



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Cancro da Mama no Homem

Ana Cristina de Pinho Teixeira Reis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, junho de 2019

Dedicatória

À minha mãe, pelo apoio incondicional e exemplo de força, resiliência e coragem.

Ao meu pai, por todo o suporte e cuidado ao longo desta caminhada.

Aos meus amigos, pelo companheirismo que tornou estes últimos anos épicos.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. José Fonseca Moutinho, pela oportunidade de beneficiar da sua competência científica e disponibilidade fulcrais para a elaboração da presente dissertação.

Resumo

Introdução: O Cancro da Mama no Homem é uma doença rara que abrange cerca de 1% de todos os cancros da mama diagnosticados. A incidência, à semelhança da mulher, tem vindo a aumentar durante as últimas décadas. A idade média de diagnóstico é de 67 anos.

Objetivos: O objetivo desta monografia foi recolher as evidências científicas atuais relativamente ao cancro da mama no homem, abrangendo a epidemiologia, fatores de risco, patologia e perfil molecular, rastreio, diagnóstico, estadiamento, tratamento, prognóstico, seguimento e sequelas psicológicas.

Métodos: Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMED*, de artigos exclusivamente em português e inglês.

Discussão: Os fatores de alto risco associados ao cancro da mama no homem são: idade avançada, mutação *BRCA2*, história familiar de cancro da mama, Síndrome de Klinefelter, balanço hormonal com altos níveis circulantes de estrogénio, anormalidades testiculares, toma de estrogénio, exposição a radiação ionizante. O subtipo histológico mais frequente é o carcinoma ductal invasivo não específico (86,6%). A grande maioria dos cancros apresenta-se com positividade para os recetores de estrogénio e progesterona. O subtipo molecular mais frequente é o luminal B HER-2 negativo (48,6%). O sintoma de apresentação inicial na maioria dos homens é a sensação de um nódulo ou massa indolor subareolar. A recomendação *standart* para o diagnóstico inclui o exame objetivo da mama seguido de um exame de imagem (mamografia e ultrassonografia) e biópsia, no caso de suspeita de cancro. A mastectomia radical tem sido o tratamento cirúrgico tradicional e a cirurgia conservadora da mama tem sido usada com menor frequência. A terapêutica endócrina adjuvante é provavelmente o componente mais importante e a recomendação *standart* para o cancro com recetor de estrogénio positivo é o tamoxifeno, com uma duração compreendida entre os 5 e 10 anos. Testes genómicos, como o *Oncotype DX*, um ensaio de 21 genes que produz um score de recorrência, e *MammaPrint*, são cada vez mais usados para determinar o prognóstico e a probabilidade de a quimioterapia ser benéfica, na mulher. É provável que também venham a ser utilizados para a determinação do prognóstico do cancro da mama no homem.

Conclusão: É evidente a necessidade crescente de compreender melhor o cancro da mama, particularmente na identificação das diferenças entre o homem e a mulher, e na deliberação das implicações terapêuticas que as mesmas podem acarretar. Sempre que possível, investigações e ensaios clínicos sobre o tratamento devem incluir os homens, de forma a construir evidência científica que suporte futuras recomendações de tratamento.

Palavras-chave

Cancro da mama no homem; Carcinoma da mama masculino; Cancro da mama masculino.

Abstract

Introduction: Male breast cancer is a rare disease that covers about 1% of all breast cancers. The incidence, like women, has been increasing during the last decades. The mean age at diagnosis is 67 years.

Objectives: The objective of this monograph was to collect current scientific evidence regarding epidemiology, risk factors, pathology and molecular profile, screening, diagnosis, staging, treatment, prognosis, follow-up and psychological sequels of male breast cancer.

Methods: A bibliographic research was conducted in *PubMED* database of articles exclusively in Portuguese and English.

Discussion: The high-risk factors associated with breast cancer in men are: old age, *BRCA2* mutation, family history of breast cancer, Klinefelter syndrome, hormonal balance with high circulating levels of estrogen, testicular abnormalities, estrogen intake, radiation exposure ionizing agent. The most frequent histological subtype is non-specific invasive ductal carcinoma (86.6%). Most cancers are positive for estrogen and progesterone receptors. The most frequent molecular subtype is HER-2 luminal B (48.6%). The initial presenting symptom in most men is the sensation of a painless nodule or subareolar mass. The standard recommendation for diagnosis includes examination of the breast followed by imaging exam (mammography and ultrasound) and biopsy, in case of suspected cancer. Radical mastectomy has been the traditional surgical treatment and conservative breast surgery has been used less frequently. Adjuvant endocrine therapy is probably the most important component and the standard recommendation for cancer with estrogen receptor positive is tamoxifen, with a duration of between 5 and 10 years. Genomic tests, such as *Oncotype DX*, a 21-gene assay that produces a recurrence score, and *MammaPrint*, are increasingly being used to determine the prognosis and likelihood of chemotherapy being beneficial in women. It is likely that they will also be used to determine the prognosis of male breast cancer.

Conclusion: There is a growing need for a better understanding of breast cancer, particularly in the identification of differences between men and women, and in the deliberation of the therapeutic implications they may entail. Whenever possible, investigations and clinical trials on treatment should include men to build scientific evidence that supports future treatment recommendations.

Keywords

Male breast cancer; breast cancer in men; male breast carcinoma

Índice

Dedicatória.....	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Palavras-chave	V
Abstract	VI
Keywords	VII
Lista de Tabelas.....	X
Acrónimos	XI
1. Introdução e Contextualização epidemiológica	1
2. Objetivos e Metodologia	3
2.1 Objetivos	3
2.2 Metodologia.....	3
3. Resultados	4
3.1 Fatores de Risco	4
3.1.1 Demográficos	4
3.1.2 Genéticos.....	5
3.1.3 Exposição Ambiental	6
3.1.4 Hormonais	6
3.1.5 Fatores Protetores	7
3.2 Patologia e Perfil Molecular	9
3.2.1 Subtipo Histológico	9
3.2.2 Expressão de recetores tumorais de prognóstico	10
3.2.3 Subtipo Molecular.....	10
3.2.4 Painéis Multigenéticos	12
3.3 Rastreio e Diagnóstico	16
3.3.1 Prevenção e Rastreio.....	16
3.3.2 Clínica e Diagnóstico	17
3.4 Estadiamento	19
3.5 Tratamento	21
3.5.1 Loco-regional	21
3.5.2 Tratamento Sistémico Adjuvante	23
3.5.3 Tratamento do Cancro Metastático.....	25

