tórax identificou em 7,2% dos casos metástases pulmonares. A cintilografia óssea identificou metástases em 5,1%, 5,6% e 14%, respectivamente dos estágios I, II, III. Posteriormente, um estudo chinês retrospectivo, realizado por Chen (2014), com 3411 mulheres com câncer de mama tratadas entre 2000-2010, encontrou uma incidência de metástase ainda menor que o estudo italiano. Nesse estudo chinês, as metástases pulmonares foram as únicas encontradas no estágio I, com valores de 0,1%. No estágio II a metástase óssea correspondeu a 0,6%, e a hepática e pulmonar cada uma por 0,1%. O estágio III apresentou 2,7% de metástases ósseas, 1,1% hepáticas, e 0,7% pulmonares.

Portanto, é proposto que os exames adicionais como tomografias ou ressonâncias (de acordo com o sintoma ou alteração laboratorial) sejam realizados nos estágios I e II apenas em casos de sinais e sintomas sugestivos de metástases, como alterações no exame clínico abdominal e pélvico, funções hepáticas, fosfatase alcalina ou queixas pulmonares. Pacientes em estágio III, está indicado a realização de tomografia (TC) de tórax, TC de abdome superior e cintilografia óssea. Sendo a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) indicado quando há suspeita metástase ou outros exames foram inconclusivos ou duvidosos (MACDONALD, 2005).

7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A ginecomastia é o principal diagnóstico diferencial do CMH, apresentando-se com um aumento mamário bilateral e simétrico, as bordas são mal definidas, excêntrico ao mamilo, comumente associado a dor. Diferentemente da neoplasia mamária não há sinais de fixação na parede torácica e não existem alterações cutâneas ou linfadenopatia (HANAVADI, 2006; HINES, 2007; CARRASCO, 2010; LATTIN, 2013). Esta doença benigna tende a aparecer durante a puberdade e com o envelhecimento, mas pode surgir em decorrência do uso de fármacos, drogas recreativas, alterações endócrinas e diante de doença hepática crônica (THIRUCHELVAM, 2016).

Infecções do tecido mamário, ou da parede torácica, em geral de apresentam-se com sinais flogísticos locais (dor, edema, eritema, calor), em geral associados a sintomas sistêmicos como febre, mal-estar e hiporexia (LATTIN, 2013).

Os lipomas são massas arredondadas, formadas por gordura, em geral são circunscritas, indolores, não aderidas e raramente causam sintomas (LATTIN, 2013).

Neoplasias originárias de outros sítios primários, são raras, mas podem se apresentar como uma nodulação mamária. São eventos mais frequentes na população feminina, sendo explicado pela maior quantidade de moléculas de adesão celular, hormonal e endotelial, além da maior vascularização feminina (BURGA, 2006). Os tumores que mais frequentemente enviam metástases para a mama no homem são: o melanoma, linfoma e os tumores da próstata e cólon (MACDONALD, 2005). A biopsia pode ser usada para descartar uma lesão primária ou metastática (LATTIN, 2013).

8 HISTOPATOLOGIA

Os subtipos histológicos vistos no CMF, também são observados no CMH, embora com porcentagens diferentes. Os tipos histológicos mais comuns em homens são os carcinomas ductais invasores (CDI), cerca de 80% a 90%, enquanto os carcinomas lobulares são raros em homens, respondendo por 1% dos casos (GIORDANO, 2004; CARDOSO, 2018); em mulheres, o carcinoma lobular responde por 15% dos casos. Essa porcentagem menor de carcinomas lobulares em homens, é explicado pela mama masculina apresentar um menor desenvolvimento de lóbulos, que por sua vez, depende de estimulação estrogênica (MICHAELS, 1994). Os carcinomas ductais in-situ (CDIS) correspondem a cerca de 10% em homens, contra 20% em mulheres (Quadro 3) (GOSS, 1999; GIORDANO, 2004; ANDERSON, 2005; FENTIMAN, 2006). Outros tipos

histológicos como os tumores papilares, mucinosos, medulares e Doença de Paget também são descritos (GIORDANO, 2004; ANDERSON, 2005).

