

INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO

Camilla Carvalho Murta Botelho

Fernanda Caroline Correa Freitas

Igor Augusto Costa e Costa

Leticia Rocha Costa

**CARCINOMA DE MAMA NO SEXO MASCULINO: revisão de
literatura e relato de caso**

IPATINGA

2021

**Camilla Carvalho Murta Botelho
Fernanda Caroline Correa Freitas
Igor Augusto Costa e Costa
Leticia Rocha Costa**

**CARCINOMA DE MAMA NO SEXO MASCULINO: revisão de
literatura e relato de caso**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientador (a): Profª Ms.Caroline Kissila Pereira Pascoal.
Coorientador (a): Profª Drª Melissa Araújo Ulhôa Quintão

**IPATINGA
2021**

CARCINOMA DE MAMA NO SEXO MASCULINO: revisão de literatura e relato de caso

Camilla Carvalho Murta Botelho¹, Fernanda Caroline Correa Freitas¹, Igor Augusto Costa e Costa¹, Leticia Rocha Costa¹, Prof^a Dr^a Melissa Araújo Ulhôa Quintão², Prof^a Ms. Caroline Kissila Pereira Pascoal³

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes– Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador do TCC.
 3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: O carcinoma de mama é uma alteração na regulação normal das células do tecido mamário, com crescimento desordenado e divisão celular autônoma. Essa doença apresenta uma incidência de 0,5% a 1% no sexo masculino em comparação ao sexo feminino. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura e descrever um relato de caso acerca de um paciente do sexo masculino com quadro de Câncer de Mama. **Relato do caso:** Paciente, sexo masculino, aos 65 anos, relatou presença de material sólido, parestesia e aumento no tamanho da mama direita. Durante o exame físico foi identificada tumefação móvel. Realizou-se o exame anatomopatológico, que evidenciou carcinoma ductal invasor, com linfonodo comprometido e metástase carcinomatosa, sendo positivo para células neoplásicas malignas. O paciente deu início às sessões de quimioterapia com uso de Paclitaxel e Trastuzumabe intravenosos em abril de 2016 e finalizou em agosto de 2017, associadas a 25 sessões de radioterapia. Apresentou um prognóstico satisfatório, fazendo acompanhamento médico a cada 6 meses e mantendo uso de Tamoxifeno. **Conclusão:** O câncer de mama em homens, por ser raro, sabe-se pouco sobre sua etiologia. Assim, muitos dos atuais tratamentos são baseados na experiência com câncer de mama feminino. Ademais, há relatos de fatores hormonais, ambientais e genéticos envolvidos na sua patogênese. Este trabalho apresenta o caso de um paciente do sexo masculino que manifestou um carcinoma mamário grau 3, sendo um relato incomum visto que a prevalência da patologia é de um homem a cada mil mulheres. O paciente não apresentou recidiva da doença até o último acompanhamento.

Palavras-chave: Câncer de mama. Câncer de mama em homens. Carcinoma ductal invasivo.

Introdução

O carcinoma de mama é uma alteração na regulação celular normal das células do tecido mamário, com crescimento desordenado e divisão celular autônoma. Trata-se de uma relevante causa de morbidade e mortalidade, na qual o principal determinante para um desfecho favorável é o reconhecimento precoce (GIORDANO, 2018). Esta malignidade pode atingir homens e mulheres nas mais diversas idades.

Entre as principais causas da doença no sexo masculino estão as alterações hormonais e genéticas, a alimentação rica em açúcares e gorduras, o excesso da ingestão de álcool e do uso de anabolizantes ou de hormônios (SBM, 2018). O risco de câncer de mama é dobrado para homens que têm algum grau de correlação com a doença, principalmente familiar. Além disso, algumas mutações genéticas estão entre os fatores de risco mais bem estabelecidos para câncer em homens (GIORDANO, 2018).

A prevalência da doença no sexo masculino é considerada baixa, com incidência de 0,5% a 1%, em comparação ao sexo feminino (YOUSEF, 2017; ISAKOFF *et al.*, 2020). Representa menos de 1% de todos os cânceres que atingem os homens e 0,1% das mortes relacionadas à doença nessa população (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014). Em virtude de sua baixa incidência no sexo masculino, não existem dados suficientes que preconizem o rastreamento desta doença ou diagnóstico precoce nesta população.

A diretriz feita pelo American College of Radiology que dita os critérios para a avaliação da mama masculina recomenda a ultrassonografia como teste inicial para homens com menos de 25 anos de idade que tenham uma massa palpável indeterminada. Para homens com 25 anos ou mais, ou com achados questionáveis no exame físico, a mamografia é recomendada como teste diagnóstico inicial. A ultrassonografia é recomendada caso na mamografia os achados forem inconclusivos ou sugestivos de câncer (MAINIERO *et al.*, 2015).

O diagnóstico de câncer de mama masculino é geralmente feito em citologia ou biópsia central. Esses tumores tendem a estar na região areolar, geralmente são identificados por palpação e têm achados mamográficos e/ou ultrassonográficos associados (GRADISHAR *et al.*, 2021).

Com relação ao tratamento, tanto as abordagens cirúrgicas quanto a terapia adjuvante a ser adotada vão depender do estágio e tipo do tumor, da idade do paciente e sua saúde. A abordagem cirúrgica é amplamente utilizada e a técnica mais empregada é a mastectomia radical modificada (ZAENGER *et al.*, 2015; GIORDANO, 2018). Já nas terapias adjuvantes estão incluídas radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal (ASCO, 2017).

O número reduzido de estudos e relatos dessa doença no sexo masculino faz necessária a investigação da patologia por meio de levantamento bibliográfico e da narrativa dessa experiência, buscando a descrição das etiologias, dados epidemiológicos, manifestações clínicas, complicações, diagnósticos, propedêutica e tratamentos, além de avaliar as medidas adotadas em relação às complicações apresentadas. Desta forma, neste trabalho, apresentamos um caso de Carcinoma de Mama em paciente do sexo masculino com revisão da literatura.

MÉTODO

Esse estudo refere-se a uma revisão de literatura com relato de caso, cujo caminho metodológico a ser executado fundamenta-se em leituras exploratórias, integrativas e seletivas do conteúdo a ser pesquisado.

Os artigos foram escolhidos a partir de livros especializados e bancos de dados relacionados à área da saúde, sendo eles: Scielo, Pubmed, Ebsco, entre outros.

O levantamento bibliográfico constou de artigos de revistas científicas, relatórios técnicos, livros e outros tipos de materiais, como informações da Biblioteca Virtual em Saúde, sites médicos de sociedades de especialidades e da Organização Mundial da Saúde. Foi utilizado como critério de seleção os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, os quais abrangem revisões bibliográficas e abordagem do tema proposto publicados entre os períodos na maioria deles, de 2012 a 2021.

Foram utilizados como descritores mediante consulta ao DECs (Descritores em Ciências da Saúde), os seguintes termos: “câncer de mama em homens”, “carcinoma ductal invasivo”, “câncer de mama”.

Todas as revistas científicas e suas respectivas classificações de acordo com a Plataforma Sucupira _ Qualis periódicos estão dispostas no quadro apresentado ao final deste trabalho (Apêndice C).

Com relação ao relato de caso, foram realizadas múltiplas entrevistas com o paciente após ele assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), fazendo o uso de questionário elaborado com o objetivo de levantar informações pessoais e clínicas do paciente (Apêndice B).

Foi feita também a análise das informações médicas e relatórios que estão em posse do paciente, assim como exames de ultrassonografia, cintilografia óssea, linfocintilografia, ecodoppler cardiograma, laudos anatomopatológicos e imunohistoquímicos disponibilizados por ele.

Relato do caso

Paciente, sexo masculino, 70 anos, previamente hipertenso, sem outras comorbidades e sem histórico de tabagismo, procurou assistência médica em novembro de 2015, aos 65 anos, queixando que, há 10 dias, notou presença de material sólido, parestesia local e aumento no tamanho da mama direita. No seu histórico familiar, ele apresenta cinco parentes maternos de primeiro grau, todos do sexo feminino, com neoplasias mamárias confirmadas. Durante o exame físico foi detectada tumefação móvel.

Foi realizada ultrassonografia da mama direita que revelou: massa de contornos lobulados, localizada na região retroareolar direita, hipocogênica, com ecotextura sólida heterogênea, apresentando halo ecogênico e fluxo ao Doppler. A lesão media cerca de 2,7 x 1,5 x 2,5 cm, distando 1,65 cm de profundidade máxima da superfície da pele, apresentando contato com a fáscia da parede torácica. O laudo do radiologista foi de massa sólida retroareolar direita altamente sugestiva de neoplasia de mama maligna, com classificação BI-RADS 5.