Cancro da Mama no Homem

3.5.4 Medicina Personalizada	26
3.6 Prognóstico e Seguimento	28
3.6.1 Prognóstico.....	28
3.6.2 Seguimento	29
3.7 Sequelas Psicológicas	30
4. Discussão	32
5. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	34
Referências Bibliográficas	35
Anexos	40

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fatores de Risco no Cancro da Mama no Homem	8
Tabela 2: Perfil Molecular	13
Tabela 3: Análise das Principais Características do CM	14

Acrónimos

CMH Cancro da Mama no Homem

CM Cancro da Mama

ACS *American Cancer Society*

GCO *Global Cancer Observatory*

CMM Cancro da Mama na Mulher

SEER *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*

EUA Estados Unidos da América

RON Registo Oncológico Nacional

ER Recetor de estrogénio

PR Recetor de progesterona

EG Envolvimento Ganglionar

ELFMF Campos Magnéticos de Frequência Extremamente Baixa

ESMO *European Society for Medical Oncology*

DGS Direção Geral de Saúde

NCCN *National Comprehensive Cancer Network*

EORTC *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

HER-2 Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2

AR Recetor de androgénio

DCIS Carcinoma Ductal *in situ*

BGLS Biópsia de Gânglio Linfático Sentinela

RS Score de Risco de Recorrência

CCM Cirurgia Conservadora da Mama

RT Radioterapia

AI Inibidores da Aromatase

QT Quimioterapia

CDK Quinase Dependente da Ciclina

ILD Intervalo Livre de Doença

AVDs Atividades de Vida Diária

TC Tomografia Computorizada

RM Ressonância Magnética

SHBG Globulina de Ligação Às Hormonas Sexuais

1. Introdução e Contextualização epidemiológica

O Cancro da Mama no Homem (CMH) é uma doença rara que abrange cerca de 1% de todos os cancros da mama diagnosticados (1,2), menos de 0,5% dos cancros diagnosticados nos homens (2) e menos de 0,1% das mortes relacionadas com o cancro nos homens. (1)

De acordo com os dados de 2018 da *Global Cancer Observatory* (GCO) a incidência de Cancro da mama (CM), em todo o mundo, representou cerca de 11,6% (2.088.849) de todos os novos casos de cancro, e a mortalidade representou cerca de 6,6% (626.679) de todas as mortes por cancro. Na Europa, a incidência de CM, para ambos os sexos, foi de 25% (522.513); a mortalidade foi de 22% (137.707); a prevalência a 5 anos foi de 29,9% (2.054.887). (3)

A *American Cancer Society* (ACS) estima que para o CMH para o ano de 2019, nos Estados Unidos da América (EUA), serão diagnosticados 2670 novos casos de cancro da mama invasivo e cerca de 500 homens irão morrer devido ao CM. Comparativamente, para o Cancro da Mama na Mulher (CMM) a estimativa é de 268.600 novos casos e 41.760 mortes. (4)

De acordo com os dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) *Cancer Estatistic Review* disponibilizados pelo *National Cancer Institute* entre 2011 e 2015 a taxa de incidência, nos EUA, foi de 1,2 para o CMH comparativamente com 126,0 na mulher; a taxa de mortalidade foi de 0,3 comparativamente com 20,9 na mulher. Entre 2008 e 2014, nos EUA, a sobrevivência a 5 anos foi de 83% comparativamente com 89,7% na mulher. (5)

A incidência do CMH, à semelhança do CMM, tem vindo a aumentar durante as últimas décadas. (2,6) Dados do SEER, relativamente aos EUA, indicam que a taxa de incidência ajustada por idade aumentou de 0,85 casos por 100.00 homens na população geral, em 1975, para um máximo de 1,43 casos por 100.00, em 2011. (5)

Em Portugal, cerca de 1% de todos os CM são no homem. O cancro da mama é um dos cancros mais frequentes entre as mulheres portuguesas. Em 2012, surgiram cerca de 6088 novos casos e 1570 mortes, completando 30% de todos os cancros e 16% de todas as mortes por cancro. (7) Durante o período de tempo entre 1998 e 2011 diagnosticaram-se 71545 casos de cancro da mama em Portugal, compreendidos entre as idades de 30 e 84 anos. Quase metade destes casos verificaram-se em mulheres da região Sul 34016; 19804 em mulheres da região norte; 14742 da região centro; e as restantes 1394 e 1589 em mulheres das regiões autónomas dos Açores e da Madeira, respetivamente. A região Sul de Portugal apresentou a taxa *standartizada* para a idade mais elevada (155.83/100000), seguida da região Norte (132.42/100000), região Centro (126.50/100000), Açores (140.99/100000) e Madeira (137.45/100000). (8) De acordo com o Registo Oncológico Nacional (RON), em Portugal, verifica-se um aumento da taxa de incidência de CM ajustada à idade.(8) No entanto, a implementação de rastreios através da mamografia na mulher é um fator responsável por

diagnósticos mais precoces, contribuindo para este aumento. (9) A região Norte apresentou a taxa mais rápida de aumento da incidência (3,6% por ano) comparativamente à região sul (1,6%/ano) e centro (2,3%/ano). (8)

A idade média de diagnóstico do CMH é de 67 anos, superior à idade média de diagnóstico na mulher, 61 anos. (6) Na análise SEER efetuada entre 2005 e 2010 o CMH é mais prevalente entre os 50 e os 74 anos. (10)

Embora a taxa de mortalidade devido ao CM tenha melhorado nos últimos anos para todos os pacientes, verificou-se uma melhoria inferior relativamente aos homens. (10) Na análise SEER efetuada entre 2005 e 2010 verificou-se que os homens diagnosticados com CM têm uma sobrevivência significativamente pior, comparativamente às mulheres. (10) O risco de morte para pacientes homens foi 43% superior do que para pacientes mulheres, depois de se ajustar para outros fatores prognósticos. Em comparação com pacientes do sexo feminino, os pacientes do sexo masculino eram mais velhos e tinham maior probabilidade de serem negros, casados, ter um estadió mais avançado ao diagnóstico, ter doença com envolvimento ganglionar (EG+), positiva para os recetores de estrogénio (ER) e de progesterona (PR), menor probabilidade de serem submetidos a cirurgia conservadora. (10)

Uma vez que o CMH é uma doença rara, a investigação é mais difícil quanto às suas características biológicas e estratégias de tratamento. De facto, os pacientes do sexo masculino são, apenas excecionalmente, aceites em ensaios clínicos sobre o cancro da mama e nenhum estudo prospetivo randomizado foi projetado exclusivamente para o CMH. (11) Outro grande obstáculo quanto à investigação molecular prende-se com o facto de que não existe nenhuma linha celular humana do mesmo. (12)