Quadro 3 – Percentual de câncer de mama masculino por tipo histológico

Histologia	Porcentagem (%)
Carcinoma Invasivo Ductal	80-90
Carcinoma Ductal in-situ (CDIS)	10
Carcinoma Papilar Invasor	2
Carcinoma Medular	2
Carcinoma Lobular	1
Carcinoma Mucinoso	1
Doença de Paget	1

*(Adaptado de Fentiman, 2006)

A maioria dos pacientes com CMH apresenta receptores hormonais positivos (RH), sendo assim mais sensíveis ao tratamento anti-hormonal (GIORDANO, 2002). Há uma expressão positiva do receptor de estrogênio e progesterona, com taxas de 90% e 81% respectivamente, contra 70% de receptores positivos para estrogênios ou progesterona em mulheres (GIORDANO, 2004). A expressão do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) por sua vez, é menor em homens, ao comparar-se com mulheres (WANG, 2002), embora seus efeitos no prognóstico ainda sejam incertos (BLOOM, 2001).

Em um estudo recente realizado por Cardoso (2018), este avaliou retrospectivamente as características imuno-histológicas de 1483 pacientes entre 1990 e 2010 em 93 centros e 9 países. Os subtipos histológicos encontrados pelo estudo foram os seguintes: 41,9% dos pacientes possuía o tipo luminal A, 48,6% luminal B e HER-2 negativo, 8,7% luminal B enriquecido (luminal HER-2) e 0,3% eram triplo negativos (Quadro 4).

Quadro 4 – Subtipos celulares imunohistoquímicos dos tumores de mama em homens

Subtipo molecular	Porcentagem encontrada	Padrão de Imunomarcação
Luminal A	41,9 %	RE+ e/ou RP+, HER-2 -, Ki-67 < 14%
Luminal B	48,6 %	RE+ e/ou RP+, HER-2 -, Ki-67 ≥14%
Luminal B enriquecido (Luminal HER-2)	8,7 %	RE+ e/ou RP+, HER-2 +
Triplo Negativo	0,3 %	RE-, RP-, HER-2 -

OBS: RE: Receptor hormonal de estrogênio; RP: receptor hormonal de progesterona; HER-2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico (Adaptado de Cardoso, 2018).

9 PROGNÓSTICO

O indicador de prognóstico mais importante é o estágio clínico do diagnóstico e o acometimento linfonodal. A taxa de sobrevida global em pacientes com diagnóstico de CMH em 5 anos é estimada entre 40-65% (RIBEIRO, 1996; GOSS, 1999). Entretanto, quando é avaliada a sobrevida de acordo com as faixas dos estágios clínicos a sobrevida em 5 anos para o estágio 1 é de 75-100%, para o estágio 2 caí para 50-80%, e para o estágio 3 com 30-60% (RIBEIRO, 1996). Em caso de doença metastática, a sobrevida média gira em torno de 26,5 meses (BAGLEY, 1987).

O prognóstico do CMH é equivalente ao prognóstico do CMF quando os dois sexos são comparados com pacientes do mesmo estágio clínico e idade (WILLSHER, 1997). O status linfonodal também pode ser usado para comparação, apresentando um prognóstico semelhante quando são comparados ambos os sexos, como evidenciado no estudo realizado por Guinee, et al (1993).

Os pacientes masculinos tendem a apresentar resultados piores devido ao diagnóstico tardio da neoplasia e em estágios mais avançados. Além disso, soma-se à idade avançada, um maior número de comorbidades nestes pacientes, o que pode afetar negativamente sua sobrevida (RIBEIRO, 1996; FENTIMAN, 2006).

