

Câncer de mama masculino: uma doença diferente?

Male breast cancer: a different disease?

Leonardo Leiria de Moura da Silva¹, Nadima Vieira Toscani¹, Márcia Silveira Graudenz²

Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

¹Médicos pesquisadores do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

²Professora associada II do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e professora adjunta I do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Endereço para correspondência: Márcia Silveira Graudenz, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Rua Sarmento Leite, 245 – Anexo 1. 90050-170, Porto Alegre, RS. Telefax: (51) 3303-9000, e-mail: marciagra@terra.com.br

Recebido em: 30/9/2008. Aceito após modificações em: 8/1/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Masculino;
Prognóstico;
Histologia.

Keywords

Breast cancer;
Male;
Prognosis;
Histology.

RESUMO

O câncer de mama em homens é uma doença pouco conhecida e, em razão de sua raridade, existem poucos ensaios clínicos e publicações abordando-o. Nosso objetivo é revisar a literatura focando a epidemiologia, os fatores de risco, a patologia e os marcadores tumorais do câncer de mama em homens. O câncer de mama em homens corresponde a 1% de todas as neoplasias da mama. Os fatores de risco incluem hiperestrogenismo, idade, ascendência judaica, história familiar, síndrome de Klinefelter. Os dados sobre patologia mostram que 90% dos tumores são ductais invasivos, 80% apresentavam receptores de estrógeno e 80% a 90%, receptores de progesterona positivos. O tratamento é extrapolado dos estudos sobre câncer de mama feminino: cirurgia, hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia são usados seguindo as *guidelines* femininas. 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 imunoistoquímicas, mas não existem estudos suficientes para avaliar o impacto dessa característica no prognóstico e tratamento dessa neoplasia.

ABSTRACT

Breast cancer in men is an unknown disease, because the rarity of the disease precludes large randomized trials and a great number of publications. Our goal is to review of the literature focusing on the epidemiology, risk factors, pathology and molecular markers and treatment of breast cancer in men. Carcinoma of the male breast accounts for 1% of all breast cancers. Risk factors include hiperestrogenism, age, Jewish ancestry, family history, and Klinefelter syndrome. Pathology data reviewed shown: 90% of tumors were invasive ductal carcinoma, 80% of tumors were estrogen receptor positive, 80% to 90% were progesterone receptor positive. Treatment is extrapolated from female studies: surgery, adjuvant hormonal therapy, radiotherapy and chemotherapy, using the same guidelines as for women. Prognostic factors include tumor size, histological grade, and lymph node status. Breast cancer is similar in men and women; however, breast cancer in men has imuno-histochemistry particularities and there is no enough studies regarding the impact of such differences in prognosis, treatments strategies.

Epidemiologia

O câncer de mama masculino é uma doença incomum¹, representando cerca de 1% de todos os cânceres de mama, menos de 1% de todos os cânceres que ocorrem em homens, sendo responsável somente por menos de 0,1% das mortes em homens^{2,3}. Para o ano de 2005, foram estimados 1.690 novos casos de câncer masculino nos Estados, com 460 casos fatais^{2,4}. A média da idade dos pacientes ao diagnóstico é de 60 a 70 anos na maioria dos estudos, sendo relatado que o câncer de mama em homens tende a ser diagnosticado em idade mais avançada do que em mulheres^{2,5-7}. Sabe-se que a prevalência do câncer de mama em homens aumenta com a idade, sendo rara antes dos 30 anos⁶. A frequência dos casos por idade apresenta uma curva unimodal, com um pico aos 71 anos e, neste aspecto, o carcinoma de mama em homens se comporta de modo similar ao carcinoma de mama de mulheres pós-menopáusicas⁵. Nos estudos dos casos dos Estados Unidos, a taxa de ocorrência em homens negros tende a ser de 48% a 60% maior que em homens brancos⁴.