Devido à sua baixa prevalência, e às razões anteriormente explicitadas, a caracterização desta doença tem sido um grande desafio, e, atualmente, a conduta médica adotada é sobretudo extrapolada a partir dos algoritmos de tratamento médico do CMM (11,13) No entanto, existem vários aspetos particulares da sua etiologia e tratamento do CMH que não encaixam no modelo simplista de que os homens geralmente têm tumores com sensibilidade endócrina e que se comportam como os das mulheres que se encontram na menopausa. (12)

Esta revisão da literatura pretende apresentar a atual evidência científica quanto ao CMH, nomeadamente, a sua epidemiologia, fatores de risco, patologia e perfil molecular, rastreio e diagnóstico, estadiamento, tratamento atualmente preconizado, prognóstico, seguimento e sequelas psicológicas. Procurou-se assim reunir a informação consensual mais recente sobre esta entidade singular que é o CMH.

2. Objetivos e Metodologia

2.1 Objetivos

O objetivo desta monografia foi recolher e analisar as evidências científicas atuais relativamente ao CMH, abrangendo a sua epidemiologia, fatores de risco, patologia e perfil molecular, rastreio, diagnóstico, estadiamento, tratamento, prognóstico, seguimento e sequelas psicológicas. Procurou-se averiguar as diferenças comparativamente ao cancro da mama na mulher, as extrapolações que se fazem a partir do mesmo, nomeadamente quanto ao tratamento, e as particularidades específicas que caracterizam o cancro da mama no homem.

2.2 Metodologia

Foi realizada uma ampla pesquisa bibliográfica sobre o cancro da mama no homem. Para efetuar esta mesma pesquisa foi utilizada principalmente a seguinte base de dados: *PubMed*.

Foram utilizados artigos redigidos exclusivamente em português ou inglês e atribuída maior relevância aos conteúdos mais recentes. A pesquisa foi realizada durante os meses de outubro de 2018 a janeiro de 2019. Foram usadas as seguintes palavras-chave: “male breast cancer”; “breast cancer in men”; “male breast carcinoma”.

Também foram consultadas as *guidelines* europeias da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) em www.esmo.org, as normas e recomendações nacionais da Direção-Geral de Saúde (DGS) em www.dgs.pt, as estatísticas do *National Cancer Institute* em <https://seer.cancer.gov/>, as *guidelines* da prática clínica em Oncologia do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) em www.nccn.org.

Dos artigos referenciados foi obtida a informação utilizada na elaboração desta monografia.

3. Resultados

3.1 Fatores de Risco

Apesar da maior parte dos homens diagnosticados com CM não terem fatores de risco identificáveis, há determinadas condições que podem levar a um maior risco de adquirirem esta doença e consequentemente terem um papel na sua etiologia. (9)

Há estudos recentes que defendem que é provável que o CMH resulte da interação de fatores de risco concorrentes, isto é, que sejam sujeitos à influência de fatores genéticos (como uma história familiar de cancro da mama) que interagem com alterações hormonais e fatores ambientais e ocupacionais. (14)

Inúmeros são os fatores de risco associados ao CM, no entanto nem todos apresentam a mesma evidência de risco, havendo vários estudos com resultados por vezes contraditórios. Desta forma procurou-se associar os fatores com evidência de risco, forte, média, inconclusiva e protetora (tabela 1).

3.1.1 Demográficos

Tal como no CMM, os fatores de risco para o homem incluem idade avançada e história familiar de cancro da mama. Verifica-se também um aumento da incidência entre a raça negra. (15)

O CMH torna-se mais comum entre a população mais velha, com uma idade média de diagnóstico aos 67 anos. (6) Verifica-se uma tendência quanto aos homens que são diagnosticados com CM para uma idade de diagnóstico cerca de 5 a 10 anos superior do que nas mulheres. Cardoso et al na análise do Programa Internacional do Cancro da Mama no Homem da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) concluiu que apenas 10% dos pacientes tinham uma idade igual ou inferior a 50 anos no momento do diagnóstico. (13) Na análise SEER efetuada entre 2005 e 2010 o cancro da mama no homem é mais prevalente entre os 50 e os 74 anos. (10)

Cerca de 15 a 20% dos pacientes com CMH têm história familiar de cancro da mama ou cancro do ovário em familiares de primeiro grau, o que aumenta o seu próprio risco em 2-3 vezes mais. (16,17)

A incidência de cancro da mama é superior em homens de raça negra comparando com homens de raça branca com uma incidência de 1,8 para 100.000 versus 1,1 para 100.000, respetivamente. (18) Estes também têm caracteristicamente uma doença mais agressiva, com um estadio superior, maior tamanho do tumor e maior taxa de EG, à data do diagnóstico. (18) Pensa-se que o maior número de casos em África pode ser explicado devido à maior incidência de doenças infecciosas endémicas, como a bilharziose, hepatite B e C, que causam doença hepática crónica, o que por sua vez leva a maiores níveis de estrogénio e aumenta o

risco de cancro da mama no homem. (14) No entanto, um estudo mais recente, que reuniu uma grande base de dados clínicos nacional, encontrou um risco superior de morte para a raça negra, nas idades compreendidas entre 18 e 64 anos, mas não para idade superior a 65 anos, para os quais se uniformizou a cobertura pelo seguro de saúde. O aumento do risco de morte em jovens negros foi significativamente reduzido quando se contabilizaram as diferenças no seguro de saúde e nos rendimentos, dando ênfase à potencial importância da pobreza nas disparidades do acesso a cuidados de saúde de qualidade. (19)

A evidência é inconclusiva para fatores de risco como: ser o primeiro filho (15), idade da puberdade, homens sem filhos. (20)

3.1.2 Genéticos

A existência de história familiar de CM é um importante fator de risco para o desenvolvimento de CMH, o que sugere a importância de fatores genéticos na suscetibilidade para o seu desenvolvimento. (21)