Da mesma forma que as mulheres acometidas por câncer de mama, os homens também possuem um maior risco de apresentarem uma segunda neoplasia quando comparados com a população masculina sem a neoplasia, girando em torno de 8 a 12%. E apresentam um risco aumentado em 2% de um novo tipo de câncer de mama (DONG, 2001; AUVINEN, 2002; YONEY, 2009). Os sítios secundários de neoplasias mais bem descritos são: melanoma, câncer de intestino delgado, reto, pâncreas, próstata e sistema linfático e hematopoiético, não foi possível até o momento estabelecer se as neoplasias citadas estariam envolvidas com alguma mutação, como as do BRCA2 ou se é devido a uma hiper vigilância sobre estes pacientes (SASCO, 1993; AUVINEN, 2002; HEMMINKI,2005).

10 TRATAMENTO

O CMH possui algumas diferenças em relação ao CMF devido a peculiaridades encontradas nos perfis histopatológicos. Entretanto, as abordagens diagnósticas e terapêuticas são baseadas em resultados obtidos na população feminina, que por sua vez são extrapolados para a população masculina. Isso porque, a maioria dos estudos sobre

CMH é baseado em séries retrospectivas e relatos de casos e não em ensaios clínicos randomizados (GIORDANO, 2004; CONTRACTOR, 2008; ANDERSON, 2010).

O CMF em estágio inicial, sem metástase, sofrerá abordagem cirúrgica. Entretanto, a maioria dos pacientes necessitará de alguma terapia sistêmica. Esta pode ser realizada antes da cirurgia, como terapia neoadjuvante ou após, quando é denominada de terapia adjuvante (HARBECK, 2019).

Em estágios iniciais do câncer de mama (CM), independente do subtipo molecular, o tratamento locorregional cirúrgico deve ser realizado para retirada da neoplasia e avaliação do linfonodo sentinela. A radioterapia adjuvante e, ou, as terapias sistêmicas (endócrina, quimioterapia) são administradas a depender do padrão de expressão molecular do tumor. A utilização de terapias sistêmicas como neoadjuvantes para redução do tamanho da neoplasia pode ser usada, mas deve ser indicado o mesmo tipo de terapia adjuvante no pós-cirúrgico (HARBECK, 2019).

11 CIRURGIA

O tratamento padrão é a mastectomia radical modificada com dissecção linfonodal axilar ou biópsia de linfonodo sentinela (BLS). No passado, a mastectomia radical era utilizada, mas estudos retrospectivos demonstraram resultados semelhantes em termos de recidiva e sobrevida, sugerindo a equivalência dessas duas opções cirúrgicas (GOUGH, 1993; CUTULI, 1995). Além disso, estudos em pacientes do sexo feminino evidenciaram melhores resultados em pacientes submetidas a mastectomia radical modificada (GOUGH, 1993).

Mesmo em pacientes com estágios iniciais de CMH, a cirurgia de conservação da mama (lupectomia) não é comum. Isso ocorre devido ao menor tamanho da mama masculina e localização retroareolar do tumor (CUTULI, 1997).

A avaliação dos linfonodos axilares é essencial. Pacientes que passaram por uma avaliação nodal, obtiveram resultados melhores em relação a recidiva e sobrevida (CUTULI, 1995; YILDIRIM, 1998). Na série de Cutuli (1995), foram avaliados 397 pacientes com CMH não metastático, tratados em 14 centros regionais da França. Neste estudo, evidenciou-se que 13% dos homens sem avaliação nodal recidivaram a neoplasia local, enquanto a porcentagem de recidiva nos pacientes submetidos a avaliação linfonodal foi de apenas 1,2%.

Um outro estudo, realizado por Boughey (2006), que analisou comparativamente 30 homens e 2784 mulheres com câncer de mama, submetidos a BLS, teve como objetivo

avaliar se a BLS era viável no sexo masculino ao comparar-se com o sexo feminino. O estudo encontrou uma incidência de 37% de linfonodos positivos na BLS para homens e 22,3% para mulheres, sendo os valores de verdadeiros positivos para os linfonodos acometidos em 100% dos casos, e os valores de falsos negativos em 0%. O estudo também enfatiza o fato dos homens se apresentarem com idade mais avançada ao diagnóstico e com tumores maiores, quando comparados com o sexo feminino.