As taxas de prevalência do câncer de mama em homens 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 causam dano hepático e hiperestrogenismo secundário. A frequência está entre um para cada 100 mil habitantes nos países da Europa e dos Estados Unidos, sendo menor em países como Japão (menos de cinco casos por um milhão de habitantes)^{5,6}. Homens judeus apresentam maiores taxas de incidência, independentemente do local onde vivem (2 a 3 casos por cada 100 mil/habitantes ao ano)^{2,5}. As taxas de incidência e de mortalidade vêm se mantendo estáveis, mas um estudo apresentou aumento de incidência no estado da Flórida, Estados Unidos, comparando o ano de 1990 que demonstrou uma taxa de 0,9/100.000 em relação ao ano de 2000, quando a taxa foi de 1,5/100.000⁸.

Fatores de risco

De forma similar ao que ocorre na maioria dos cânceres, a etiologia é desconhecida, porém são conhecidos fatores associados a maior risco para o câncer de mama masculino. 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 homens com câncer de mama, e a predisposição genética está associada ao câncer de mama, o que pode aumentar até 2,5 vezes o risco de desenvolver a doença. As alterações genéticas, como as 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 tumores de mama em homens. Os tumores associados a essas mutações tendem a acometer pacientes mais jovens e estão associados a prognóstico desfavorável^{2,3,5,6,9}.

Fatores ambientais

Alguns autores relatam maior frequência de câncer de mama masculino associado à exposição ocupacional. São exemplos disso homens com exposição profissional crônica a altas temperaturas e trabalhadores em indústrias químicas, de sabão e perfumes^{6,7,10}. Existem ainda evidências em relação à exposição profissional à gasolina e também em homens que trabalham em empresas de fumo^{5,7}.

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. Em homens, há um estudo mostrando aumento de risco nessa situação e outro de caso controle que também verificou aumento de risco relativo, porém não definiu claramente tempo de exposição em relação ao risco⁵.

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^{3,5}.

A associação entre ingestão alcoólica e câncer de mama é bem definida para mulheres, mas ainda é controversa em homens¹¹. Um estudo europeu multicêntrico mostrou associação entre ingestão de álcool e aumento da chance de câncer de mama masculino⁵.

Fatores hormonais

O uso de estrogênio exógeno aumenta o risco de tumores em situações como, por exemplo, o tratamento hormonal do câncer de próstata e seu uso por transsexuais. Existem relatos até do desenvolvimento de cânceres de mama bilaterais nesta situação⁶.

Já sobre o 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 um risco de câncer de mama aumentado que é de 20 a 50 vezes maior do que em homens com cariótipo 46XY^{5,6,10}.

Obesidade é uma das causas mais frequentes de hiperestrogenismo em homens e tem sido implicada como fator de risco para câncer de mama. Hsing e colegas²⁵

mostraram que obesidade duplica o risco de carcinoma de mama em homens em comparação com controles¹².

A associação entre a cirrose, que cursa com hiperestrogenismo, e o câncer de mama em homens ainda não foi demonstrada de forma inequívoca. Porém, existe um trabalho com uma amostra de 11 mil homens com cirrose mostrando que neste grupo a ocorrência de câncer de mama foi quatro vezes maior que na população em geral^{13,7}.

A ginecomastia, que é uma ocorrência comum em adolescentes e em pacientes mais idosos, não está definida como fator de risco para o câncer de mama em homens^{3,5}.

Há relatos de casos de tumores bilaterais de mama masculina que ocorreram em pacientes com hiperprolactinemia secundária a adenomas hipofisários⁵.

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^{4,5,9}.

Apresentação clínica e radiológica

O câncer de mama em homens raramente é diagnosticado em fase assintomática ou na ausência de sinais clínicos, o que se justifica pela ausência de qualquer tipo de rastreamento, como ocorre com as mulheres⁶.

O achado mais comum do exame físico, encontrado em 70% a 80% dos casos, é a massa mamária subareolar, firme e indolor, que tende a ser central^{10,13,14}. Com o avanço da doença, podem surgir alterações mamilares, tais como retração (9%), derrames (6%) e ulcerações (6%)^{2,6}. O câncer mamário, em ambos os sexos, tem predileção pelo lado esquerdo em relação ao direito^{2,9}. Já a ocorrência de câncer de mama bilateral em homens é muito rara⁴.