A suscetibilidade genética para desenvolver CMH pode resultar de mutações em genes de alta penetrância, como *BRCA1* e *BRCA2* (genes supressores tumorais), que raramente ocorrem, mas que conferem um alto risco; ou de mutações em genes de baixa penetrância como *CHEK2* e *PALB2*, que ocorrem com mais frequência, mas conferem um risco baixo a moderado. (14) Mutações herdadas no gene *BRCA1* e, mais comumente, no *BRCA2* predispõem ao CMH e representam cerca de 13% de todos os casos. (22) Estima-se que o risco de desenvolvimento de CMH ao longo da vida esteja compreendido entre 1 a 5% para portadores de mutação *BRCA1* e 5-10% para *BRCA2*, comparando com um risco de 0,1% na população em geral. (23) Homens portadores de mutação *BRCA2* aparentam apresentar a doença cerca de dez anos antes do que não portadores de mutação, e podem ter uma doença mais agressiva. (21)

Mutações no gene *CHEK2*, uma quinase reguladora do ciclo celular que contribui para a reparação do DNA, pode conferir um aumento do risco no CMH. Homens que não são portadores de mutação no gene *BRCA* e que sejam portadores da mutação *CHEK2 1100delC* têm um risco 10 vezes superior de CMH. Estima-se que esta mutação contribua para 9% dos casos de CMH. (24)

A evidência não é consensual relativamente à associação entre CMH com mutações de penetrância moderada como *AR*, *CYP17*, *BRIP1* e *RAD51C*. (15,17)

Os genes frequentemente incluídos nos painéis de testes multigenéticos compreendem os genes do CM de alta Penetrância, como *BRCA1* e *BRCA2*, genes de CM de penetrância moderada-baixa, como *PALB2*, *CHEK2* e *ATM*, genes de reparação de incompatibilidade (*mismatch repair genes*), como *hMLH1* e *hMSH2*, e genes associados a síndromes de cancros hereditários como *CDH1*, *PTEN*, *STK11* e *TP53*. (25)

A Síndrome de Cowden (OMIM 158350) é caracterizada por hamartomas múltiplos associada a mutações germinativas no gene supressor tumoral *PTEN*. Embora esta síndrome seja caracterizada mais comumente por lesões não cancerosas, também está associada a maior suscetibilidade de cancro da mama, tireoide, rim e útero. Estão descritos dois casos de CMH, aos 41 e 43 anos, associados a mutações *PTEN* germinativas e ao fenótipo de síndrome de Cowden que sugerem que esta poderá estar associada a um risco aumentado de cancro da mama precoce tanto em homens como em mulheres. (26)

3.1.3 Exposição Ambiental

Ao estudar as radiações ionizantes como fator etiológico no desenvolvimento do CM verificou-se: uma tendência modesta de aumento do risco com a frequência de radiografia de tórax; um aumento do risco nos homens após a realização de três ou mais exames radiográficos, especialmente se recebidos antes de 1963; e um aumento no risco em homens que foram sujeitos a exposição ao raio x. O risco aumenta num intervalo desde 20 a 35 anos após a exposição inicial ao raio x, e diminui após 30 a 40 anos desde a última exposição, sugerindo uma variância de aumento de risco de duração finita após a exposição. (27)

A exposição a radiações ionizantes foi associada a um aumento da incidência de cancro da mama entre os sobreviventes da bomba atômica de Hiroshima e Nagasaki, num estudo efetuado durante um follow-up de 40 anos. (28)

A evidência relativamente ao risco conferido pela exposição ocupacional a campos magnéticos não se encontra clara quanto ao eventual papel etiológico dos campos magnéticos de frequência extremamente baixa (ELFMF) no desenvolvimento de CMH, mas sugerem que grandes variações na exposição ao longo do dia de trabalho podem estar associadas a um risco aumentado. (29)

3.1.4 Hormonais

Elevados níveis circulantes de estrogénio aumentam o risco de contrair CMH. (20) Elevados níveis circulantes de androgénio não parecem estar associados a um aumento de risco. (30) Embora a carcinogénese mediada por estrogénio não seja bem compreendida, os mecanismos potenciais que se colocam em hipótese incluem a ação mutagénica e a estimulação da proliferação celular, o que pode aumentar o risco de transformação e/ou de progressão neoplásica. (31,32)

Condições associadas a estas alterações no rácio estrogénio/androgénio também foram relacionadas com um aumento do risco de CMH (33) entre as quais podemos incluir: Síndrome de Klinefelter, obesidade, orquite/epididimite, terapêutica com estrogénios para o cancro da próstata, uso de fármacos antiandrogénos para tratar a hipertrofia benigna da

próstata ou a calvície masculina e o uso de suplementos hormonais de estrogénio ou testosterona em pessoa com disfunção sexual ou transgénero. (14-16)

No caso da obesidade, o facto de se ter mais tecido adiposo contendo aromatase, provavelmente resulta numa maior conversão da testosterona em estrogénio, criando um ambiente favorável ao desenvolvimento de CMH. Sabe-se que os homens obesos têm uma diminuição da testosterona, diminuição da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), e um aumento do estrogénio. É esta combinação do balanço hormonal que leva a níveis superiores de estrogénio circulante. (1)

O Síndrome de Klinefelter (cariótipo 47, XXY) apresenta baixos níveis de testosterona e altas concentrações de gonadotrofinas, levando a um risco considerável de CM, que é 20-50 vezes superior do que o risco na população masculina em geral, com uma mortalidade semelhante à das mulheres diagnosticadas com CM. (14,34)

Alterações patológicas e disfunção testicular têm sido associadas a um aumento do risco de CMH em alguns estudos. Entre estas entidades as que conferem potencialmente maior risco são criptorquidia, orquite, hérnia inguinal congénita e orquiectomia. (34) Estes achados sugerem que a diminuição da produção de androgénio, resultante da disfunção testicular, pode estar implicada no desenvolvimento de CMH. (1)

Os dois princípios mais importantes da terapia hormonal para pacientes transgénero são reduzir os níveis hormonais endógenos e as suas características sexuais associadas e substituí-los por hormonas do sexo preferido. O CM raramente ocorre em pacientes transgénero, mas é passível de acontecer. (35) A incidência de CM associado ao uso de tratamento hormonal a longo prazo após cirurgia para mudança de sexo demonstrou-se ser equivalente às taxas de incidência em homens. (36) As biópsias podem mesmo ser difíceis de interpretar após alterações no tecido mamário em homens transsexuais (*female to male*) após a mudança de sexo. (35)

Relativamente ao risco conferido pela ginecomastia e doença hepática, tal como sucede com a cirrose, há evidências contraditórias. (16,17,20) Há múltiplas descrições de casos de homens com carcinoma hepatocelular que mais tarde apresentaram CMH, sugerindo uma possível relação entre o balanço hormonal na doença hepática e o CM. (1,37)

3.1.5 Fatores Protetores

As evidências são também contraditórias relativamente os fatores protetores, entre os quais o exercício físico, e mais controverso ainda o tabaco. (15)

