

Câncer de mama em homens

Breast cancer in men

Susy Pascoal Nogueira¹, Juliana Vieira de Mendonça², Henrique Alberto Portella Pasqualetto³

Descritores

Câncer de mama
Masculino
Quimioterapia
Radioterapia

Keywords

Breast cancer
Male
Drug therapy
Radiotherapy

RESUMO

O câncer de mama em homens é uma doença pouco conhecida. Sua abordagem em ensaios clínicos e publicações é pouco frequente. Foi realizada uma revisão da literatura, priorizando a epidemiologia, os fatores de risco, a patologia e os marcadores tumorais da doença. Corresponde a 1% de todas as neoplasias da mama. Os fatores de risco incluem hiperestrogenismo, idade, ascendência judaica, história familiar e síndrome de Klinefelter. Cerca de 90% dos tumores são ductais invasivos. De 80 a 90% dos casos apresentam receptores de estrogênio e progesterona positivos. O tratamento é semelhante ao do câncer de mama na mulher: cirurgia, hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia são usadas, seguindo os *guidelines* femininos. Os fatores prognósticos incluem tamanho tumoral, grau histológico e comprometimento linfonodal. O câncer de mama é similar em homens e mulheres; todavia, os casos masculinos apresentam particularidades imuno-histoquímicas, mas não existem estudos suficientes para avaliar o impacto dessa característica no prognóstico e tratamento dessa neoplasia.

ABSTRACT

Breast cancer in men is a little known disease. His approach in clinical trials and publications is uncommon. A literature review was conducted, focusing on the epidemiology, risk factors, pathology and tumor markers of this disease. Corresponds to 1% of all breast cancers. Risk factors include hyperestrogenism, age, Jewish ancestry, family history and Klinefelter syndrome. About 90% of tumors are invasive ductal. Exhibit estrogen and progesterone receptor positive in 80 to 90% of cases. Treatment is similar to breast cancer in women: surgery, hormone therapy, chemotherapy and radiotherapy are used, following the women's guidelines. Prognostic factors include tumor size, histological grade and lymph node involvement. Breast cancer is similar in men and women; however, male cases had immunohistochemical features, but there aren't sufficient data to evaluate the impact of this feature on the prognosis and treatment of this malignancy studies.

Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Imagenologia Feminina do Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher (CEPEM) – Botafogo (RJ), Brasil.

¹Aluna do Curso de Pós-Graduação em Imagenologia Feminina do CEPEM – Botafogo (RJ), Brasil.

²Professora do Curso de Pós-Graduação em Imagenologia Feminina do CEPEM; Mestre em Ciências pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Botafogo (RJ), Brasil.

³Coordenador do Curso de Pós-graduação em Imagenologia Feminina do CEPEM, Mestre em Ginecologia pelo Instituto de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Botafogo (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Vieira de Mendonça – Centro de Estudos e Pesquisas da Mulher – Rua Barão de Lucena, 67/71 – CEP 22260-020 – Botafogo (RJ), Brasil – E-mail: julianamendonca@oi.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 31/08/2014. Aceito em: 27/01/2015

Introdução

O câncer de mama masculino é uma doença incomum, representando cerca de 1% de todos os cânceres de mama, o que corresponde a menos de 1% de todos os cânceres que ocorrem em homens, sendo responsável somente por menos de 0,1% das mortes^{1,2}. Para o ano de 2005, foram estimados 1.690 novos nos Estados, com 460 casos fatais². Na maioria dos estudos, a idade média dos pacientes ao diagnóstico é de 60 a 70 anos (idade mais avançada do que em mulheres³⁻⁶). Sua prevalência aumenta com a idade, sendo rara antes dos 30 anos. A frequência dos casos por idade apresenta uma curva unimodal, com um pico aos 71 anos (neste caso, o carcinoma de mama em homens se comporta de modo similar ao carcinoma de mama em mulheres pós-menopáusicas). Nos estudos dos casos nos Estados Unidos, a taxa de ocorrência em homens negros tende a ser de 48 a 60% maior do que em homens brancos⁶.