Para confirmar o diagnóstico, no dia 14/01/16 realizou-se o exame anatomopatológico por biópsia aspirativa do nódulo de aspecto suspeito da mama direita, que evidenciou carcinoma ductal invasor pouco diferenciado (grau III). Assim, duas semanas depois, paciente foi submetido a internação hospitalar para realização de mastectomia total e biópsia de linfonodo sentinela ipsilateral após linfocintilografia para investigação de metástase. A biópsia dos tecidos extraídos cirurgicamente

apresentou resultado positivo para células neoplásicas malignas, compatível com carcinoma metastático. A mastectomia terapêutica e diagnóstica confirmou os achados de imagem e constatou a presença de infiltração estromal do mamilo, invasão vascular linfática e ausência de metástases em 7 linfonodos axilares examinados.

Após internação, foi solicitado exame imunohistoquímico para análise de receptores estrogênicos na massa neoplásica. Foi revelado que a neoplasia mamária invasiva se mostrava positiva para receptor de estrogênio 100% ++ (moderada) e positiva para receptor de progesterona 20% ++ (moderada), Cerb-B2 positivo (SCORE 3), além de Ki-67 (MIB-1) com índice proliferativo de 60%.

O paciente deu início às sessões de quimioterapia adjuvante com uso de Paclitaxel e Trastuzumabe intravenosos em abril de 2016 e finalizou em agosto de 2017, associadas a 25 sessões de radioterapia. Como efeitos colaterais do tratamento, o paciente apresentou vertigem, disgeusia, náusea, infecção fúngica e por herpes vírus, além de alterações cardiovasculares. Em 2018, realizou ultrassonografia de mamas e axilas em que não foram evidenciadas alterações neoplásicas, somente alterações pós-operatórias e pós-radioterápicas na região peitoral direita, com classificação BI-RADS 2. O paciente teve um prognóstico satisfatório, fazendo acompanhamento médico a cada 6 meses e sendo indicado uso de Tamoxifeno por 10 anos.

Revisão da literatura

CÂNCER DE MAMA

A mama é um órgão formado principalmente por pele, fáscia e parênquima. É coberta quase completamente por pele normal, com exceção do mamilo e da aréola que apresentam uma deposição maior de pigmento e a presença de tubérculos de Montgomery, que são glândulas sebáceas. Já a fáscia é uma camada de tecido conjuntivo logo abaixo da pele que ajuda a dar forma e sustentação ao parênquima mamário (MCGUIRE, 2016; HARNESS; WILLEY, 2016).

Por sua vez, o parênquima mamário é a unidade funcional da mama. Ele é composto por tecido glandular especializado e tecido conjuntivo de suporte, que é

predominantemente adiposo, com feixes neurovasculares e uma quantidade variável de tecido fibroso. O tecido glandular é composto por 15 a 20 lóbulos, que são subsequentemente compostos por vários lóbulos menores. Esses lóbulos são chamados de ductos terminais ou ácinos. Os principais ductos são revestidos por duas camadas de epitélio cúbico, enquanto os ductos menores têm uma única camada. O epitélio ductal é totalmente cercado por células mioepiteliais que servem para a contração dos ductos. Essas células são cercadas por uma membrana basal contínua limitante (MCGUIRE, 2016).

Em homens e em mulheres pré-púberes, a mama consiste apenas nos ductos, sem a presença dos lóbulos. Nos homens isso se dá principalmente pela atuação da testosterona, que causa a involução e a atrofia ductal (CHAU; JAFARIAN; ROSA, 2016).

Embora a mama possa estar envolvida por neoplasias sistêmicas como os linfomas e a doença de Hodgkin, a grande maioria dos cânceres de mama é de origem epitelial (carcinoma), com tumores malignos do tecido conjuntivo (sarcomas) formando uma minoria insignificante (GIORDANO, 2018).

Os carcinomas surgem devido a uma alteração na regulação celular, dessa forma ocorre divisão celular autônoma e crescimento desordenado (LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013). No câncer de mama, principalmente quando se trata do sexo masculino, essa alteração está relacionada a fatores como mutações nos genes BRCA1, BRCA2, CHEK2 e PALB2, níveis aumentados de estrogênio e exposição à radiação (GIORDANO, 2018).

O carcinoma de mama surge dentro do compartimento epitelial do tecido mamário glandular e possui duas fases importantes em sua evolução: a fase in situ e a fase invasiva. O carcinoma in situ está confinado dentro do compartimento epitelial e pode ser curado com sucesso por excisão. O carcinoma invasivo rompe a membrana basal e infiltra-se dentro do tecido conjuntivo da mama. Em geral, distinguimos dois tipos de carcinoma in situ, denominados Carcinoma Ductal In Situ, ou CDIS, e Carcinoma Lobular In Situ, ou CLIS (LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013).

Eventualmente, o carcinoma in situ progride para carcinoma invasivo e isso pode ocorrer a qualquer momento durante sua gênese e desenvolvimento. Existem dois métodos para a identificação da invasão: a visualização da violação da membrana basal e a ausência de células mioepiteliais. Uma camada de células mioepiteliais, embora atenuada, está sempre presente no carcinoma in situ. Quando

a invasão ocorre, apenas as células do carcinoma escapam dos limites do compartimento epitelial e migram para os tecidos circundantes, enquanto as células mioepiteliais são deixadas para trás. Assim, o carcinoma invasivo é desprovido de acompanhamento da camada mioepitelial (LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013; GIORDANO, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, em 2018 ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos por essa patologia e suas complicações. No Brasil, para o período entre 2020 e 2022, é estimado que ocorrerão 625 mil novos casos de câncer. O câncer de pele não melanoma será o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama e próstata (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2020).

O câncer de mama no sexo masculino é uma patologia relativamente incomum, com incidência de aproximadamente 1%, em comparação ao sexo feminino (YOUSEF, 2017; ISAKOFF *et al.*, 2020). Representa menos de 1% de todos os cânceres que atingem os homens (NOGUEIRA; MENDONÇA; PASQUALETTE, 2014; MALIK, 2021).

Dados do INCA de 2020, estimam o diagnóstico de 66.280 novos casos de câncer de mama na população brasileira somente em 2020. Sendo que, em 2019, foram diagnosticados cerca de 600 novos casos dessa doença em homens. Em Israel foi observada a maior incidência global, com 1,24 a cada 100.000 homens por ano. Já a menor incidência foi vista na Tailândia, sendo 0,16 a cada 100.000 homens por ano. A razão para essa variabilidade se deve principalmente à suscetibilidade genética da população (SANGUINETTI *et al.*, 2016).

De acordo com informações coletadas no DATASUS, do período de 2010 a 2019, foram registrados 1754 óbitos de homens diagnosticados com câncer mamário no Brasil. Em 2019, foram relatadas 227 mortes em homens por essa patologia. Estima-se que 0,2% dos óbitos em pacientes oncológicos masculinos estão relacionados e atribuídos ao câncer de mama (GUCALP *et al.*, 2019).

Em 2020, nos Estados Unidos, estima-se 2620 novos casos de câncer de mama em homens e espera-se que aproximadamente 520 deles morram desta doença (SIEGEL *et al.*, 2020). De acordo com o programa estadunidense Surveillance

Epidemiology, and End Results (SEER), a taxa de incidência ajustada por idade aumentou de 0,85 casos a cada 100.000 homens na população em geral em 1975, para 1,43 casos a cada 100.000 em 2011. Dados da National Cancer Database, mostraram que em 10 anos, a incidência do câncer de mama masculino aumentou de 7,2% para 10,3%, enquanto a mortalidade diminuiu de 11% para 3,8%. O risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida de um homem é de aproximadamente 1:1000, quando comparado com 1:8 para uma mulher (GIORDANO, 2018).

Pacientes do sexo masculino apresentaram mais vezes carcinoma ductal (75,5% vs 67,2%) e invasão linfovascular (10,7% vs 6,6%), em relação ao sexo feminino. Em outros estudos, o carcinoma ductal invasivo foi relatado em 83 a 94% dos pacientes com câncer de mama masculino. As características tumorais típicas da doença em estágio avançado- tamanho do tumor > 2,0 cm e linfonodos axilares positivos-, foram mais comuns em homens que mulheres. Dado o exposto, 40% dos homens com câncer de mama tiveram o diagnóstico da doença em estágio III / IV (LOSURDO *et al.*, 2017).

FATORES DE RISCO

O câncer de mama é decorrente de alterações e exposições genéticas, ambientais e hormonais que levam as modificações no ambiente e crescimento celular. A suscetibilidade genética se relaciona principalmente com os genes BRCA1 e BRCA2, que são autossômicos dominantes, sendo que mutações neles estão entre os fatores de risco mais estabelecidos para câncer em homens. O trabalho Nordic Twin Study of Cancer demonstrou que a transmissão hereditária foi estimada em cerca de 31% (TAURIN; ALKHALIFA, 2020). Pesquisas demonstraram que até 4% dos homens com carcinoma de mama apresentam mutações no gene BRCA1 e 4 a 16% no BRCA2 (GIORDANO, 2018).

A maioria dos diagnósticos desta neoplasia ocorrem após os 50 anos, portanto o risco de desenvolver aumenta com a idade, à medida que se acumulam as exposições ambientais (TAURIN; ALKHALIFA, 2020).