Cancro da Mama no Homem

Tabela 1

Fatores de Risco no Cancro da Mama no Homem	
Alto risco	<p>Idade avançada</p> <p><i>BRCA2</i></p> <p>História familiar de cancro da mama</p> <p>Síndrome de Klinefelter</p> <p>Balanço hormonal com altos níveis circulantes de estrogénio</p> <p>Anormalidades testiculares:</p> <p>Orquite/criptorquidia</p> <p>Toma de estrogénio</p> <p>Exposição a radiação ionizante</p>
Médio risco	<p><i>BRCA1, CHECK2, PALB2, PTEN</i></p> <p>Raça negra</p> <p>Síndrome de Cowden</p> <p>Obesidade/IMC elevado</p> <p>Exposição ocupacional a radiação e ao calor</p>
Risco inconclusivo	<p>Álcool</p> <p>Ginecomastia</p> <p>Cirrose</p> <p>Exposição a campos magnéticos</p> <p>Primeiro nascimento</p> <p>Idade da puberdade</p> <p>Homens sem filhos</p> <p><i>AR, CYP17, BRIP1, RAD51C</i></p>
Fatores protetores	<p>Exercício físico</p> <p>Tabaco</p>

3.2 Patologia e Perfil Molecular

Os tecidos mamários do homem e da mulher são idênticos desde o nascimento até à puberdade, altura em que acontecem todas as mudanças hormonais que levam à sua diferenciação. (38) O estrogénio estimula o crescimento do tecido mamário, enquanto o androgénio antagoniza este efeito. Durante a puberdade, no sexo masculino, verifica-se um aumento nos níveis de estrogénio e um aumento de 30 vezes nos níveis de testosterona. Isto leva a uma proliferação transitória dos ductos e do estroma, seguida por um fenómeno de involução e consequentemente atrofia dos ductos. Desta forma, a mama normal no homem é caracterizada primariamente por gordura subcutânea e tecido ductal subareolar remanescente. (39)

3.2.1 Subtipo Histológico

Na recente análise efetuada à luz do Programa Internacional de Cancro da Mama no Homem, dirigida pela EORTC, o subtipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo não específico (86,6%). (13) Os carcinomas lobulares invasivos (clássicos ou variantes) foram identificados em raros casos, apenas 1,4%, provavelmente devido à falta de lóbulos terminais nos homens. (34) Os carcinomas foram classificados como grau 1 (21,8%), grau 2 (50,1%) ou grau 3 (28,1%).

Outros subtipos histológicos eram extremamente incomuns em homens: lobular 1,4%; características mistas e lobulares mistas 5,9%; papilar 3%; mucinoso 1,3%; cribiforme, tubular, metaplásico, adenoide cístico e outros <1%. (40)

Shaaban et al analisaram um total de 514 casos de CM, entre os quais 251 era homens e 263 mulheres, coincidentes para a idade, grau e EG. (41) Foram encontradas diferenças significativas na distribuição dos subtipos histopatológicos. O subtipo ductal invasivo foi encontrado em 83% dos pacientes com CMH. O subtipo lobular foi encontrado em 9% das mulheres com CM e apenas se encontrou um caso entre o sexo masculino. (41) A mama feminina é predominantemente constituída por ductos, epitélio glandular e estroma não adiposo. Verifica-se uma importância anatómica e funcional, uma vez que o tecido glandular é composto por lobos que compreendem lóbulos, contendo 10 a 100 alvéolos drenados por numerosos pequenos ductos, constituintes do sistema ductal. A maior complexidade anatómica do sistema ductal e lobular pode explicar a histologia mais heterogénea do CM na mulher. (11)

Uma entidade que deve ser destacada é o tumor de células granulares da mama, que pode ter aparência semelhante ao CM clínica e imagiologicamente. Este tumor pode necessitar de excisão cirúrgica para se poder distinguir as suas características imunohistoquímicas e a análise histológica. (42)

3.2.2 Expressão de recetores tumorais de prognóstico

Das numerosas publicações, podemos inferir que a grande maioria dos pacientes com CMH se apresenta com um cancro positivo para ER e PR. (11,41,43) Na mais recente análise SEER de 2018, que incluiu um total de 289673 CM, dos quais 2054 em homens, entre 2005 e 2010, concluiu que, do ponto de vista biológico, a maioria dos CMH é ER positivo (85,5%) e PR positivo (76,8%). (10)

Contrariamente ao recetor hormonal, o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) apresenta evidência bastante conflituante, desde 3% de positividade (43) a 35%. (44) No entanto, deve ser tido em conta que a avaliação do HER-2 é influenciada pelo tipo de técnica utilizada, pela qualidade do tecido sujeito a análise e pela definição de positividade para HER-2 por si só. De facto, não se sabe precisar em que medida estes fatores podem ter tido impacto na fiabilidade destes resultados, principalmente em estudos conduzidos antes da uniformização da técnica de imunohistoquímica e do uso rotineiro da hibridização in situ, bem como quando eram utilizadas amostras de tecido antigas arquivadas. (11) De acordo com os resultados da EORTC apenas 8,7% dos tumores se apresentavam com HER-2 positivos. (45)

Em geral, o CMH é mais provavelmente positivo para ER e negativo para o recetor HER-2 do que o CMM, embora a incidência desses marcadores seja semelhante àquela em mulheres na pós-menopausa. (13,46)

Ki-67 é um antigénio nuclear de proliferação celular que está presente apenas em células em divisão. (11) Apesar da evidência na literatura ser insuficiente para recomendar a medida de Ki-67 como marcador prognóstico (47), ele tem sido amplamente usado como tal no CM precoce e faz também parte dos parâmetros usados para determinar o subtipo intrínseco de CM. (48)

Nos resultados da EORTC, que abrangeram 1483 pacientes analisados entre 1990 e 2010 em 9 países diferentes, concluiu que 99,3% eram ER positivos, 81,9% PR positivos, 96,9% AR positivos, 61,1% expressão Ki-67 baixa. (45)

Shaaban et al (2012) analisaram um total de 514 casos de CM, entre os quais 251 era homens e 263 mulheres, coincidentes para a idade, grau e EG. (41) Entre os seus resultados verificaram que uma proporção significativamente maior de homens expressava ER positivo em comparação às mulheres (80 e 68%, respetivamente), embora não tenham sido observadas diferenças significativas na frequência PR positivo (71 e 72, respetivamente). (41)