Portanto, a pesquisa do linfonodo sentinela deve ser realizada em todos os casos. E em caso de linfonodos positivos ao exame clínico, deverá ser realizado o esvaziamento da cadeia linfática axilar (BORGEN, 1992; LYMAN, 2005).

A técnica de BLS se inicia com a injeção de um ou dois marcadores na pele, ou parênquima da mama, nas adjacências peritumorais, ou sob o plexo areolar. Os marcadores a serem utilizados podem ser o corante azul (azul de metileno ou o azul de isossulfão), ou o coloide radioativo marcado com tecnécio (KRAG, 2007). Após a injeção do corante azul na região peritumoral ou no plexo subareolar, a mama deve ser massageada por cinco minutos para facilitar a dilatação dos vasos linfáticos da mama (SCHWARTZ, 2002). O cirurgião pesquisa então os canais linfáticos corados, e quando identificados são dissecados levando até aos linfonodos marcados pelo azul. E todos os linfonodos encontrados no final de um canal linfático são removidos e designados como linfonodos sentinela (JAMES, 2016). Enquanto na técnica com colóide radioativo, os passos iniciais de injeção do contraste e massagem são os mesmos, e então são seguidos pela pesquisa de um sinal de onda gama para identificação do linfonodo sentinela. O linfonodo que emitir a maior quantidade de radioatividade deverá ser retirado, sendo ele identificado como linfonodo sentinela. Além disso, todos os linfonodos adjacentes que demonstrarem uma contagem radioativa maior que 10% do linfonodo inicialmente retirado, também deveram ser retirados (MARTIN, 200).

Pelo estudo de Chagpar (2004), realizado com 3961 pacientes do sexo feminino, em que foi utilizado colóide radioativo ou corante azul patente, no qual comparou-se as técnicas de injeção do marcador em região subareolar e periareolar *versus* a técnica de injeção do marcador em região peritumoral. As técnicas de injeção do colóide radioativo subareolar e periareaolar foram associadas a uma identificação de linfonodos sentinelas positivos em 99,3% e 95,6%, respectivamente, e as taxas de falsos negativos de 8,3% e 8,9%, respectivamente. A outra comparação realizada pelo estudo foi a injeção peritumoral de coloide radioativo versus o azul patente com taxas de identificação do

linfonodo sentinela positivo em 91,1% e 88,5%, respectivamente, e falsos negativos também de 8,3 e 8,9%.

12 RADIOTERAPIA (RT)

Em estudos realizados em mulheres demonstram que a radioterapia (RT) está associada a melhores resultados de sobrevida e menores índices de recidiva local da neoplasia (MCGALE, 2014). As indicações de RT, extrapoladas do CMF para o CMH são: cirurgias conservadoras da mama, neoplasia maior que 4 cm, presença de 4 ou mais linfonodos acometidos, além de idade inferior a 35 anos, invasão perineural, tumores triplo negativos, HER-2 positivos, êmbolos linfáticos ou vasculares e grau histológico G3 (VIEIRA, 2020).

13 TERAPIA HORMONAL

A grande maioria dos pacientes do sexo masculino apresenta receptores hormonais (RH) positivos. Dessa forma a terapia hormonal se torna a base do tratamento sistêmico no tratamento do CMH. O paciente com subtipo histológico luminal (receptores hormonais positivos) é candidato a terapia endócrina adjuvante por pelo menos 5 anos após a abordagem cirúrgica. O paciente RH positivo, que inicia a terapia com tamoxifeno por 5 anos, pode posteriormente estender a realização desta terapia por mais 5 anos (HARBECK, 2019; GRADISHAR, 2020).