Estudos mostram que o principal fator de risco é um histórico familiar positivo para carcinoma de mama, mesmo que tenham sido apresentados em parentes do

sexo feminino. Esse fator é encontrado em aproximadamente 15 a 20% dos homens que apresentaram a doença (CARDOSO *et al.*, 2018).

Ademais, foi demonstrado que variantes patogênicas em genes como CHEK2, CYP17 e PALB2 podem ser encontradas em cerca de 13% dos pacientes masculinos sem alteração em BRCA (MASSARWEH *et al.*, 2018).

A síndrome de Klinefelter também é relatada como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama no sexo masculino. Estes pacientes, caracterizados geneticamente pela presença de um cromossomo X extra, comumente apresentam ginecomastia, disgenesia testicular e alteração quantitativa de androgênios, estrogênios e gonadotrofinas, aumentando em até 50 vezes o risco de o portador dessa mutação desenvolver uma neoplasia na mama (BRINTON *et al.*, 2014).

É fato que agentes ambientais exercem influência na ocorrência de tumores na mama, como é o caso da exposição à campos magnéticos e/ou à radiação frequentes, da obesidade, da alimentação rica em gorduras e açúcares, do excesso da ingestão de álcool e do uso de anabolizantes ou de hormônios (RUDDY; WINER, 2013; SBM, 2018).

Homens negros com câncer de mama têm resultados menos favoráveis que homens brancos com a mesma doença, embora as diferenças diminuam após o ajuste social, como cobertura de plano de saúde e nível de renda (SINESHAW *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2017; GIORDANO, 2018).

Ainda, um distúrbio no equilíbrio entre estrogênio e androgênio é um fator causal na ginecomastia, podendo ocorrer em homens com mais de 50 anos e é encontrado em 6 a 38% dos pacientes masculinos afetados por câncer de mama. Embora não seja uma condição pré maligna e não haja indicação para rastreamento de câncer de mama masculino na presença de ginecomastia, esta foi associada a um risco 10 vezes maior de câncer de mama em homens, mesmo que não haja aumento de peso ou diagnóstico de doença de Klinefelter (BRINTON *et al.*, 2014).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte dos cânceres de mama vão se apresentar com nódulo palpável na região da mama, normalmente auto detectado pois a pouca quantidade de tecido mamário facilita a palpação de massa sólida. Associado ao nódulo, é possível que

ocorra alterações na forma e tamanho da mama. Além disso, massas que são palpáveis em região axilar geralmente se correlacionam com casos de tumores mais avançados (NCI, 2018; GIORDANO, 2018).

Os pacientes também podem apresentar ulceração e sangramento no mamilo, descarga papilar e retração mamilar, em associação ou não com dor local. Alterações cutâneas na região mamária também podem aparecer, como pele escamosa, hiperemiada ou edemaciada (GIORDANO, 2018; NCI, 2018).

O diagnóstico diferencial mais comum é a ginecomastia, condição altamente prevalente e que geralmente se apresenta com simetria mamilar e ausência de nódulos axilares (BRINTON *et al.*, 2014). Caso haja suspeita de neoplasia, deve ser seguida a propedêutica com solicitação de um exame de imagem de mamografia e/ou a ultrassonografia (GIORDANO, 2018).

DIAGNÓSTICO

Mainiero *et al.* (2015) publicaram uma diretriz através do American College of Radiology, que dita os critérios para a avaliação da mama masculina. Essa diretriz recomenda a ultrassonografia como teste inicial para homens com menos de 25 anos de idade, que tenham uma massa palpável indeterminada. Para homens com 25 anos ou mais, ou com achados questionáveis no exame físico, a mamografia é recomendada como teste diagnóstico inicial. A ultrassonografia é recomendada quando os achados mamográficos forem inconclusivos ou sugestivos de câncer. Nas mamografias, os cânceres de mama em homens frequentemente aparecem como massas retroareolares com bordas irregulares e espiculadas (GIORDANO, 2018).

O INCA publicou em 2015 sua diretriz para a detecção precoce do Câncer de Mama. Ela norteia o encaminhamento de homens a partir de 50 anos com tumoração palpável e unilateral em caráter de urgência a um especialista para investigação diagnóstica. Essa diretriz foi revista em 2018, sendo mantida a mesma recomendação (MIGOWSKI *et al.*, 2018).

Com relação à avaliação do risco genético, a Sociedade Brasileira de Mastologia e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dita que o câncer de mama no sexo masculino é um dos critérios para se indicar os testes genéticos. Parentes dos pacientes também têm indicação para realizar essa avaliação (VIEIRA *et al.*, 2017; DALY *et al.*, 2021).

Quanto à localização e seguimento de propedêutica, os tumores tendem a estar na região areolar, são identificados na maioria dos casos por palpação e frequentemente têm achados mamográficos e/ou ultrassonográficos associados. Na mamografia, as microcalcificações são menos comumente vistas em lesões em homens do que em mulheres (GRADISHAR *et al.*, 2021).

Após a realização dos exames iniciais de imagem, de acordo com o resultado evidenciando a suspeita de malignidade, é necessário seguir com exames citopatológicos e anatomopatológicos para confirmação do diagnóstico. Estes são realizados através de biópsia com punção aspirativa por agulha fina, biópsia de fragmento com agulha grossa ou biópsia excisional (GIORDANO, 2018).

Além do diagnóstico definitivo, a realização da biópsia permite também a caracterização imunohistoquímica da lesão. Esse exame permite a classificação da neoplasia quanto aos seus receptores hormonais, pesquisando a expressão de receptores de progesterona, estrogênio, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 ou Cerb-B2), além do índice de Ki-67, que é um marcador nuclear de proliferação celular (ABUBAKAR *et al.*, 2019).

O estudo imunohistoquímico também identifica a expressão de receptores hormonais e a caracterização molecular tumoral, que ajudam a definir a conduta terapêutica e o prognóstico dos pacientes. A 13ª Conferência Internacional de Câncer de Mama de St. Gallen definiu que, de acordo com a presença ou ausência de receptores de progesterona (RP) e estrogênio (RE) e com a expressão de HER-2, os tumores podem ser classificados em: luminal A (RE positivo e/ou RP positivo, HER2 negativo e Ki-67 <14%; luminal B (RE positivo e/ou RP positivo, HER2 negativo e Ki-67 ≥14%); luminal B-HER2 (RE positivo e/ou RP positivo, HER2 positivo); superexpressão de HER2 (RE e RP negativos e HER2 positivo); basaloide (RE, RP e HER2 negativos, CK5 positivo e/ou EGFR positivo); triplo-negativo não basaloide (RE, RP, HER2, CK5 e EGFR negativos) (CARDOSO *et al.*, 2018; ABUBAKAR *et al.*, 2019).

O oncogene HER-2, alocado no cromossomo 17, é um dos receptores da família do fator de crescimento epidérmico humano (Erb) e tem como função codificar o receptor tirosina quinase transmembrana, responsável pelo crescimento regulado e diferenciação de células epiteliais (CHEN *et al.*, 2019). A positividade e amplificação deste oncogene está ligada com a ampliação e invasão tumoral com células mamárias mais agressivas. Assim, o HER-2 é utilizado como um marcador de doença invasiva

que geralmente cursa com prognóstico de doença avançada com metástase linfonodal (WANG; XU, 2019).

A maioria das neoplasias de mama no sexo masculino apresentam positividade para receptores hormonais, sendo que cerca de 99% são positivas para receptores de estrogênio, 81% são positivas para receptores de progesterona e de 9 a 15% são HER2-positivos (CARDOSO *et al.*, 2018; LEONE *et al.*, 2021).

Em geral, as neoplasias de mama em homens têm maior probabilidade de serem positivas para o receptor de estrogênio e negativas para o HER2 do que os cânceres de mama em mulheres, embora a incidência desses marcadores seja semelhante à de mulheres mais velhas na pós-menopausa (GIORDANO, 2018).

Além do diagnóstico e caracterização da neoplasia, também é de suma importância a procura de metástases. A metástase é responsável por 90% da mortalidade por câncer de mama e os principais sítios metastáticos são o cérebro, ossos, pulmão, fígado e linfonodos. Alguns dos exames de imagem que podem ser utilizados são: radiografia de tórax, ultrassonografia hepática, cintilografia óssea, linfocintilografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ressonância magnética. No entanto, esses exames não são realizados em todos os pacientes. Sua indicação depende de sinais e sintomas apresentados e do estágio que a neoplasia se encontra (CHEN *et al.*, 2018; PESAPANE *et al.*, 2020).

A cintilografia óssea geralmente é reservada para pacientes com dor óssea localizada ou com fosfatase alcalina elevada. Caso esse exame seja negativo e o paciente ainda apresente dor, uma ressonância magnética deve ser realizada na área sintomática (PESAPANE *et al.*, 2020).