3.2.3 Subtipo Molecular

O perfil de expressão genética surgiu como método para identificar o subtipo molecular e categorizar os subtipos de tumores intrínsecos. Relativamente ao CMM foram identificados: Luminal A, Luminal B, expressão HER-2, *basal-like*. No entanto muito poucos CMH foram incluídos nestes estudos. (40)

De acordo com as *guidelines* vigentes da ESMO esta classificação clínico-patológica abrange: Luminal A com ER positivo, HER-2 negativo, Ki-75 baixo, PR positivo; Luminal B com ER positivo, HER-2 positivo ou negativo, Ki-67 alto; HER-2 sobreexpresso com HER-2 positivo, ER e PR ausentes; *basal-like (triple negative)* com HER-2 negativo, ER e PR ausentes (tabela 2). (48,49)

Johansson et al. (2011) classificaram 56 CMH frescos congelados, a nível molecular, usando dados genómicos de alta resolução. Identificaram dois subgrupos genómicos estáveis, identificados como *male-complex* e *male-simple*. O subgrupo *male-complex* aparentou ter mais ganhos genómicos, sobretudo envolvendo braços cromossómicos inteiros, enquanto que as perdas de material se verificaram menos frequentes. Neste estudo foi demonstrado que o CMH é um tumor heterogéneo, apesar de o ser numa extensão menor do que o CMM. O grupo *male-complex* apresenta várias semelhanças com o subgrupo *luminal-complex* no CMM, enquanto que o subgrupo *male-simple* difere de qualquer subgrupo identificado no CMM. (50) O achado de que o CMH parece ser menos heterogéneo do que CMM é intuitivo, considerando que as glândulas mamárias na mulher estão sujeitas a mudanças major no seu desenvolvimento ao longo da vida da mulher, enquanto que nos homens não o estão. A glândula mamária no homem permanece quiescente após a puberdade, a não ser que ocorram alterações hormonais devido, por exemplo, a doença ou tratamento. (51)

Johansson et al. (2012) dirigiu um estudo que teve como objetivo caracterizar tumores de CMH, numa tentativa de os classificar em subgrupos abrangentes e compará-los com o CMM. Analisaram-se um total de 66 tumores de CMH congelados, e utilizando uma abordagem não supervisionada, classificaram-se os tumores em dois subgrupos: luminal M1 e luminal M2, respetivamente, com diferenças nas características biológicas e no desfecho do tumor, e que diferiram dos subgrupos intrínsecos descritos no CMM. Os tumores luminal M2 caracterizavam-se por alta expressão de genes de resposta imune (HLA) e genes associados à sinalização do ER. Tumores do tipo luminal M1, apesar de serem ER positivos por imunohistoquímica, apresentaram menor correlação com genes associados à sinalização ER e apresentaram um fenótipo mais agressivo, com pior prognóstico. Os tumores luminais M1, aparentemente, correlacionavam-se mais fortemente com invasão tumoral e metástases, proliferação e modulação HER-2, tendo assim um comportamento mais agressivo do que luminal M2. Apesar da maioria dos tumores no CMH serem ER positivos, entre os dois subgrupos o *score* para sinalização ER diferiu significativamente. (52)

Shaaban et al (2012) analisaram um total de 514 casos de CM, entre os quais 251 era homens e 263 mulheres, coincidentes para a idade, grau e EG. (41) O subtipo molecular luminal A foi observado em 98% dos homens e 90% das mulheres. O subgrupo luminal B ou HER-2 não foram observados no sexo masculino, mas foram encontrados em 6 e 2% das mulheres, respetivamente. Tumores do tipo basal (*triple negative*) foram infrequentes em ambas as coortes (2% em cada) (tabela 3). (41)

Algumas conclusões importantes foram inferidas de um recente estudo de Inic et al. (2014): os subtipos Luminal B possuem uma percentagem superior de EG (51,4%) quando

comparados com o subtipo luminal A (10,7%). Tumores de grau 3, encontraram-se associados também a elevado EG de todos os grupos (60,4%). A conclusão final deste estudo afirma que pacientes com subtipo luminal B têm pior prognóstico, bem como maior probabilidade de recorrência local e menor sobrevivência. Todos os tumores Luminal A presentes neste estudo mostraram possuir um baixo índice Ki-67, em contraste com mais de 85% dos tumores luminal B, HER-2 e *basal-like* com um alto índice Ki-67. Foi sugerido que a atividade de proliferação celular é bastante menor nos tumores luminal A do que nos restantes subtipos, portanto, pode-se concluir que tal atividade proliferativa, assim como outras características celulares, como a expressão de HER-2, pode ser um marcador útil para categorização do CM, que é afetado principalmente pelo *status* genómico. (53)

Os recentes resultados da EORTC, com base na imunohistoquímica, classificaram a maioria dos carcinomas como luminal A (41,9%) ou luminal B (57,1%). A maioria foi observada entre o subtipo luminal B HER-2 negativo (48,6%). Os subtipos positivos para HER-2 (non-luminal) e *basal-like* foram infrequentes (0,1% e 1%, respetivamente) (tabela3). (13) Outros estudos anteriores que também incluíram o estudo do perfil genómico do CMH mostraram que a maioria dos casos é do tipo luminal A (41,43) ou luminal B. (54)

3.2.4 Painéis Multigenéticos

Os ensaios disponíveis incluem *Oncotype DX*, *MammaPrint*, *PAM50/Prosigna* e *Endopredict*. Destes apenas o *Oncotype DX* foi testado em amostras de CMH. (55) O ensaio examina a expressão de 16 genes associados ao cancro e de 5 genes de referência para estimar um *score* de risco de recorrência (RS) considerado baixo se inferior a 18, intermédio de 18 a 31, e alto se superior a 31. (55)

Grenader et al. mediram a distribuição do RS em 65 pacientes do sexo masculino israelitas com CM, dos quais 29 (45%) apresentavam baixo risco, 27 (42%) risco intermédio e 9 (13,9%) alto risco. (56) Essa distribuição de grupos de risco de recorrência foi semelhante à de 2455 pacientes do sexo feminino com CM. Aparentemente, apesar de dados limitados, o *Oncotype DX* é eficaz na determinação de risco de recorrência no CMH. *MammaPrint*, *PAM50/Prosigna* e *Endopredict* demonstraram ser úteis no CM na mulher, portanto, existe uma probabilidade razoável de terem também valor na determinação do prognóstico no CMH. (55) Serão necessários mais estudos que comprovem este benefício para que estes métodos façam parte da avaliação clínica também no sexo masculino.