As taxas de prevalência variam geograficamente, sendo maiores na África, em países como Zâmbia e Egito (variando entre 5 e 15 casos a cada 100 mil habitantes), onde causas infecciosas endêmicas provocam dano hepático e hiperestrogenismo secundário³. A frequência está entre 1 para cada 100.000 habitantes nos países da Europa e dos Estados Unidos, sendo menor em países como Japão (menos de 5 casos por um milhão de habitantes)^{4,7,8}. Homens judeus apresentam maiores taxas de incidência, independentemente do local onde vivem (2 a 3 casos por 100.000/habitantes ao ano). As taxas de incidência e de mortalidade vêm se mantendo estáveis, mas um estudo apresentou aumento de incidência no Estado da Flórida, Estados Unidos, onde foi realizada uma comparação entre o ano de 1990, que demonstrou uma taxa de 0,9/100.000, e o ano de 2000, quando a taxa foi de 1,5/100.000⁴.

Fatores de risco

De forma similar ao que ocorre na maioria das neoplasias, a etiologia é desconhecida, porém são conhecidos fatores associados ao maior risco. Há fatores de risco similares e distintos aos das mulheres.

Fatores genéticos

História familiar positiva em parentes de primeiro grau está presente em 20% dos casos. A predisposição genética está associada ao câncer de mama, o que pode aumentar até 2,5 vezes o risco de desenvolver a doença⁹. As alterações genéticas, como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, de herança autossômica dominante, também estão envolvidas na carcinogênese mamária masculina. A mutação que acomete o gene BRCA2 é a mais comum e pode estar presente em 4 a 40% dos casos. Os tumores associados a essas mutações tendem a acometer pacientes mais jovens e, portanto, têm prognóstico desfavorável^{4,8}.

Fatores ambientais

Alguns autores relatam associação à exposição ocupacional. São exemplos: homens com exposição profissional crônica a altas temperaturas e trabalhadores em indústrias químicas, de sabão e perfumes^{4,8,10}. Existem ainda evidências em relação à exposição profissional à gasolina e em homens que trabalham em empresas de fumo^{4,8}. Na literatura existem relatos de que, em consequência da exposição a campos eletromagnéticos, ocorre a formação de tumores mamários em animais, por causa da inibição da glândula pineal, com diminuição da melatonina. Um estudo mostra aumento do risco nessa situação, porém não definiu claramente o tempo de exposição necessário⁴.

A radiação ionizante está bem definida como fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama em mulheres, principalmente se ocorrer precocemente, na época do desenvolvimento mamário. É indiferente se a exposição ocorreu por fins diagnósticos ou terapêuticos. Em homens há também relato de aumento de casos de câncer de mama em sobreviventes à explosão das bombas atômicas^{4,9}. A associação entre consumo de álcool e câncer de mama é bem definida para mulheres, mas ainda é controversa em homens. Um estudo europeu multicêntrico mostrou associação entre ingestão de álcool e aumento da chance de câncer de mama masculino⁴.

Fatores hormonais

O uso de estrogênio exógeno aumenta o risco de tumores, como no tratamento hormonal do câncer de próstata e em seu uso por transexuais. Nesta situação, existem relatos até do desenvolvimento de câncer de mama bilateral⁸. Em relação ao risco associado com o estrogênio endógeno, as evidências são mistas. Na síndrome de Klinefelter (cariótipo 47XXY e fenótipo mostrando disgenesia testicular, ginecomastia e redução dos níveis de testosterona e aumento das gonadotrofinas) existe aumento do risco de câncer de mama, que é de 20 a 50 vezes maior do que em homens com cariótipo 46XY^{4,8,10}.

Obesidade é uma das causas mais frequentes de hiperestrogenismo em homens e tem sido implicada como fator de risco para câncer de mama. Um estudo mostrou que obesidade duplica o risco em comparação com o caso-controle¹¹. A associação com cirrose, que cursa com hiperestrogenismo, ainda não foi demonstrada. Contudo, existe um estudo com uma amostra de 11 mil homens com cirrose mostrando que, neste grupo, a ocorrência de câncer de mama foi quatro vezes maior do que na população em geral^{4,12}. A ginecomastia, que é comum em adolescentes e em pacientes mais idosos, não está definida como fator de risco^{3,9}. Há relato de casos de tumores bilaterais de mama masculina que ocorreram em pacientes com hiperprolactinemia secundária a adenomas hipofisários⁴.