Paciente com queixas pulmonares, como tosse ou hemoptise, devem ser avaliados por tomografia computadorizada de tórax, embora a radiografia de tórax pode ser a primeira escolha, de acordo com a disponibilidade do serviço (PESAPANE *et al.*, 2020).

Para pacientes em estágio IIIA ou superior, independente de apresentarem sintomatologia ou não, deve-se solicitar uma PET-TC de corpo inteiro ou, alternativamente, uma tomografia de janela óssea, tórax, abdome e pelve (PESAPANE *et al.*, 2020).

Um dos principais procedimentos realizados para detecção de metástases é a biópsia de linfonodo sentinela após linfocintilografia. O linfonodo sentinela na mama se encontra muito próximo do tumor é o primeiro da cadeia axilar que receberá a

drenagem advinda da região onde se encontra o tumor. Caso haja comprometimento do linfonodo, toda a cadeia é removida e há uma alta prevalência positiva para metástase nos outros linfonodos (CHEN *et al.*, 2018).

De acordo com Giordano (2018), devido à baixa conscientização da população geral e de programas de rastreamento para essa patologia no sexo masculino, homens apresentam tumores maiores do que as pacientes do sexo feminino e são mais sujeitos a apresentar metástases regionais.

TRATAMENTO

As abordagens terapêuticas utilizadas para o tratamento de câncer de mama em homens são semelhantes às do sexo feminino, uma vez que a incidência é baixa e, com isso, não há estudos ou ensaios específicos para o tratamento no sexo masculino (GIORDANO, 2018).

Tanto as realizações cirúrgicas quanto a terapia adjuvante adotada vão depender do estágio e tipo do tumor, da idade do paciente e sua saúde. Em terapia adjuvante, está incluído radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal (ASCO, 2017).

A cirurgia geralmente é o tratamento primário para o câncer de mama no sexo masculino, especialmente em tumores de estágio inicial. Antes dos anos 70, o tratamento cirúrgico mais utilizado era a mastectomia radical (OLIVEIRA, 2020). Atualmente esse procedimento não é mais o padrão de abordagem dessa neoplasia em homens, se preferindo a mastectomia simples ou a mastectomia radical modificada, em que há preservação dos grupos musculares peitorais quando não há envolvimento neoplásico dos mesmos (ZAENGER *et al.*, 2015; GIORDANO, 2018). Essa mudança ocorreu devido a estudos retrospectivos que mostraram resultados semelhantes tanto na morbidade quanto na mortalidade, quando comparados a preservação muscular (ZAENGER *et al.*, 2015).

Nos casos de cirurgias radicais e extensas, a realização de fisioterapia para recuperação e ganho de amplitude de movimento em membro superior do lado operado pode ser indicada (DEBONA *et al.*, 2020).

Recentemente, uma nova técnica tem se mostrado extremamente eficaz. Se trata da Terapia de Conservação da Mama, que consiste na retirada somente do tecido tumoral e de tecidos próximos, seguida de sessões de radioterapia. Essa técnica já é largamente aceita como uma alternativa segura à mastectomia nas

mulheres, mas que ainda é pouco empregada nos homens com câncer de mama. Zaenger *et al.* (2015) realizaram uma análise de 6263 casos de câncer de mama em homens e concluíram que os pacientes submetidos a esse procedimento têm sobrevida comparável a cirurgias mais invasivas, além de ter o benefício adicional de preservar a funcionalidade e a estética local.

A radioterapia é um tipo de tratamento que utiliza radiação ionizante e pode ocorrer nas modalidades de teleterapia e braquiterapia, tendo como principal objetivo o controle locorregional da doença. Esse método pode ser usado tanto antes quanto depois do tratamento cirúrgico. Há uma tendência em irradiar pacientes do sexo masculino após a realização da cirurgia. Isso se deve por apresentarem muitas vezes envolvimento de pele e mamilo. Também há indicação de irradiação pelo fato da escassez de tecido mamário, que pode comprometer as margens no processo cirúrgico (OLIVEIRA, 2020).

Estudos prospectivos indicam a irradiação pós mastectomia em pacientes masculinos com pelo menos quatro linfonodos positivos ou doença localmente avançada (T3 ou T4). Entretanto não há consenso sobre essas indicações e, assim, muitos centros também consideram essa modalidade em pacientes com três ou menos linfonodos positivos (OLIVEIRA, 2020). Pesquisas demonstraram que a aplicação da radioterapia adjuvante resultou em uma redução da mortalidade dos pacientes, especialmente nos que foram diagnosticados com positividade linfonodal, e em uma sobrevida livre de doença pela melhora do controle local da neoplasia. Ainda assim, cerca de um terço dos pacientes com indicação a esta modalidade de tratamento não o recebem (BAKALOV *et al.*, 2021; MALIK, 2021).

Como boa parte dos pacientes são diagnosticados em idade mais avançada, a probabilidade de comorbidades é maior e com isso o tratamento com a irradiação pode não ser bem tolerado. Apesar de ser um tratamento avançado e seguro, é necessário mais estudo incluindo o sexo masculino, pois regimes hipo ou hiperfracionados foram baseados apenas em pacientes femininas. A radioterapia hipofracionada tem sido cada vez mais utilizada, com bons resultados, além de melhora da logística e facilitação do tratamento (JARDEL *et al.*, 2018; BAKALOV *et al.*, 2021; MALIK, 2021).

Tratando-se de quimioterapia adjuvante, está bem estabelecido que entre as mulheres com câncer de mama é indiscutivelmente benéfica, com uma diminuição na taxa de recorrência de 10 anos de 47% a 39% e uma diminuição na mortalidade geral

de 39% a 34%. Há menos informações sobre resultados entre homens com a mesma doença (ISAKOFF *et al.*, 2020).

A positividade de receptores HER2 está associada a um desenvolvimento mais agressivo da doença, sendo mais comum nesse subtipo as recorrências do quadro e resposta fraca aos quimioterápicos. Pacientes HER2 positivos geralmente tem menor expressão de estrogênio e progesterona se comparados aos HER2 negativos. A superexpressão de HER2 está presente em cerca de 20% das neoplasias de mama invasivas (SANTOS *et al.*, 2014; SENKUS *et al.*, 2015).

O desenvolvimento de terapias capazes de atingir neoplasias mamárias com receptor HER2 positivo revolucionou o tratamento desse subtipo de câncer de mama, que antes disso estava relacionado a uma alta taxa de recidiva e mortalidade. Atualmente o uso de Trastuzumabe é considerado o tratamento padrão para casos de câncer de mama HER2 positivo (SENKUS *et al.*, 2015).

Esse tratamento é feito com uso de anticorpos monoclonais, principalmente o Trastuzumabe. Ao ligar ao receptor HER2, o anticorpo é capaz de inibir a cascata de sinalização desse receptor que está relacionada com proliferação celular, motilidade, adesão e sobrevivência dessas células neoplásicas. De acordo com a avaliação médica e protocolos de tratamento no sexo feminino, o Trastuzumabe pode ser empregado para uso em monoterapia ou através de associação com agentes endócrinos, quimioterápicos ou biológicos (SANTOS *et al.* 2014; WILSON *et al.*, 2018).

Dentre os efeitos colaterais do Trastuzumabe, ele está associado a risco de cardiotoxicidade, com redução da fração de ejeção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva, principalmente quando usado em combinação com agentes antraciclina (WANG; XU, 2019).

Outra classe de medicamentos utilizados como quimioterapia são os agentes antimetabólicos, que reduzem a proliferação e invasão de células cancerosas por meio da modulação da divisão celular mediada pela alteração da função dos microtúbulos. Conseqüentemente, a modificação dos microtúbulos leva à interrupção do ciclo celular e à apoptose. Dentro dessa classe de medicamentos podemos citar o Paclitaxel (ABU SAMAAN *et al.*, 2019).

Esse fármaco é amplamente utilizado para tratar vários tipos de câncer. Além do câncer de mama, também é adotado em cânceres de aparelho reprodutor feminino,

nos de pulmão e em sarcoma de Kaposi, sendo que neste último é considerado segunda linha de tratamento (WEAVER, 2014).

Dentre os efeitos colaterais da Paclitaxel estão hipersensibilidade e neuropatias. A hipersensibilidade, que em muitos casos impossibilita a continuação da droga, se manifesta por dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor, erupção cutânea eritematosa, hipotensão, angioedema, dor torácica, dor abdominal, febre ou calafrios, sendo que os sinais e sintomas geralmente são observados nos primeiros dez minutos após a administração do medicamento. A neuropatia, efeito colateral mais comum, se relaciona com a quantidade de doses necessárias do medicamento, sendo a gravidade do quadro proporcional a essa dosagem. Além disso, os pacientes que receberam essa droga cursaram com infecções e neutropenia febril e, ainda, a ocorrência de cardiotoxicidade, como eventos isquêmicos, bradiarritmias, taquiarritmias, bloqueios atrioventriculares e de ramo (ABU SAMAAN *et al.*, 2019).