Os inibidores da aromatase (IA) podem ser usados na presença de alguma contraindicação ao uso do tamoxifeno, como trombose venosa, ou estados de hipercoagulabilidade, mas não possuem um papel claro no tratamento de câncer de mama em homens. As taxas de sobrevida dos pacientes tratados com IA são inferiores quando comparadas aos pacientes que fizeram uso do tamoxifeno. No entanto, o tratamento realizado apenas com IA não é considerado uma terapia adjuvante padrão, isso decorre da produção testicular de estrogênio não ser inibida pelos IA. Assim, associa-se um IA com um análogo de GnRH, que impede a liberação de gonadotrofinas pela hipófise (GIORDANO, 2005; HARLAN, 2010; REINISCH, 2018).

14 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia adjuvante no CMH deve seguir as mesmas indicações do CMF, ou seja, tem indicação para QT os pacientes que: possuem tumores maiores que 1 cm, possuem receptores hormonais negativos, linfonodos axilares positivos, ou presença de HER-2 positivo (FENTIMAN, 2006).

Alguns estudos em CMF utilizaram inibidores da CDK 4/6 (bloqueadores de ciclo celular) e mostraram o seu benefício na combinação da terapia endócrina em pacientes com metástases e RH positivos e com HER-2 negativo (FINN, 2016; HORTOBAGYI, 2016; GOETZ, 2017).

No câncer de mama HER-2 positivo a quimioterapia neoadjuvante junto com a terapia anti-HER-2 é o tratamento padrão em CMF. Sendo a abordagem mais usada por apresentar uma melhor resposta terapêutica, melhorando o prognóstico dessas pacientes (CORTAZAR, 2014). O bloqueio duplo com a terapia anti-HER-2 (Trastuzumabe e Perturzumabe) e quimioterapia melhora as taxas de resposta ao tratamento (GIANNI, 2016).

Em pacientes em estádio T3, T4 (inclusive o carcinoma inflamatório), está indicado o uso de QT neoadjuvante e posteriormente deve ser realizada a cirurgia naqueles em que a ressecção do tumor é possível. O tamoxifeno poderá ser usado posteriormente a QT como terapia adjuvante em casos de RH positivos (JAIYESIMI, 1992).

15 TRATAMENTO DA DOENÇA METÁSTÁTICA

As metástases são encontradas em 5 a 15% dos casos de CMH, sendo as localizações mais frequentes em pulmão, fígado, ossos e pele (DI LAURO, 2015). O tamoxifeno é hoje a droga de primeira escolha para metástases de tumores com RH positivos (YILDIRIM, 1998). Enquanto a QT pode ser usada em pacientes com RH negativos ou com uma doença metastática que progrida muito rapidamente (YALAZA, 2016).

16 CONCLUSÕES

O CMH é uma patologia rara, muitas vezes negligenciada, e quando identificada encontra-se em estágios avançados, interferindo na morbimortalidade dos pacientes. Desta forma, existe a necessidade de conhecimento desta entidade clínica pelos profissionais de saúde e sua suspeição aos diagnósticos diferenciais diante de alterações mamárias em homens, para desta forma mitigar os atrasos diagnósticos e terapêuticos.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **Cancer Statistics Center**. Disponível em:<https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.153853944.1331183633.1586203391-375117975.1586203391#!/cancer-site/Breast>. Acesso em: 15 maio de 2020.

ANDERSON, William F. et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer?. **Breast cancer research and treatment**, v. 83, n. 1, p. 77-86, 2004.

ANDERSON, William F. et al. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 232, 2010.

ANDERSON, William F.; DEVESA, Susan S. In situ male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. **Cancer**, v. 104, n. 8, p. 1733-1741, 2005.

AUVINEN, Anssi; CURTIS, Rochelle E.; RON, Elaine. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 17, p. 1330-1332, 2002.

BAGLEY, Caroline S. et al. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. **American journal of clinical oncology**, v. 10, n. 1, p. 55-60, 1987.

BASHAM, Victoria M. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 4, n. 1, p. R2, 2001.