Outros fatores

Autores descrevem ainda que homens com outros fatores, tais como orquite, infertilidade, puberdade tardia, hipercolesterolemia,

anormalidades testiculares incluindo ocorrência de parotidite antes dos 20 anos, criptorquidia, hérnia inguinal congênita e orquiectomia (unilateral ou bilateral), têm maior risco de apresentar câncer de mama^{4,6,13}.

Apresentação clínica e radiológica

O câncer de mama em homens raramente é diagnosticado na fase assintomática ou na ausência de sinais clínicos, o que se justifica pela ausência de qualquer tipo de rastreamento, como ocorre nas mulheres⁸. O achado mais comum no exame físico, encontrado em 70 a 80% dos casos, é a massa mamária subareolar, firme e indolor, que tende a ser central^{10,14,15}. Com o avanço da doença, podem surgir alterações mamilares, tais como retração (9%), derrames (6%) e ulcerações (6%)^{8,16}. O câncer mamário, em ambos os sexos, tem predileção pelo lado esquerdo em relação ao direito¹³. Já a ocorrência de câncer de mama bilateral em homens é muito rara⁶.

O diagnóstico, habitualmente, apresenta atraso considerável em relação ao início dos sintomas. Nos primeiros trabalhos, esse atraso alcançou 21 meses e, nas últimas séries, tem diminuído para 6 a 10 meses. Essa demora no diagnóstico foi atribuída tanto à raridade da doença como ao baixo índice de suspeita, por parte dos médicos e dos pacientes. O diagnóstico em cerca de 40% dos casos de tumores em homens é feito em pacientes com tumores avançados (estágios III e IV)^{4,8}. A doença metastática assemelha-se à das mulheres, com predomínio de metástases em pulmões e ossos. A ocorrência de metástases hepáticas é bem mais rara do que em mulheres. Além disso, quando um carcinoma de mama é detectado em homens, deve-se sempre considerar a possibilidade de tratar-se de uma metástase de câncer de próstata. Essa diferenciação pode ser implementada com o uso da imuno-histoquímica⁹.

Na mamografia, o câncer masculino se caracteriza como uma massa subareolar, geralmente excêntrica, com margens espiculadas e frequentemente lobulada, que é acentuada pela distorção da arquitetura mamária habitual. O achado de microcalcificações associadas é bem menos frequente em homens do que em mulheres, ocorrendo em cerca de 50 a 60% dos casos^{2,3,5}.

Diagnóstico

Os procedimentos para o diagnóstico são similares aos realizados em mulheres e incluem história clínica, métodos de imagem e estudo anatomopatológico. A maioria dos autores recomenda que massas mamárias em homens acima de 40 anos devem ser investigadas. O diagnóstico diferencial inclui doenças, tais como: ginecomastia, abscessos, hematomas, lipomas, necrose

gordurosa, ectasia ductal, papiloma intraductal, sarcomas, cistos e doença metastática^{8,17}.

A mamografia é um bom exame para homens acima de 50 anos com lesões mamárias, mostrando uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90%. A ultrassonografia também pode ser usada como método auxiliar, principalmente para avaliação do comprometimento linfonodal⁵. A biópsia por agulha grossa ou a punção aspirativa por agulha fina são indicadas para o diagnóstico. Há preferência pelo uso da biópsia em relação à punção aspirativa, por ser um procedimento diagnóstico mais definitivo, podendo-se caracterizar a presença ou não de invasão⁴.

Histopatologia

O estudo anatomopatológico mostra que 90% pertencem ao tipo ductal não especial. O tipo lobular é bastante raro, acometendo cerca de 1% dos casos, o que parece ser explicado pela ausência de unidades lobulares bem formadas na mama masculina. Foram descritos todos os subtipos histológicos, como mucinoso, tubular, inflamatório e do tipo Paget, em frequências baixas, similares às aquelas encontradas em mulheres^{4,6}. Em homens, 90% dos casos são carcinomas invasores, e 10%, *in situ*. Os carcinomas ductais *in situ* apresentam padrões de crescimento variado e são, em sua maioria, classificados como papilares de baixo grau ou intermediário^{4,8}.