A terapia endócrina adjuvante é a base de tratamento sistêmico em homens com câncer de mama. O tamoxifeno é o adjuvante endócrino preferido na terapia baseada em estudos observacionais que sugeriram um benefício de sobrevida, sendo instituído por um período de cinco a dez anos, de acordo com a tolerância ou risco de recorrência. Como segunda linha para pacientes que apresentam hipersensibilidade ou intolerância ao tamoxifeno e tendo eficácia inferior, pode ser utilizado um inibidor de aromatase, como o anastrozol, associado ao análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, como a leuprorrelina (HASSETT *et al.*, 2020; GRADISHAR *et al.*, 2021).

O Tamoxifeno utilizado na terapia hormonal tanto sozinho quanto combinado à quimioterapia, tem eficácia em pacientes metastáticos e mostra melhora na taxa de sobrevida dos pacientes (KHATCHERESSIAN *et al.*, 2012).

A adesão da hormonioterapia no tratamento do câncer de mama aumenta a sobrevida de forma significativa, principalmente se essa adesão for feita em estágio inicial da doença, podendo diminuir as taxas de reincidências e aumentar a expectativa de vida em até 15 anos. Outro benefício da terapia hormonal é que a medicação é feita por via oral e pelo próprio paciente, permitindo uma melhor qualidade de vida durante o tratamento (GUEDES *et al.*, 2017). Todavia, ainda não existem estudos aprofundados sobre a tolerância masculina ao tamoxifeno, algumas literaturas relatam alguns efeitos adversos como ganho de peso, redução da libido, sintomas depressivos, fogachos e tromboembolismo (HASSETT *et al.*, 2020).

O manejo dos efeitos adversos é de extrema importância para a adesão ao tratamento. Este deve ser feito analisando individualmente o paciente e abordando suas queixas. O tratamento dos fogachos pode ser feito com inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, como a Venlafaxina, seguindo o que é preconizado nas mulheres com essa condição. Já a redução da libido e impotência sexual devem ser tratados evitando-se o uso de testosterona, devido a conversão desse hormônio em estrogênio, dando-se preferência aos Inibidores da fosfodiesterase-5 (CORDOVA *et al.*, 2020).

PROGNÓSTICO

Segundo a Association of Nordic Cancer Registries (NORDCAN), a mortalidade de câncer de mama é maior entre os homens que entre as mulheres. Isso se deve à idade e ao estágio mais avançados da doença no momento do diagnóstico nos homens e aos tratamentos menos padronizados (LEONE *et al.*, 2015). As diferentes características histológicas e hormonais existentes entre os dois grupos também podem se relacionar com a sobrevivência (CHEN *et al.*, 2019). Ainda, as taxas de sobrevivência melhoraram ao longo do tempo para homens e mulheres com câncer de mama, entretanto a melhora para os homens ficou aquém da das mulheres (GIORDANO, 2018).

De acordo com a Khatcheressian *et al.* (2012), a população masculina recorrentemente apresenta baixa demanda nos serviços de saúde, tornando-os mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças. A baixa incidência do câncer de mama em homens tem como consequência as campanhas de conscientização estarem voltadas ao público feminino, o que faz com que a grande maioria da população não tenha conhecimento sequer da possibilidade da ocorrência da doença no sexo masculino, resultando em um número aumentado de diagnóstico tardio e pior prognóstico.

Do mesmo modo, é necessário ressaltar a existência de poucos estudos prospectivos com foco no câncer de mama masculino e a exclusão destes em ensaios clínicos de tratamentos. As taxas de participação são inferiores a 0,5% e reduzem ainda mais em estudos relacionados com terapia neoadjuvante ou terapia hormonal. Com isso, se torna difícil basear um tratamento seguro e efetivo para os homens e

que não se baseia apenas na conduta de pacientes femininas (GIORDANO, 2018; DUMA; HOVERSTEN; RUDDY, 2018).

Segundo a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), nos homens, o risco de desenvolvimento de um segundo câncer de mama é de cerca de 0,6 a 1,75% e em demais sítios é de aproximadamente 15%, sendo próstata, cólon, pulmão e pele não melanoma os tipos mais comuns. Logo, os homens com histórico de câncer de mama devem ser mantidos em vigilância e ser submetidos a exames clínicos de mama anuais (ISAKOFF *et al.*, 2020).

De acordo com a Khatcheressian *et al.* (2012), as orientações de vigilância e gestão após diagnóstico e tratamento seguem semelhante às recomendações das diretrizes femininas. Dessa forma, é indicado a mamografia ipsilateral anual em homens com histórico de câncer de mama tratados com mastectomia, independente da predisposição genética. Já a mamografia anual contralateral pode ser oferecida aos homens com histórico de câncer de mama com mutações genéticas pré-estabelecidas. Ainda, deve se iniciar a investigação para neoplasia de próstata a partir dos 45 anos em pacientes BRCA2 positivos, além da necessidade de vigilância para neoplasia pancreática (HASSETT *et al.*, 2020; ISAKOFF *et al.*, 2020).

Homens mais idosos ao diagnóstico, com tumores grandes e subtipo histopatológico triplo negativo (célula cancerígena negativa para receptor de estrogênio, progesterona e HER2) estão associadas a taxas de sobrevivência mais baixas quando comparados a homens jovens ao diagnóstico, apresentando doença em estágios iniciais e subtipo histopatológico que não o triplo negativo (LEONE *et al.*, 2015).

O uso de tamoxifeno está relacionado à maior sobrevida livre de doença em comparação aos pacientes que não utilizaram terapia endócrina, enquanto o contrário é visto no uso de inibidor de aromatase (IA). O uso adjuvante de IA mostrou-se inferior ao tamoxifeno e está ligado a uma recorrência maior da doença, sendo que isto se relaciona ao fato de que seria necessária a supressão das gônadas, como consequência à baixa queda de estradiol, para manter o uso do IA (MASSARWEH *et al.*, 2018).

Pacientes HER-2 negativos e positivos para receptor hormonal apresentam a melhor taxa de sobrevida. A pior taxa foi relacionada com tumores de histologia triplo negativo. Além de pior sobrevida, pacientes com este tipo de tumor apresentam características de alto risco, como maior invasão tumoral, idade mais jovem e estágio

avançado ao diagnóstico. HER2 positivos têm sobrevida geral e específica pior do que pacientes HER2 negativos (LEONE *et al.*, 2021).

Discussão

A idade média de diagnóstico dessa patologia em homens de acordo com estudos epidemiológicos foi de 67 anos (GIORDANO, 2018). O paciente em questão teve seu diagnóstico feito aos 65 anos.

Essa média é de 5 a 10 anos a mais do que quando realizado o diagnóstico desse mesmo câncer em mulheres. Ademais, o sintoma mais comum é massa retroareolar palpável indolor, podendo ter associação com retração e descarga mamilar, sendo estes sinais pouco relatados (RUDDY; WINER, 2013; GIORDANO, 2018; ISAKOFF *et al.*, 2020). O paciente do caso apresentou massa em mama direita, sem descarga mamilar ou lesão cutânea em mama. Entretanto, apresentou parestesia, sintoma que não aparece entre os mais comuns desta patologia.

Estudos mostram que o principal fator de risco é um histórico familiar positivo para carcinoma de mama, mesmo que tenham sido apresentados em parentes do sexo feminino. Esse fator é encontrado em aproximadamente 15 a 20% dos homens que apresentaram a doença. O caso relatado tem história familiar positiva. Outros principais fatores de risco que podem ser citados são: anormalidades testiculares, cirrose hepática, condições associadas a uma proporção anormal de estrogênio (uso de estrogênio em homens - como tratamento para câncer de próstata ou transexualização), Síndrome de Klinefelter e obesidade, raça negra, adenoma de hipófise e exposição exagerada à radiação (CARDOSO *et al.*, 2018). O paciente relatado não apresentava nenhum destes outros fatores de risco.

Em relação ao exame diagnóstico inicial, a idade do paciente é relevante para a escolha do exame complementar preferencial. Para aqueles com 25 anos ou menos, é sugerido que se inicie com ultrassonografia. Já para aqueles com mais de 25 anos, é recomendado que se realize mamografia bilateral, complementada com ultrassonografia caso necessário (GIORDANO, 2018). O paciente relatado, mesmo estando na faixa etária mais elevada, realizou inicialmente ultrassonografia que caracterizou o nódulo retroareolar como altamente suspeito de neoplasia de mama maligna, apresentando BI-RADS 5.

Devido à falta de conhecimento da doença no sexo masculino e ao diagnóstico tardio, a maioria dos estudos sugerem que os homens são diagnosticados com tumores em estágios superiores e tem um pior prognóstico geral. Além disso, o atraso médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi maior que 10 meses, e aqueles que tiveram menor atraso eram mais propensos a ter doença em estágio inferior. Quando combinados por estágio e idade, os homens parecem ter um melhor prognóstico do que mulheres (RUDDY; WINER, 2013). O paciente relatado demorou 10 dias para procurar assistência médica após notar os primeiros sintomas e o diagnóstico final pelo exame anatomopatológico da lesão mamária foi feito menos de 6 meses depois.