BLOOM, Kenneth J. et al. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. **The American journal of surgery**, v. 182, n. 4, p. 389-392, 2001.

BORGEN, PATRICK I. et al. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. **Annals of surgery**, v. 215, n. 5, p. 451, 1992.

BOUGHEY, Judy C. et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 203, n. 4, p. 475-480, 2006.

BRINTON, Louise A. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. **Acta paediatrica**, v. 100, n. 6, p. 814-818, 2011..

BURGA, Ana M. et al. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. **Virchows Archiv**, v. 449, n. 5, p. 507-512, 2006.

CARDOSO, Fatima et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. **Annals of oncology**, v. 29, n. 2, p. 405-417, 2018.

CARRASCO, Rafaela Muñoz et al. Mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease. **European radiology**, v. 20, n. 12, p. 2797-2805, 2010.

CHAGPAR, Anees et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. **Archives of surgery**, v. 139, n. 6, p. 614-620, 2004.

CHEN, Xuesong et al. Baseline staging tests based on molecular subtype is necessary for newly diagnosed breast cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 33, n. 1, p. 28, 2014.

COHEN, P. G. The hypogonadal–obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone–estradiol shunt–a major factor in the genesis of morbid obesity. **Medical hypotheses**, v. 52, n. 1, p. 49-51, 1999.

CONTRACTOR, Kaiyumars B. et al. Male breast cancer: is the scenario changing. **World journal of surgical oncology**, v. 6, n. 1, p. 58, 2008.

CORTAZAR, Patricia et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **The Lancet**, v. 384, n. 9938, p. 164-172, 2014.

CUTULI, B. et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. **European Journal of Cancer**, v. 33, n. 1, p. 35-38, 1997.

CUTULI, B. et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. **European Journal of Cancer**, v. 31, n. 12, p. 1960-1964, 1995.

DEBONA, Luiz Augusto et al. Hormonioterapia em Câncer de Mama Masculino Localmente Avançado: Relato de Caso. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 98902-98918, 2020.

DI LAURO, Luigi et al. Efficacy of chemotherapy in metastatic male breast cancer patients: a retrospective study. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 34, n. 1, p. 26, 2015.

DING, Yuan Chun et al. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. **Breast cancer research and treatment**, v. 126, n. 3, p. 771-778, 2011.

DONG, Chuanhui; HEMMINKI, Kari. Second primary breast cancer in men. **Breast cancer research and treatment**, v. 66, n. 2, p. 171, 2001.

DOYLE, S.; STEEL, J.; PORTER, G. Imaging male breast cancer. **Clinical radiology**, v. 66, n. 11, p. 1079-1085, 2011.

ESTIMATIVA, I. N. C. A. et al. incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

EVANS, Gregory FF et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. **The American journal of surgery**, v. 181, n. 2, p. 96-100, 2001.

EWERTZ, Marianne et al. Risk Factors for male breast cancer? A case-control study from Scandinavia. **Acta Oncologica**, v. 40, n. 4, p. 467-471, 2001.

FACKENTHAL, James D. et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germlinePTEN mutations. **Journal of medical genetics**, v. 38, n. 3, p. 159-164, 2001.

FENTIMAN, Ian S.; FOURQUET, Alain; HORTOBAGYI, Gabriel N. Male breast cancer. **The Lancet**, v. 367, n. 9510, p. 595-604, 2006..

FINN, Richard S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 20, p. 1925-1936, 2016.

FRIEDMAN, Lori S. et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. **American journal of human genetics**, v. 60, n. 2, p. 313, 1997.

GIANNI, Luca et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. **The lancet oncology**, v. 17, n. 6, p. 791-800, 2016.

GIORDANO, S. H.; BUZDAR, A. U.; HORTOBAGYI, G. N. Male breast cancer. **Ann Intern Med**, v. 137, n. 8, p. 678-687, 2002.