O estudo dos receptores hormonais mostrou maior taxa de positividade em relação ao câncer de mama feminino. Em homens, positividade superior a 90% para o receptor de estrogênio foi relatada, contra 70% no câncer feminino, e de 80 a 90% para o receptor de progesterona em homens *versus* 60% em mulheres. As taxas de positividade em tumores masculinos são bastante similares ao perfil imuno-histoquímico encontrado em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama^{4,8,11}.

No estudo dos marcadores moleculares, como receptor para o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), os resultados são controversos. Inicialmente, os trabalhos sugeriam maior positividade em carcinomas masculinos do que nas mulheres, mas um estudo demonstrou que 56% dos tumores de mama em homens eram HER2 positivos, o que foi superior aos valores encontrados em mulheres¹⁸. No entanto, esses dados não foram reproduzidos, e valores iguais ou abaixo de 14,8% de positividade para HER2 foram relatados⁸. Esses resultados discrepantes sugerem que, inicialmente, possa ter havido uma avaliação superestimada dos valores de HER2¹⁸.

Atualmente, acredita-se que esse marcador seja menos expressivo em homens do que em mulheres. Há estudos mostrando que o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (EGFR/HER1) em mulheres é expresso em 30 a 60%

dos casos e representa um fator de prognóstico negativo, pois apresenta uma correlação inversa com os receptores de estrogênio. Poucos estudos avaliaram esse marcador em homens, com resultados conflitantes quanto à positividade encontrada, variando de 20 a 76%^{18,19}.

O p53 expressou-se de forma mista: similar ao das mulheres em alguns trabalhos e, em outros, menos frequentes¹¹. Os dados sobre fenótipo molecular em câncer de mama são considerados promissores, pois permitem distinguir tumores basais e os HER2/neu, que apresentam pior prognóstico, menor sobrevida e maior chance de recidiva da doença^{20,21}. Já a expressão das chamadas citoqueratinas luminais (CK 7, 8, 18 e 19) corresponde a tumores de melhor evolução e é expressa pela maioria dos tumores²². Os dados a respeito dos perfis de expressão gênica são limitados. Recentemente, Ciocca et al.²³ publicaram estudo descrevendo os perfis de citoqueratinas expressos no câncer de mama masculino em casos da América do Norte e da Europa. O painel de anticorpos utilizados foi CK 5/6, 14, 17, 18 e 19 associado ao receptor de estrogênio.

Foram testados para HER2/neu apenas os casos que apresentavam positividade para citoqueratinas basais. Os resultados mostraram predomínio do tipo luminal (80%), fenótipo basal em 12% e nenhum caso com superexpressão de HER2/neu. Nesses resultados também foi descrita a chamada expressão mista, ou seja, tumores que expressam citoqueratinas basais, porém apresentam positividade para estrogênio. Existem relatos dessa relação em tumores de mama femininos. Tumores classificados como basais também apresentam positividade para o receptor de estrogênio em cerca de 30% dos casos^{22,24}.

Em 2007, Freitas²⁵ estudou 20 casos de tumores invasores de mama em homens do Rio Grande do Sul, sendo realizado um painel de anticorpos, composto por receptor de estrogênio, citoqueratinas 5/6, citoqueratinas 8/18, HER1 e HER2. Como resultado, a média de idade foi de 68 anos, a média de tamanho tumoral foi de 2,8 cm, o grau histológico mais frequente foi o tipo II e a média de linfonodos acometidos foi de 5,2. A análise imuno-histoquímica dos 20 casos revelou 14 tumores do tipo luminal, 1 do tipo basal, 3 do tipo HER2 e 2 do tipo nulo. De forma similar ao que ocorre em mulheres, foi demonstrada a existência de várias expressões gênicas nos tumores, com predomínio do tipo luminal. Isso sugere que o câncer de mama não é uma doença única, apresentando variabilidade em seu comportamento e prognóstico.