O diagnóstico do câncer mamário em homens 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, tanto pelos médicos como pelos pacientes. O diagnóstico em cerca de 40% dos casos de tumores em homens é feito em pacientes com tumores avançados estágios III e IV^{1,5,6}.

A doença metastática assemelha-se à das mulheres, com predomínio de metástases em pulmões e ossos. A ocorrência de metástases hepáticas em homens é bem mais rara do que em mulheres. Além disso, quando um carcinoma primário 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 imunoistoquímica³.

Na mamografia, o câncer masculino se caracteriza como uma massa subareolar, geralmente excêntrica, 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, nas quais ocorre em cerca de 50% a 60% dos casos⁵⁻⁷.

Diagnóstico

Os procedimentos para o diagnóstico do câncer de mama masculino são similares aos realizados para o diagnóstico da doença 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^{6,7}.

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 meio auxiliar, principalmente em relação ao comprometimento linfonodal^{2,7}.

Biópsia por agulha grossa ou punção aspirativa por agulha fina podem ser indicadas para 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 invasão⁵.

Histopatologia

Tipos histológicos

O estudo anatomopatológico dos tumores de mama masculina mostra que 90% pertencem ao tipo ductal não especial. O tipo lobular é bastante raro, acometendo 1% ou menos dos casos, o que parece ser explicado pela ausência de unidades lobulares bem formadas na mama masculina. Foram descritos todos os subtipos histológicos em cânceres de mama masculina, como mucinoso, tubular, inflamatório e do tipo Paget, em frequências baixas, similares às aquelas encontradas em mulheres^{2,4,5}.

Em homens, 90% dos casos são carcinomas invasores e 10% *in situ*. Os carcinomas ductais *in situ* apresentam

padrões de crescimento variado e são, na maioria, classificados como papilares de baixo grau ou intermediário^{2,5,6}.

Receptores hormonais e marcadores tumorais

O estudo dos receptores hormonais no câncer de mama masculino 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 imunoistoquímico encontrado em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama^{5,6,12}.

Sobre o estudo dos marcadores moleculares, como o receptor para o fator de crescimento epidérmico humano dois (HER2), os resultados são controversos. Inicialmente os trabalhos sugeriam maior positividade em carcinomas masculinos do que em mulheres, mas um estudo demonstrou que 56% dos tumores de mama em homens eram HER2 positivos, o que foi superior aos valores encontrados em mulheres¹⁵. No entanto, esses dados não foram reproduzidos, e valores iguais ou abaixo de 14,8% de positividade para HER2 foram relatados⁶. Esses resultados discrepantes sugerem que inicialmente possa ter havido uma avaliação superestimada dos valores de HER2¹⁵. Atualmente, acredita-se que esse marcador seja menos expresso 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 que 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%^{14,16}.

O p53, em homens com câncer de mama, expressou-se de forma mista: similar ao das mulheres em alguns trabalhos e em outros menos frequentes^{2,12}.

Fenotipagem molecular do carcinoma de mama masculina

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 doença¹⁶⁻¹⁸. 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 tumores¹⁹.

Os dados a respeito dos perfis de expressão gênica no câncer de mama em homens são limitados. Recentemente, Ciocca *et al.* 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 estrogênio²⁰. 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 feminina. Tumores classificados como basais também apresentam positividade para o receptor de estrogênio em cerca de 30% dos casos^{19,21}.

Em 2007, Freitas estudou 20 casos de tumores invasores de mama em homens do Rio Grande do Sul, sendo realizado nestes um painel de anticorpos composto por receptor de estrogênio, citoqueratinas 5/6, citoqueratinas 8/18, HER1 e HER2²². Como resultados, a média de idade foi 68 anos, a média de tamanho tumoral foi 2,8 cm, o grau histológico mais frequente foi o tipo II e a média de linfonodos acometidos foi de 5,2. A análise imunoistoquímica 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 de mama masculino, com predomínio do tipo luminal. Isso sugere que o câncer de mama não é uma doença única, logo apresenta variabilidade em seu comportamento e prognóstico.