O paciente em questão apresentou carcinoma ductal invasivo grau III, medindo 2,7 x 1,5 x 2,5 cm, com linfonodos axilares positivos para células cancerígenas e sendo positivo para receptores hormonais de estrogênio e de progesterona. Esses fatores estão de acordo com a apresentação mais comum desta patologia em homens. O carcinoma ductal invasivo foi relatado em 83 e 94% dos pacientes com câncer de mama masculino. As características tumorais típicas de doença em estágio avançado (ou seja, tamanho do tumor > 2,0 cm e linfonodos axilares positivos) foram mais comuns em homens que mulheres. 40% dos homens com câncer de mama apresentavam doença em estágio III / IV. Além disso, os homens foram mais propensos do que as mulheres a apresentar carcinoma positivo para receptor hormonal, doença de alto grau e estágio patológico superior da doença (LOSURDO *et al.*, 2017).

Com relação ao estudo imunohistoquímico, a maioria das neoplasias de mama no sexo masculino apresentam positividade para receptores hormonais, sendo que cerca de 99% e 81% são receptores de estrogênio e progesterona positivos, respectivamente (DALY *et al.*, 2021). O paciente apresentava positividade para ambos os receptores. No entanto, contrariando o que é mais comum, o carcinoma do paciente apresenta positividade para o receptor HER-2 ou Cerb-B2. Esse fator possibilitou o uso do Trastuzumabe como opção terapêutica. Seu exame imunohistoquímico também revelou índice proliferativo Ki-67 de 60%, sendo esse um valor elevado e, portanto, o paciente apresentava um tumor agressivo.

A biópsia do linfonodo sentinela é um método preciso de diagnóstico em homens com câncer de mama e é considerado uma parte padrão da avaliação cirúrgica (ISAKOFF *et al.*, 2020). O paciente realizou este procedimento na vigência

da mastectomia devido ao tipo histológico do tumor, apresentando resultado positivo para células neoplásicas malignas, compatível com carcinoma metastático.

O paciente foi submetido à mastectomia radical, procedimento cirúrgico em que há a retirada dos músculos peitorais juntamente com o tecido mamário. Atualmente esse procedimento não é o padrão para tratamento cirúrgico dessa neoplasia em homens, se preferindo a mastectomia simples ou a mastectomia radical modificada (ZAENGER *et al.*, 2015).

De acordo com o International Male Breast Cancer Programme (IMBCP), aproximadamente 50% dos cânceres de mama em homens ocorrem sob o complexo areolar-mamilar, como ocorreu nesse paciente, portanto, técnicas de preservação do mamilo pode não ser ideal em muitos homens (ISAKOFF *et al.*, 2020).

Com relação à quimioterapia adjuvante, já foi demonstrado que está diretamente relacionada à diminuição da taxa de recorrência em 10 anos em 39% a 47% e à diminuição da mortalidade geral de 34% a 39% em mulheres, e ainda que haja menos informações sobre esse tratamento em homens seu uso é preconizado (ISAKOFF *et al.*, 2020).

Para tratamento quimioterápico, o paciente fez uso concomitante de Paclitaxel e Trastuzumabe. Como já descrito na revisão de literatura, esses dois medicamentos são amplamente utilizados para tratamento de carcinoma mamário, com boa resposta clínica e efeitos colaterais aceitáveis com o acompanhamento médico adequado. Como consequência do uso de Trastuzumabe o paciente apresentou complicações cardíacas e queda de 11% na sua fração de ejeção. De acordo com a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, uma queda nesse valor, mas ainda dentro do padrão considerado normal, como foi apresentado pelo paciente, não indica a interrupção do tratamento nem o uso de outros medicamentos, mas recomendam uma nova avaliação ecocardiográfica em 4 semanas (HAJJAR *et al.*, 2020).

Em relação ao uso de radioterapia, estudos populacionais observacionais, revelaram benefício do seu uso após mastectomia em casos em que há metástase linfonodal no sexo masculino e em pacientes com estágio T3 ou T4 (GIORDANO, 2018; OLIVEIRA, 2020). Foi procedido desta forma no paciente; ele foi submetido a 25 sessões de radioterapia em 40 dias, associado ao tratamento quimioterápico, que por sua vez durou 18 meses.

Como a terapia endócrina adjuvante é tida como base do tratamento sistêmico, é importante destacar o papel do tamoxifeno, que é a medicação de escolha na grande maioria dos casos. O uso da droga é feito de cinco a dez anos, a depender da tolerância e do risco de recorrência da doença. Sua preferência está relacionada a estudos que sugeriram benefícios na sobrevivência quando comparado a outras opções. O paciente iniciou a terapia endócrina após o término da quimioterapia e vem mantendo o uso da medicação, com boa resposta e aceitação. Como alternativa, em casos de contraindicação, é utilizado um inibidor de aromatase junto a um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, que apresentam resultados inferiores à primeira opção (HASSETT *et al.*, 2020; GRADISHAR *et al.*, 2021).

A adesão adequada e precoce da hormonioterapia tem impacto fortemente positivo na sobrevida e na diminuição de taxas de reincidência da doença. Esse tipo de tratamento tem a facilidade de ser administrado por via oral e pelo próprio paciente, facilitando e melhorando a qualidade de vida enquanto a terapia é feita. Em contrapartida, faltam estudos sobre a tolerância de medicações como tamoxifeno especificamente nos homens, já sendo relatados efeitos colaterais como ganho de peso, baixa libido, depressão e tromboembolismo (GUEDES *et al.*, 2017).

No seguimento do paciente, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica preconiza a mamografia ipsilateral anual em homens com histórico de câncer de mama tratados com mastectomia. Já a mamografia anual contralateral pode ser oferecida aos homens com histórico de câncer de mama com mutações genéticas pré-estabelecidas. A ressonância magnética da mama não é recomendada rotineiramente (HASSETT *et al.*, 2020).

Aconselhamento genético e o teste genético da linha germinativa de genes de predisposição ao câncer deve ser oferecido a todos os homens com a doença (HASSETT *et al.*, 2020; DALY *et al.*, 2021).

Conclusão

O presente trabalho abordou o caso de um paciente idoso, apresentando massa nodular em mama direita associada à parestesia e aumento de seu tamanho, com histórico familiar positivo para câncer de mama. Foi realizada propedêutica com exames de imagem e anatomopatológico que permitiu o diagnóstico de carcinoma ductal invasivo associado à metástase em linfonodo sentinela. O paciente seguiu com

realização de mastectomia radical com remoção de linfonodos axilares e, após a cirurgia, realizou quimioterapia com Trastuzumab e Paclitaxel associada a radioterapia. O paciente continua em tratamento com terapia endócrina utilizando Tamoxifeno e segue em acompanhamento semestral.

O acometimento de homens pelo câncer de mama é extremamente raro e, por esse motivo, é pouco estudado e pesquisado. Este artigo possibilitou a revisão da literatura mais recente acerca dessa patologia, reunindo dados que podem auxiliar a prática clínica além de ajudar a propagação da informação da existência dessa doença no sexo masculino. É necessária a realização de novas pesquisas e ensaios clínicos com enfoque no sexo masculino, para que o tratamento e as condutas atualmente utilizados sejam mais bem estabelecidas, uma vez que ainda se baseiam na experiência do comportamento da patologia no sexo feminino.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: CARCINOMA DE MAMA NO SEXO MASCULINO: revisão de literatura e relato de caso

Pesquisador (a) Responsável: Caroline Kissila Pereira Pascoal

Telefone(s) de contato: (31) 987271380

Email: carolkissilla@gmail.com

Período total de duração da pesquisa: 01/03/2019 a 15/09/2021

1. Eu, _____, estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa coordenada pelo pesquisador Caroline Kissila Pereira Pascoal, Melissa Araújo Ulhôa Quintão, Camilla Carvalho Murta Botelho, Fernanda Caroline Correa Freitas, Igor Augusto Costa e Costa, Leticia Rocha Costa.
2. O propósito da pesquisa é compreender o desenvolvimento do carcinoma de mama no sexo masculino, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, através de uma revisão de literatura com um relato de caso, possibilitando a experiência do contato com o paciente e a expansão do conhecimento na área.
3. Minha participação envolverá permissão, por tempo indeterminado, da utilização do meu prontuário médico, além da disponibilização de exames recentes e anteriores, exames de imagem, vídeos e áudios e permissão para coleta de dados por meio de entrevistas e questionários para elucidação dos pesquisadores a respeito da cronologia do caso. Esses dados poderão ser utilizados em aulas, congressos, cursos, eventos médicos científicos, jornadas, palestras e publicações científicas ou educacionais, desde que a identificação do paciente seja preservada.
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, são constrangimento, prejuízos psicossociais devido à exposição, e estes serão minimizados pelo esclarecimento dos procedimentos realizados e dos objetivos do relato, além do anonimato.
5. Os possíveis benefícios de minha participação na pesquisa são a promoção da expansão do conhecimento dos realizadores da pesquisa e de todos que tiverem interesse no assunto a respeito do câncer de mama no sexo masculino.
6. Minha participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas meu nome ou identificação não serão revelados;
8. Não haverá remuneração pela minha participação. Em caso de deslocamento ou outras despesas relacionadas estritamente com a pesquisa, estas poderão ser ressarcidas pelos pesquisadores e/ou instituição.