GIORDANO, Sharon H. Breast cancer in men. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 24, p. 2311-2320, 2018.

GIORDANO, Sharon H. et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 104, n. 11, p. 2359-2364, 2005..

GIORDANO, Sharon H. et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 101, n. 1, p. 51-57, 2004.

GOETZ, Matthew P. et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 32, p. 3638-3646, 2017.

GOSS, Paul E. et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 85, n. 3, p. 629-639, 1999.

GOUGH, D. B. et al. A 50-year experience of male breast cancer: is outcome changing?. **Surgical oncology**, v. 2, n. 6, p. 325-333, 1993.

GRADISHAR, William J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 18, n. 4, 2020.

GREIF, Jon M. et al. Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base. **Annals of surgical oncology**, v. 19, n. 10, p. 3199-3204, 2012.

GUINEE, Vincent F. et al. The prognosis of breast cancer in males a report of 335 cases. **Cancer**, v. 71, n. 1, p. 154-161, 1993.

GÜNHAN-BILGEN, Işıl et al. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. **European journal of radiology**, v. 43, n. 3, p. 246-255, 2002.

HANAVADI, S.; MONYPENNY, I. J.; MANSEL, R. E. Is mammography overused in male patients?. **The Breast**, v. 15, n. 1, p. 123-126, 2006..

HANSEN, Johnni. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. **American journal of industrial medicine**, v. 37, n. 4, p. 349-352, 2000.

HARBECK, N. et al. Breast Cancer. **Nat. Rev. Dis**. Primers 5, 66, 2019.

HARLAN, Linda C. et al. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. **Cancer**, v. 116, n. 15, p. 3558-3568, 2010.

HARNDEN, D. G.; MACLEAN, N.; LANGLANDS, A. O. Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 8, n. 4, p. 460, 1971.

HEMMINKI, Kari et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. **British journal of cancer**, v. 92, n. 7, p. 1288-1292, 2005.

HICKEY, T. E. et al. Minireview: the androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene?. **Molecular endocrinology**, v. 26, n. 8, p. 1252-1267, 2012.

HINES, Stephanie L. et al. The role of mammography in male patients with breast symptoms. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2007. p. 297-300.

HORTOBAGYI, Gabriel N. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 18, p. 1738-1748, 2016.

HSING, Ann W. et al. Risk factors for male breast cancer (United States). **Cancer causes & control**, v. 9, n. 3, p. 269-275, 1998.

JAIYESIMI, Ishmael A. et al. Carcinoma of the male breast. **Annals of internal medicine**, v. 117, n. 9, p. 771-777, 1992.

JAMES, Ted A. et al. Troubleshooting sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. **Annals of surgical oncology**, v. 23, n. 11, p. 3459-3466, 2016.

KRAG, David N. et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. **The lancet oncology**, v. 8, n. 10, p. 881-888, 2007.

LATTIN JR, Grant E. et al. From the radiologic pathology archives: diseases of the male breast: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, v. 33, n. 2, p. 461-489, 2013.

LENFANT-PEJOVIC, Marie-Hélène et al. Risk factors for male breast cancer: A Franco-Swiss case-control study. **International journal of cancer**, v. 45, n. 4, p. 661-665, 1990.

LIEDE, Alexander; KARLAN, Beth Y.; NAROD, Steven A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 735-742, 2004.

LYMAN, G. H. et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 30, p. 7703-7720, 2005.
MACDONALD, G. et al. A comparative analysis of radiotherapy use and patient outcome in males and females with breast cancer. **Annals of oncology**, v. 16, n. 9, p. 1442-1448, 2005.

MARTIN II, Robert CG et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. **Surgery**, v. 128, n. 2, p. 139-144, 2000.

MCGALE, P. et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. 2014.

MEDRAS, Marek et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. **Breast cancer research and treatment**, v. 96, n. 3, p. 263-265, 2006.

MICHAELS, B. M.; NUNN, C. R.; ROSES, D. F. Lobular carcinoma of the male breast. **Surgery**, v. 115, n. 3, p. 402-405, 1994.