Tratamento

Os tratamentos oferecidos aos homens com câncer de mama baseiam-se frequentemente nas mesmas recomendações utilizadas para as mulheres. Ao longo do século 20, procedimento cirúrgico padrão recomendado tradicionalmente foi a mastectomia radical. Com o passar do tempo, houve tendência ao uso de procedimentos menos invasivos como a mastectomia radical modificada e a mastectomia simples, já que esses novos procedimentos não causaram diminuição da sobrevida dos pacientes. O tratamento cirúrgico do câncer de mama em homens engloba ressecção completa do tecido mamário, incluindo mamilo e esvaziamento axilar. Em tumores avançados, pode haver a necessidade de enxertos cutâneos em decorrência de dificuldades de fechamento primário após a cirurgia^{5,9}.

Os estudos sobre o uso da biópsia do linfonodo sentinela têm demonstrado resultados promissores e é possível que se torne um procedimento habitual e útil no diagnóstico e no estadiamento do câncer de mama em homens linfonodo-negativos, à semelhança do que ocorre no câncer de mama em mulheres^{5,6}.

A radioterapia adjuvante locorregional (incluindo parede torácica e linfonodos) tem sido usada em homens, 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 agressivas^{2,23}.

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 sobrevida⁶. 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^{7,9}. 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^{5,6}. É importante ressaltar que a terapia hormonal provavelmente deva ser indicada apenas em tumores positivos para receptores hormonais^{3,13,24}. Tratamento adjuvante incluindo os inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol) ainda é insuficiente.

Outra opção no tratamento de câncer de mama metastático em homens é a ablação gonadal por meio de procedimentos como a orquiectomia, 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 pacientes.

A quimioterapia sistêmica, apesar de os estudos serem limitados, parece melhorar a sobrevida dos pacientes com doença metastática, principalmente naqueles não responsivos ao tratamento hormonal^{5,9}. 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 (um) cm e linfonodos positivos^{2,7}.

Em relação ao uso do trastuzumab, os dados são escassos, mas parece haver benefícios quando utilizados especificamente em tumores que apresentam superexpressão de HER2⁵.

Prognóstico

Os fatores prognósticos do câncer de mama masculino são similares aos das mulheres, incluindo: tamanho do tumor, grau histológico, estado dos linfonodos axilares e presença de receptores hormonais. O comprometimento dos linfonodos axilares é um fator prognóstico negativo para o câncer de mama masculino e homens com linfonodos positivos têm risco de morte 50% maior em relação aos linfonodos negativos^{2,5,17}.

A ideia que o câncer de mama masculino tem pior prognóstico que o feminino perdurou por longos períodos na literatura, envolvendo o prognóstico do câncer de mama masculino²⁴. Porém, 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 prognóstico¹. 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 ao óbito por outras causas que não o câncer de mama^{5,9,13}.

Os fatores mais importantes para o prognóstico são o estadiamento da doença no diagnóstico e o comprometimento axilar^{6,24}. As taxas de sobrevida geral, estimadas para o câncer de mama masculino, são de aproximadamente 40% a 65% em cinco 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^{5,16}.

Conclusões

O carcinoma de mama masculino apresenta características imunoistoquímicas 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

1. 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(10):773-80.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

Câncer de mama masculino: uma doença diferente?

Silva, Toscani, Graudenz

- Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*. 2005;7(10):471-9.
- 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.
- 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.
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobaygi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006; 367(9510):595-604.
- Gennari R, Curigliano G, Jerezek-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.
- Meguerditchian AN, Falardeau M, Martim G. Male breast carcinoma. *Can J Surg*. 2002;45(4):296-302.
- 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.
- Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer*. 1998;34(9):1341-7.
- 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.
- Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Second edition. New York: Mc Graw-Hill; 1999.
- 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.
- 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.
- 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.
- Giordano SH. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002;137(8): 678-87.
- Clark JL, Nguyen PL, Jaszcz WB, Jatoi A, Niehans GA. Prognostic variables in male breast cancer. *Am Surg*. 2000;66(5):502-11.
- Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobaygi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Co Chien HT, Fraumeni JF Jr. Risk factors for male breast cancer. *Cancer Causes Control*. 1998;9(3):269-75.