Cancro da Mama no Homem

Tabela 2

Perfil Molecular	
ESMO (57)	
Luminal A	+ ER - HER-2 < Ki-67 + PR
Luminal B	+ ER -/+ HER-2 > Ki-67
HER-2 sobreexpresso	- ER + HER-2 - PR
Basal-like (triple negative)	- ER - HER-2 - PR
Johansson et al.(2012) (52)	
Luminal M1 (male-complex)	< score ER HER-2 + Fenótipo mais agressivo Pior prognóstico
Luminal M2 (male-simple)	> score ER HLA I +

Cancro da Mama no Homem

Tabela 3

Análise das Principais Características do CM					
	Shaaban et al. (2011) (41)		SEER (2018) (10) (n=289,673)		EORTC (2018) (45) (n=1483)
	Mulher (%) (n=263)	Homem (%) (n=251)	Mulher (%)	Homem (%)	Homem (%)
IDADE					
<40			5,5	1,7	1,6
40-49			18,7	8,3	7,9
50-74			57,4	62	60,9
>74			18,4	28	29,6
SUBTIPO HISTOLÓGICO					
Ductal invasivo	84	83			84,8
Tipo misto	7	5			6,4
Mucinoso	0	4			1,3
Lobular invasivo clássico	9	0,4			0,6
Papilar	0	4			
Papilar intraductal	0	1,5			
Micropapilar	0	0,4			
SUBTIPO MOLECULAR					
Luminal A	90	98			41,9
Luminal B HER-2 negativo	0	6			48,6
Luminal B HER-2 positivo					8,7
HER-2 + não luminal	2	0			0,2
Basal (triple-negativo)	2	2			0,3
RECETORES					
ER negativo	21	9	19,1	4,1	
ER positivo	68	80	73,9	85,5	99,3
Sem dados	10	11	7	10,4	
PR negativo	17	15	29,4	11,6	
PR positivo	72	71	62,8	76,8	81,9
Sem dados	11	14	7,8	11,6	
AR positivo					96,9
Ki-67 baixo					61,1
HER-2 positivo					9,1%
ESTADIO DOENÇA					
Local			44,1	28,5	

Cancro da Mama no Homem

Regional			44,8	54,6	
Metastática			5,2	8,4	3,8
Sem dados			5,8	8,4	
GRAU HISTOLÓGICO					
Grau 1	11	10	19,6	11	21,5
Grau 2	53	51	38,7	46,2	51,5
Grau 3	36	33	32,1	31,3	27
Grau 4			0,98	0,93	
Sem dados	0	6	8,7	10,7	
ENVOLVIMENTO GANGLIONAR					
Positivo	50	30	32,7	42,7	
Negativo	46	32	63,2	52,2	56,2
Sem dados	4	48	4,1	5,0	

3.3 Rastreio e Diagnóstico

3.3.1 Prevenção e Rastreio

A consciencialização pública relativamente ao CMH é bastante limitada, em comparação com o CMM. O apoio histórico e persistente dado pelos grupos de mulheres (como exemplo a Liga Portuguesa Contra o Cancro) no sentido de aumentar a consciência pública, bem como a deteção precoce, o tratamento e a prevenção do CMM confluíram num aumento da consciencialização internacional e num alerta de saúde pública para esta doença. (17,33) No entanto, não existe, ainda, um ativismo semelhante para o CMH e a educação da população é também ainda bastante escassa, (58) o que leva a uma grande carência de informação quanto aos sinais, sintomas e fatores de risco, não só entre o público em geral, como também entre os profissionais de saúde. (17,58)

Uma das explicações para o aumento da mortalidade nos homens com CM prende-se com o facto de que não existe nenhum programa de rastreio através de mamografia, ao contrário do que acontece no caso da mulher. A implementação do rastreio desde 1980 permitiu diminuir a mortalidade entre a população feminina. (2) A inexistência destes programas de rastreio para os homens contribuiu também para a deteção da doença apenas aquando de sintomatologia, que geralmente surge num estadio mais tardio. (59) Como tal, e também resultando da baixa consciencialização pública, os homens têm maior probabilidade de apresentarem tumores maiores, bem como metástases regionais quando comparados com as mulheres. (60) Dado que o carcinoma ductal *in situ* (DCIS) apenas raramente se manifesta como uma massa palpável, e pelas razões supracitadas, apenas 10% dos homens se apresentam com DCIS. (6)

De acordo com as orientações da prática clínica, atualmente disponíveis pelo NCCN, é recomendada a referenciação a um especialista para aconselhamento e discussão de testes genéticos a todos os homens diagnosticados com cancro da mama e para os indivíduos com história de CMH na família, uma vez que este cancro está associado a um risco aumentado de mutações *BRCA*. (61) Não há nenhuma recomendação de rastreio para o CM em homens portadores de mutação, pela falta de evidência no suporte ao rastreio entre esta população. (61) Um estudo prospetivo relatou que 25% dos pacientes com CMH não foram referenciados para aconselhamento genético, apesar do risco aumentado de mutações *BRCA*. (62) Em homens portadores de mutação *BRCA 1/2* é recomendada avaliação clínica da mama anual a partir dos 35 anos de idade, e também é aconselhada a educação ao doente para o autoexame da mama que deve ser realizado mensalmente. Estes pacientes devem também iniciar rastreio precoce para outros cancros associados às mutações *BRCA*, nomeadamente cancro da próstata e cancro pancreático. (63) A realização de mamografia regular não está recomendada devido aos dados limitados no suporte da evidência quanto ao benefício da avaliação imagiológica de rastreio no homem, uma vez que o CMH é uma doença rara. (63)

O reconhecimento pelo médico e pelo paciente das implicações para a saúde da existência de história familiar de CM é essencial para a melhor gestão do doente. Estudos quantitativos chegaram à conclusão de que a grande maioria dos pacientes com CMH ficaram chocados com o diagnóstico e/ou nem sequer tinham conhecimento de que essa doença se poderia também desenvolver nos homens, apesar de terem história familiar de CMM. (33,64)

3.3.2 Clínica e Diagnóstico

O sintoma de apresentação inicial na maioria dos homens com CM é a sensação de um nódulo ou massa indolor subareolar, com um risco ligeiramente superior de ser afetada a mama esquerda. (34) Outros sintomas podem incluir retração do mamilo, secreção mamilar, sangramento, ulceração da pele, e adenopatia axilar palpável. O diagnóstico diferencial mais comum é ginecomastia, uma condição bastante prevalente, que tipicamente se apresenta como uma massa subareolar, mole e móvel, que pode ser bilateral. (46,65) O lipoma é o tumor benigno mais frequentemente encontrado na mama masculina e clinicamente apresenta-se como mole, móvel e indolor. (66)