Tratamento

Os tratamentos baseiam-se, frequentemente, nas mesmas recomendações utilizadas para as mulheres. Ao longo do século XX, o procedimento cirúrgico padrão recomendado

era a mastectomia radical. Com o passar do tempo, iniciou-se a utilização de procedimentos menos invasivos, como a mastectomia radical modificada e a mastectomia simples. O tratamento cirúrgico engloba ressecção completa do tecido mamário, incluindo o mamilo, e esvaziamento axilar. Em tumores avançados pode haver a necessidade de enxertos cutâneos, em decorrência de dificuldades de fechamento primário após a cirurgia^{4,13}.

Os estudos sobre o uso da biópsia do linfonodo sentinela têm demonstrado resultados promissores e, possivelmente, se tornará um procedimento habitual e útil no estadiamento do câncer de mama em homens, à semelhança do que ocorre nas mulheres^{4,8}. A radioterapia adjuvante locorregional (incluindo parede torácica e linfonodos) tem sido usada, seguindo as mesmas indicações das mulheres: tumores grandes, extensão tumoral à pele, aréola mamilar ou músculo peitoral maior e comprometimento linfonodal. Na verdade, esse procedimento terapêutico tem sido mais usado em homens do que em mulheres, pelo fato de que os tumores masculinos tendem a se apresentar como doenças mais avançadas localmente e biologicamente mais agressivas¹⁹.

Para o tratamento sistêmico da doença, o uso do tamoxifeno, agente antiestrogênico, é geralmente recomendado para homens e mulheres. Sabe-se que, em mulheres com tumores positivos para receptores estrogênicos, o tratamento com tamoxifeno aumenta a sobrevida⁸. Como a maioria dos tumores estudados em homens mostrou-se positiva para receptores de estrogênio, imagina-se que estes também sejam beneficiados com o tratamento antiestrogênico^{13,14}. Estudos retrospectivos não randomizados mostraram maior sobrevida global e livre de doença nos homens tratados com tamoxifeno, em comparação aos não tratados. Esses estudos podem ter subestimado o efeito do tamoxifeno, já que os homens do grupo de tratamento adjuvante receberam tal medicação por, no máximo, dois anos. Sabe-se que o tempo ideal de uso do tamoxifeno é de, no mínimo, cinco anos, sendo esse o período que deve ser utilizado para obtenção do seu melhor efeito^{4,8}. É importante ressaltar que a terapia hormonal provavelmente deva ser indicada apenas em tumores positivos para receptores hormonais^{14,26}.

Os estudos sobre o tratamento adjuvante, incluindo os inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol), ainda são insuficientes. Outra opção no tratamento de câncer de mama metastático é a ablação gonadal por meio de procedimentos, como a orquiectomia, a adrenalectomia e até mesmo a hipofisectomia. Atualmente, essas opções são consideradas de segunda linha, em razão dos riscos dos procedimentos e dos efeitos negativos para os pacientes¹⁴.

A quimioterapia sistêmica, apesar de os estudos serem limitados, parece melhorar a sobrevida dos pacientes com doença metastática, principalmente daqueles não responsivos ao tratamento hormonal^{4,13}. Essa opção terapêutica

pode ser sugerida a pacientes com grande risco de recorrência, seguindo-se os mesmos critérios utilizados para seu uso em mulheres: presença de tumor primário medindo mais de 1 cm e linfonodos positivos¹². Em relação ao uso do trastuzumab, os dados são escassos, mas parece haver benefícios quando utilizado especificamente em tumores que apresentam superexpressão de HER2⁴.

Prognóstico

Os fatores prognósticos são similares aos das mulheres, incluindo: tamanho do tumor, grau histológico, acometimento dos linfonodos axilares e presença de receptores hormonais. O comprometimento dos linfonodos axilares é um fator prognóstico negativo e homens com linfonodos positivos têm risco de morte 50% maior, em relação aos casos com linfonodos negativos^{4,27}. A ideia de que o câncer de mama masculino tem pior prognóstico do que o feminino perdurou por longos períodos na literatura²⁶. Contudo, com a continuidade dos estudos, demonstrou-se que quando homens e mulheres com câncer de mama são pareados quanto à idade e ao estadiamento dos tumores, apresentam prognósticos similares.