Quaisquer dúvidas que eu tiver em relação à pesquisa ou à minha participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pelo(s) pesquisador(es)

Caroline Kissila Pereira Pascoal, Melissa Araújo Ulhôa Quintão, Camilla Carvalho Murta Botelho, Fernanda Caroline Correa Freitas, Igor Augusto Costa e Costa, Leticia Rocha Costa.

9. Concordo com a utilização de imagens feitas a partir de minha participação, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal.

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante _____ Data _____

Documento: _____

Assinatura do pesquisador _____ Data _____

Documento: _____

Apêndice B

Questionário elaborado para coleta de dados do paciente;

Informações pessoais:

Sexo: Masculino (X) Feminino () Data de nascimento:

Profissão: Advogado.

Doenças de base:

É portador de Hipertensão? Não () Sim (X)

É portador de Diabetes Mellitus? Não (X) Sim ()

É portador de alguma doença respiratória? Não (X) Sim ()

Se sim, qual? _____

É portador de alguma doença cardíaca? Não (X) Sim ()

Se sim, qual? _____

É portador de alguma doença renal? Não (X) Sim ()

Se sim, qual? _____

É portador de alguma doença neurológica? Não (X) Sim ()

Se sim, qual? _____

É portador de alguma doença hematológica? Não (X) Sim ()

Se sim, qual? _____

Medicações e tratamentos:

Está em tratamento de alguma doença? Não () Sim (X)

Se sim, qual(is)? Hipertensão Arterial Sistêmica

Já ficou internado? Não (X) Sim ()

Se sim, quando e por qual motivo? _____

Hábitos de vida:

Fuma? Não (X) Sim ()

Se sim, há quanto tempo e qual a quantidade (maços/dia)? _____

Bebe? Não () Sim (X)

Se sim, há quanto tempo e qual a quantidade (dose/dia)? 2 garrafas de cerveja nos fins de semana

Faz uso de outras drogas? Não (X) Sim ()

Se sim, quais? _____

Pratica atividade física? Não (X) Sim ()

Se sim, qual e com qual frequência? _____

Câncer de Mama:

Qual a idade no momento do diagnóstico? 65 anos

Quais foram os sintomas iniciais? Material sólido móvel, parestesia local e aumento no tamanho da mama direita.

Quanto tempo demorou para procurar atendimento médico? 10 dias.

Apresenta familiares de primeiro grau com essa mesma doença? Não () Sim (X)

Se sim, quantos? Cinco

Fez cirurgia? Não () Sim (X)

Se sim, qual? Mastectomia total com biópsia de linfonodo sentinela ipsilateral

Fez quimioterapia? Não () Sim (X)

Se sim, com qual medicamento e por quanto tempo? Paclitaxel e Trastuzumabe.
Início em abril de 2016 e final em agosto de 2017.

Fez Radioterapia? Não () Sim (X)

Se sim, quantas sessões? 25

Está em acompanhamento médico? Não () Sim (X)

Se sim, com qual frequência? A cada 6 meses.

Apêndice C

Título da Revista	Classificação Qualis
ANNALS OF ONCOLOGY	A1
BIOMOLECULES	A2
BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT	A2
CA: A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	A1
CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA	B2
CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY/HEMATOLOGY	A1
CLINICAL BREAST CANCER	B1
INSIGHTS INTO IMAGING	B2
INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGERY CASE REPORTS	B3
JNCI CANCER SPECTRUM - OXFORD ACADEMIC JOURNALS	A1
BRAZILIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT	B2
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	A1
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY	A1
JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE	A1

JOURNAL OF THE NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK	A2
MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL	A2
NEOPLASIA (NEW YORK, N.Y.)	A1
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	A1
NPJ BREAST CÂNCER	A1
NPJ PRECISION ONCOLOGY	B2
ONCOTARGETS AND THERAPY	B1
ONCOTARGET	A1
SIGNAL TRANSDUCTION AND TARGETED THERAPY	B2
SYSTEMATIC REVIEWS	B2
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	A1

Agradecimentos/financiamento

Agradecemos aos orientadores pela supervisão, paciência e auxílio durante a escrita do projeto.

Aos professores do curso que nos acompanharam nessa jornada e nos agraciaram com seus conhecimentos.

A todos que participaram deste estudo, por todo esforço, disposição e colaboração.

Aos familiares que nos incentivaram e sonharam conosco esse sonho que está prestes a se realizar.

Aos amigos que se encontram juntos à nossa caminhada, nos dando apoio e compreenderam as ausências e o afastamento temporário que foi necessário.

A pesquisa foi realizada por meio de financiamentos próprios.

BREAST CARCINOMA IN MALE GENDER: literature review and case report

Abstract

Introduction: Breast carcinoma is an alteration in the normal regulation of breast tissue cells, with disordered growth and autonomous cell division. This disease has an incidence of 0.5% to 1% in males compared to females. **Objective:** To perform a literature review and describe a case report about a male patient with breast cancer. **Case report:** A 65-year-old male patient reported the presence of solid material, paraesthesia and an increase in the size of the right breast. During the physical examination, mobile swelling was identified. Anatomopathological examination was performed, which showed invasive ductal carcinoma, with compromised lymph node and carcinomatous metastasis, being positive for malignant neoplastic cells. The patient started the chemotherapy sessions with the use of intravenous Paclitaxel and Trastuzumab in April 2016 and ended in August 2017, associated with 25 sessions of radiotherapy. The patient had a satisfactory prognosis, undergoing medical follow-up every 6 months with the use of Tamoxifen. **Conclusion:** Breast cancer in men, as it is rare, little is known about its etiology. Thus, many of the current treatments are based on experience with female breast cancer. In addition, there are reports of hormonal, environmental and genetic factors involved in its pathogenesis. This work presents the case of a male patient who manifested a grade 3 breast carcinoma, an unusual report since the prevalence of the pathology is one man per thousand women. The patient did not present a recurrence of the disease until the last follow-up.

Keywords: Breast cancer. Breast cancer in men. Invasive ductal carcinoma.

REFERÊNCIAS

- ABU SAMAAN, T. M.; SAMEC, M.; LISKOVA, A.; KUBATKA, P.; BÜSSELBERG, D. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. **Biomolecules**, [S. l], v. 9, n. 12, p. 789, 2019.
- ABUBAKAR, M.; GUO, C.; KOKA, H.; SUNG, H.; SHAO, N.; GUIDA, J.; YANG, X. R. *et al.* Clinicopathological and epidemiological significance of breast cancer subtype reclassification based on p53 immunohistochemical expression. **NPJ breast cancer**, [S. l], v. 5, n. 1, p. 1-9, 2019.
- ASCO. **Breast Cancer in Men**. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-men>>. Acesso em: 20 out 2018.
- BAKALOV, V.; JAYAKRISHNAN, T. T.; ABEL, S.; HILTON, C.; RUSIA, B.; WEGNER, R. E. The use of adjuvant radiation therapy in male breast cancer and its impact on outcomes. **Cancer Treatment and Research Communications**, [S. l], v. 27, p. 359, 2021.
- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal For Clinicians**, [S. l], v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BRINTON, L. A.; COOK, M. B.; MCCORMACK, V.; JOHNSON, K. C.; OLSSON, H.; CASAGRANDE, J. T. *et al.* Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 106, n. 3, 2014.
- CARDOSO, F.; BARTLETT, J. M. S.; SLAETS, L.; VAN DEURZEN, C. H. M.; VAN LEEUWEN-STOK, E.; PORTER, P. *et al.* Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. **Annals of Oncology**, Lugano, v. 29, n. 2, p. 405-417, 2018.
- CHAU, A.; JAFARIAN, N.; ROSA, M. Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation. **The American Journal of Medicine**, Nova Iorque, v. 129, n. 8, p. 776-791, 2016.
- CHEN, L.; WENG, Y. M.; HU, M. X.; PENG, M.; SONG, Q. B. Effects of HER2 status on the prognosis of male breast cancer: a population-based study. **OncoTargets And Therapy**, [S. l], v. 12, p. 7251, 2019.
- CHEN, W.; HOFFMANN, A. D.; LIU, H.; LIU, X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. **NPJ Precision Oncology**, Londres, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2018.
- CORDOVA, A.; INNOCENTI, A.; TOIA, F.; TRIPOLI, M. Plastic and Cosmetic Surgery of the Male Breast. **Springer International Publishing**, [S. l], 2020.

DALY, M. B.; PAL, T.; BERRY, M. P.; BUYS, S. S.; DICKSON, P.; DOMCHEK, S. M. *et al.* Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, Estados Unidos, v. 19, n. 1, p. 77-102, 2021.