NIELL, Bethany L. et al. ACR Appropriateness Criteria® evaluation of the symptomatic male breast. **Journal of the American College of Radiology**, v. 15, n. 11, p. S313-S320, 2018.

PISANO, Etta D. et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. **Radiology**, v. 219, n. 3, p. 785-792, 2001.

PRICE, W. H. et al. Causes of death in X chromatin positive males (Klinefelter's syndrome). **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 39, n. 4, p. 330-336, 1985.

PUGLISI, F. et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 2, p. 263-266, 2005.

REINISCH, M. et al. Abstract PD7-10: Male-GBG54: A prospective, randomised multi-centre phase II study evaluating endocrine treatment with either tamoxifen+/-gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) or an aromatase inhibitor+ GnRHa in male breast cancer patients. 2018.

RIBEIRO, G. G. et al. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. **The Breast**, v. 5, n. 3, p. 141-146, 1996.

RON, Elaine et al. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 8, p. 603-605, 2005.

ROTH, Mara Y.; AMORY, John K.; PAGE, Stephanie T. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. **Nature clinical practice Endocrinology & metabolism**, v. 4, n. 7, p. 415-419, 2008.

RUDDY, Kathryn J.; WINER, E. P. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. **Annals of oncology**, v. 24, n. 6, p. 1434-1443, 2013..

SASCO, Annie J.; LOWENFELS, Albert B.; JONG, Pieternel Pasker-De. epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. **International journal of cancer**, v. 53, n. 4, p. 538-549, 1993.

SCHWARTZ, Gordon F. et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. **Cancer**, v. 94, n. 10, p. 2542-2551, 2002.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7-34, 2019.

SILVESTRI, Valentina et al. PALB2 mutations in male breast cancer: a population-based study in Central Italy. **Breast cancer research and treatment**, v. 122, n. 1, p. 299-301, 2010.

STRUEWING, Jeffery P. et al. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. **The American Journal of Human Genetics**, v. 65, n. 6, p. 1800-1802, 1999.

SYMMERS, W. St. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5597, p. 83, 1968.

TAI, Yu Chuan et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 23, p. 1811-1814, 2007.

THIRUCHELVAM, Paul et al. Gynaecomastia. **BMJ**, v. 354, p. i4833, 2016.

THOMAS, David B. et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. **American Journal of Epidemiology**, v. 135, n. 7, p. 734-748, 1992.

VAN GEEL, A. N. et al. A retrospective study of male breast cancer in Holland. **British journal of surgery**, v. 72, n. 9, p. 724-727, 1985.

VIEIRA, Sabas Carlos et al. Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia-Regional Piauí–2017. **Teresina: EDUFPI**, 2017.

WANG, Christina et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 34, n. 7, p. 1669-1675, 2011.

WANG-RODRIGUEZ, Jessica et al. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. **Modern pathology**, v. 15, n. 8, p. 853-861, 2002.

WHITE, Jonathan et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. **Breast Cancer Research**, v. 13, n. 5, p. 219, 2011.

WILLSHER, Peter C. et al. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. **The American journal of surgery**, v. 173, n. 3, p. 185-188, 1997.

YALAZA, Metin; İNAN, Aydın; BOZER, Mikdat. Male breast cancer. **The journal of breast health**, v. 12, n. 1, p. 1, 2016.

YEN, Peggy PW et al. Benign and malignant male breast diseases: radiologic and pathologic correlation. **Canadian Association of Radiologists' Journal**, v. 66, n. 3, p. 198-207, 2015.

YILDIRIM, Emin; BERBEROĞLU, Uğur. Male breast cancer: a 22-year experience. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 24, n. 6, p. 548-552, 1998.

YONEY, A.; KUCUK, A.; UNSAL, M. Male breast cancer: a retrospective analysis. **Cancer/Radiothérapie**, v. 13, n. 2, p. 103-107, 2009.