Assim, o sexo isoladamente não constitui fator de mau prognóstico. Esses resultados também mostraram que a ideia anterior de prognóstico adverso está provavelmente ligada ao fato de que os tumores de mama em homens tendem a ocorrer em pacientes de idade mais avançada e menor sobrevida em cinco anos, causada por mortes por outras patologias, e não associada ao câncer. Uma série de casos de pacientes masculinos com câncer de mama demonstrou que cerca de 40% dos pacientes foram a óbito por outras causas que não o câncer de mama^{4,13,14}.

Os fatores mais importantes para o prognóstico são o estadiamento da doença no diagnóstico e o comprometimento axilar^{8,26}. As taxas de sobrevida geral estimadas são de, aproximadamente, 40 a 65% em 5 anos e de 17 a 50% em 10 anos. Essas se modificam quando os pacientes são agrupados pelo estadiamento, sendo de 75 a 100% para o estágio I, de 50 a 80% para o II e de 30 a 60% para o estágio III. O estadiamento da doença pode prever a sobrevida^{4,20}.

Conclusão

O carcinoma de mama masculino apresenta características imuno-histoquímicas e moleculares distintas daquelas encontradas em mulheres, o que implica uma via patogênica diferente na evolução e na progressão da doença. Tais diferenças podem determinar manejo terapêutico diferenciado em comparação com o câncer de mama feminino.

Referências

- Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel HJ. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol*. 2005;15;15(10):773-80.
- Nguyen C, Kettler MD, Swirsky ME, Miller VI, Scott C, Krause R, et al. Male breast disease: pictorial review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013;33(3):763-79.
- Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*. 2005;7(10):471-9.
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobaygi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367(9510):595-604.
- Meguerditchian AN, Falardeau M, Martim G. Male breast carcinoma. *Can J Surg*. 2002;45(4):296-302.
- Lattin GE, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. Diseases of the male breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013;33(2):461-89.
- Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control*. 2006;17(2):127-36.
- Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, Zurrida S, Renne G, Intra M, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Inter J Oncol*. 2004;24(3):663-70.
- Carmalt HL, Mann LJ, Kennedy CW, Fletcher JM, Gillet DJ. Carcinoma of the male breast: a review and recommendations for management. *Aust and N Z J Surg*. 1998;68(10):712-5.
- Vetto J, Jun SY, Paduch D, Eppich H, Shih R. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg*. 1999;177(5):379-83.
- Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers. A population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(1):36-41.
- Meguerditchian AN, Falardeau M, Martim G. Male breast carcinoma. *Can J Surg*. 2002;45(4):296-302.
- Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer*. 1998;34(9):1341-7.
- Chung HC, Koh EH, Roh JK, Min JS, Lee KS, Suh CO, et al. Male breast cancer-a 20-year review of 16 cases at Yonsei University. *Yonsei Med J*. 1990;31(3):242-50.
- Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bourke JB, Blamey RW, Robertson JF. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg*. 1997;173(3):185-8.
- Lattin GE, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. Diseases of the male breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2013;33(2):461-89.
- Hodgson NC, Button JH, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS. Male breast cancer: is the incidence increasing? *Ann Surg Oncol*. 2004;11(8):751-5.
- Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg*. 2001;182(4):389-92.
- Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bell JA, Elston CW, Bourke JB, et al. Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. *Anticancer Res*. 1997;17(3c):2335-8.
- Giordano SH. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002;137(8):678-87.
- Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobaygi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51-7.

22. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Blamey RW, Robertson JF, Nicholson RI, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* 2004;203(2):661-71.
23. Ciocca V, Bombonati A, Gatalica Z, Di Pasquale M, Milos A, Ruiz-Orrico A, et al. Cytokeratin profiles of male breast cancers. *Histopathol.* 2006;49(4):365-70.
24. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol.* 2002;161(6):1991-6.
25. Freitas AMS. Fenotipagem molecular do carcinoma de mama masculino por imuno-histoquímica [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; 2007.
26. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, LI H, Joseph KA, Ditkoff BA, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg.* 2004;139(10):1079-82.
27. Clark JL, Nguyen PL, Jaszcz WB, Jatoi A, Niehans GA. Prognostic variables in male breast cancer. *Am Surg.* 2000;66(5):502-11.