DEBONA, L. A.; LIMA, H. F. M.; PERDIGÃO, T. M. S.; VASCONCELOS, F. L. Hormonioterapia em câncer de mama masculino localmente avançado: relato de caso. **Braz. J. of Develop**, Curitiba, v. 6, n. 12, p. 98902-98918, 2020.

DUMA, N.; HOVERSTEN, K. P.; & RUDDY, K. J. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. **JNCI Cancer Spectrum**, Oxford, v. 2, n. 2, 2018.

GIORDANO, S. H. Breast Cancer in Men. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 378, n. 24, p.2311-2320, 2018.

GRADISHAR, W. J.; ANDERSON, B. O.; ABRAHAM, J.; AFT, R.; AGNESE, D.; ALLISON, K. H. *et al.* Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, Estados Unidos, v. 18, n. 4, p. 452-478, 2021.

GUCALP, A.; TRAINA, T. A.; EISNER, J. R.; PARKER, J. S.; SELITSKY, S. R.; PARK, B. H. *et al.* Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. **Breast Cancer Research And Treatment**, [S. l], v. 173, n. 1, p. 37-48, 2019.

HAJJAR, L. A.; COSTA, I. B. S. D. S. D.; LOPES, M. A. C. Q.; HOFF, P. M. G.; DIZ, M. D. P. E.; FONSECA, S. M. R. *et al.* Diretriz brasileira de cardio-oncologia– 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 115, p. 1006-1043, 2020.

HARNESS, J. K.; WILLEY, S. C. (Ed.). **Operative Approaches to Nipple-Sparing Mastectomy: Indications, Techniques, & Outcomes**. Springer, 2016.

HASSETT, M. J.; SOMERFIELD, M. R.; BAKER, E. R.; CARDOSO, F.; KANSAL, K. J.; KWAIT, D. C. *et al.* Management of male breast cancer: ASCO guideline. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v. 38, n. 16, p. 1849-1863, 2020.

INCA. **Tipos de câncer**. 2018. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em: 27 nov 2018.

_____. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 06 mai 2021.

ISAKOFF, S. J.; LEHMAN, C. D.; SHANNON, K. M.; BASNET, K. M. Case 7-2020: A 52-Year-Old Man with a Mass in the Left Breast. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 382, n. 9, p. 856-864, 2020.

KHATCHERESSIAN, J. L.; HURLEY, P.; BANTUG, E.; ESSERMAN, L. J.; GRUNFELD, E.; HALBERG, F. *et al.* Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **Journal Of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v. 31, n. 7, 2012.

LEONE, J.; FREEDMAN, R. A.; LIN, N. U.; TOLANEY, S. M.; VALLEJO, C. T.; LEONE, B. A. *et al.* Tumor subtypes and survival in male breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l], v. 188, n.3, p. 1-8, 2021.

LEONE, J. P.; LEONE, J.; ZWENGER, A. O.; ITURBE, J.; VALLEJO, C. T.; LEONE, B. A. Prognostic significance of tumor subtypes in male breast cancer: a population-based study. **Breast Cancer Research And Treatment**, [S. l], v. 152, n. 3, p. 601-609, 2015.

LOPES, A.; IYEYASU, H.; LOPES, L. F. **Oncologia Para A Graduação**. 3.ed. São Paulo: Lemar, 2013.

LOSURDO, A.; ROTA, S.; GULLO, G.; MASCI, G.; TORRISI, R.; BOTTAI, G. *et al.* Controversies in clinicopathological characteristics and treatment strategies of male breast cancer: a review of the literature. **Critical Reviews In Oncology/ Hematology**, v. 113, p. 283-291, 2017.

MAINIERO, M. B.; LOURENCO, A. P.; BARKE, L. D.; ARGUS, A. D.; BAILEY, L.; CARKACI, S. *et al.* ACR Appropriateness Criteria Evaluation of the Symptomatic Male Breast. **Journal of the American College of Radiology**, Estados Unidos, v. 12, n. 7, p. 678-682, 2015.

MALIK, M. Optimizing Utilization and Indications for Adjuvant Radiation in Male Breast Cancer. **Cancer Treatment and Research Communications**, [S. l], v. 21, p. 408, 2021.

MASSARWEH, S. A.; SLEDGE, G. W.; MILLER, D. P.; MCCULLOUGH, D.; PETKOV, V. I.; SHAK, S. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v. 36, n. 14, p. 1396-1404, 2018.

MCGUIRE, K. P. Breast Anatomy and Physiology. In: AYDINER, A.; İGCI, A.; SORAN, A. (Ed.). **Breast Disease: Diagnosis and Pathology**. Nova Iorque: Springer, 2016. Cap. 1. p. 1-14.

MIGOWSKI, A.; DIAS, M. B. K.; NADANOVSKY, P.; SILVA, G. A.; SANT'ANA, D. R.; STEIN, A. T. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. III- Desafios à implementação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00046317, 2018.

NCI. **Male breast cancer treatment**. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/male-breast-treatment-pdq#section/_1>. Acesso em 20 out 2018.

NOGUEIRA, S. P.; MENDONÇA, J. V.; PASQUALETTE, H. A. P. Câncer de Mama em homens. **Revista Brasileira Mastologia**, Brasil, v. 24, n. 4, p. 109-144, 2014.

OLIVEIRA, E. D. S. R. **Câncer de mama masculino: diagnóstico e tratamento.** Trabalho de conclusão de curso (Tecnólogo em Radiologia) - Faculdade Maria Milza. Governador Mangabeira, p.46. 2015.

PESAPANE, F.; DOWNEY, K.; ROTILI, A.; CASSANO, E.; KOH, D. M. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. **Insights Into Imaging**, [S. l], v. 11, n. 1, p. 1-14, 2020.

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

SANGUINETTI, A.; POLISTENA, A.; LUCCHINI, R.; MONACELLI, M.; GALASSE, S.; AVENIA, S. *et al.* Male breast cancer, clinical presentation, diagnosis and treatment: Twenty years of experience in our Breast Unit. **International Journal of Surgery Case Reports**, [S. l], v. 20, p. 8-11, 2016.

SANTOS, T. P.; PAES, M. A.; DE MENDONÇA FERREIRA, A. C. S.; CAMPOS, T. Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumabe no Hospital de Base de Brasília. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, Brasil v. 10, n. 36, p. 55-59, 2014.

SBM. Câncer de mama também atinge os homens: Alterações genéticas, má alimentação e uso de hormônios estão entre as causas da doença nos homens. 2018. Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br/releases/cancer-de-mama-tambem-atinge-os-homens/>>. Acesso em: 04 out 2018.

SENKUS, E.; KYRIAKIDES, S.; OHNO, S.; PENAULT-LLORCA, F.; POORTMANS, P.; RUTGERS, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, Lugano, v. 26, p. 8-30, 2015.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; GODING SAUER, A.; FEDEWA, S. A.; BUTTERLY, L. F.; ANDERSON, J. C. *et al.* Colorectal cancer statistics, 2020. **CA: A Cancer Journal For Clinicians**, [S. l], v. 70, n. 3, p. 145-164, 2020.

SINESHAW, H. M.; FREEDMAN, R. A.; WARD, E. M.; FLANDERS, W. D.; JEMAL, A. Black/white disparities in receipt of treatment and survival among men with early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v. 33, n. 21, p. 2337-2344, 2015.

SUN, H. F.; ZHAO, Y.; GAO, S. P.; LI, L. D.; FU, W. Y.; JIANG, H. L. *et al.* Clinicopathological characteristics and survival outcomes of male breast cancer according to race: a SEER population-based study. **Oncotarget**, Estados Unidos, v. 8, n. 41, p. 69680, 2017.

TAURIN, S.; ALKHALIFA, H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. **Neoplasia**, [S. l], v. 22, n. 12, p. 663-678, 2020.

VIEIRA, S. C.; REIS, C.; SILVA, D.; GERÔNIMO, R.; VALENÇA, J.; MENDES, J. Câncer de mama consenso da sociedade brasileira de mastologia–regional Piauí, 2017. **Teresina: EDUFPI**, 2017.

WANG, J.; XU, B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S. l], v. 4, n. 1, p. 1-22, 2019.

WEAVER, B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. **Molecular Biology Of The Cell**, Estados Unidos, v. 25, n. 18, p. 2677-2681, 2014.

WILSON, F. R.; COOMBES, M. E.; BREZDEN-MASLEY, C.; YURCHENKO, M., WYLIE, Q.; DOUMA, R.; CAMERON, C. Herceptin®(trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. **Systematic Reviews**, Estados Unidos, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2018.

YOUSEF, A. J. A. Male breast cancer: epidemiology and risk factors. **Seminars in Oncology**, [S. l], v. 44, n. 4, p. 267-272, 2017.

ZAENGER, D.; RABATIC, B. M.; DASHER, B.; MOURAD, W. F. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? **Clinical Breast Cancer-Elsevier**, [S. l], v. 16, n. 2, p. 101-104, 2015.