A recomendação *standart* para o diagnóstico, tanto no homem como na mulher, inclui exame objetivo da mama seguido de um exame de imagem (mamografia e ultrassonografia) e biópsia, no caso de suspeita de cancro, que permite realizar a avaliação histológica e prognóstica biomolecular. (9,16) Semelhante ao CM na mulher, a mamografia apresenta 70-90% de sensibilidade e 85-90% de especificidade e a sonografia apresenta 50-100% de sensibilidade e 80-100% de especificidade na deteção de massas malignas e de EG no CMH. (33,67) A dificuldade dos médicos em interpretar a influência de condições ou características biológicas específicas da mama masculina nos exames complementares de imagem pode afetar a interpretação de resultados e condicionar a tomada de decisão em exames secundários. (68) Por exemplo, a ginecomastia e o CMH (que podem co-ocorrer em até 40% dos pacientes) podem ter aparência semelhante nos exames de imagem. (68) O CMH é geralmente excêntrico (65), enquanto a ginecomastia é concêntrica, mas ambos são de localização subareolar e apresentam-se como uma massa central. (68) Nestes casos, e na ausência de sinais adicionais de malignidade, o CMH pode passar despercebido a menos que seja realizada biópsia. A mamografia deteta calcificações e a ultrassonografia, tal como a mamografia, deteta massas bem definidas, que nas mulheres são geralmente associadas a condições benignas; nos homens, no entanto, podem estar associadas a malignidade, logo devem conduzir a avaliação apropriada. (68) A presença de lesões císticas detetadas por ultrassonografia é sugestiva de lesões papilares que devem determinar a necessidade de biópsia, tanto na mulher como no homem. No entanto, lesões nodulares benignas da mama, comuns e geralmente insignificantes na mulher, são raras no homem e estão associadas a CM, o que torna necessário investigação adicional quando encontradas. (68)

Recentemente, o *American College of Radiology* publicou critérios para a avaliação da mama masculina e recomenda a ultrassonografia como método complementar de

Cancro da Mama no Homem

diagnóstico inicial para homens com idade inferior a 25 anos e com sintoma de massa palpável indeterminada. Para homens com idade igual ou superior a 25 anos ou com achados suspeitos no exame físico, é recomendada a mamografia como teste diagnóstico inicial, seguido de ultrassonografia, se os achados do exame anterior forem inconclusivos ou sugestivos de carcinoma. (69,70)

3.4 Estadiamento

O estadiamento para o CMH segue a mesma metodologia que para o CMM, e não há recomendações específicas de sexo para o uso de estudos de estadiamento. (61) O estadiamento deve ser determinado de acordo com a classificação TNM, (71) baseado na maior dimensão do tumor primário (T), na ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e na ausência ou presença de disseminação metastática à distância (M). (72) A classificação nos diferentes estadios é o fator mais importante na determinação da terapêutica e do prognóstico. O estadio clínico (cTNM) é estabelecido antes da terapêutica e determinado pelo exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos. O estadio patológico (pTNM) é determinado após cirurgia pela avaliação morfológica da peça operatória e eventual biópsia ou excisão de metástases. (72)

Na última edição do Manual de Estadiamento do Cancro do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017 8ª edição), verificaram-se algumas atualizações: além do estadio anatómico (classificação TNM clássica), é considerado o estadio prognóstico, que inclui «fatores prognósticos necessários» como o grau histológico, o *status* HER-2, ER, PR e o *Oncotype DX* em carcinomas pT1-2 pN0 M0 ER+ HER-2-. Integra também fatores de prognóstico adicionais recomendados, como as células tumorais circulantes (CTC) (método de deteção aprovado pela *Food and Drug Administration*), as células tumorais disseminadas (DTC), a avaliação por imunohistoquímica do Ki-67 e a utilização de painéis multigenéticos (*IHC4, Mammaprint, PAM50/Prosigna, Breast Cancer Index e Endopredict*). (71,72) No homem, as assinaturas genéticas ainda não estão validadas para a orientação terapêutica.

As *guidelines* mais recentes da ESMO recomendam a realização de hemograma completo, testes de função hepática e renal, fosfatase alcalina e níveis de cálcio antes do tratamento cirúrgico e antes da terapêutica sistémica (neo)adjuvante. Em pacientes com gânglios linfáticos axilares clinicamente positivos, tumores grandes ($\geq 5\text{cm}$), agressivos biologicamente ou sinais, sintomas ou valores laboratoriais que sugiram a presença de metástases deve se considerar tomografia computadorizada (TC) do tórax, ultrassonografia ou TC abdominal e cintigrafia óssea. A avaliação patológica pós-operatória deve ser feita de acordo com a classificação TNM. Esta avaliação deve incluir: o número, localização e diâmetro máximo dos tumores removidos, o número total de gânglios linfáticos removidos, bem como a extensão das metástases nos gânglios linfáticos (células tumorais isoladas, micrometástases de 0.2-2mm, macrometástases). O relatório deve ainda incluir: o tipo histológico e grau do tumor usando o sistema de classificação padrão, avaliação da resseção das margens, incluindo a localização e distância mínima à margem, invasão vascular e a análise de biomarcadores. (49)

Em 2018 o *International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer* da ESMO relativamente à avaliação de doença avançada recomenda fazer microbiópsia, se doença local, ou biópsia de lesão metastática se doença avançada, bem como análise da expressão de biomarcadores (ER, PR, HER-2, grau histológico). Para estadiamento é necessária história

Cancro da Mama no Homem

clínica, exame objetivo, hemograma completo, bioquímica, e exames imagiológicos do tórax, abdómen e osso (com TC, cintigrafia óssea ou PET-TC). A Ressonância Magnética (RM) cerebral não está indicada, exceto se sintomas. (73)

Encontram-se em anexo as tabelas referentes ao estadiamento segundo a classificação TNM.

3.5 Tratamento

A maior parte das decisões de tratamento para o CMH são baseadas na extrapolação de resultados a partir de ensaios clínicos randomizados controlados feitos em mulheres com CM. (74)

Em Portugal existem as normas da Direção Geral de Saúde para o tratamento do cancro da mama metastizado e para terapêuticas adjuvantes. (75)

3.5.1 Loco-regional

3.5.1.1 Cirurgia

As estratégias cirúrgicas com o objetivo de remover o tumor primário consistem em mastectomia total simples, mastectomia radical, mastectomia radical modificada, com ou sem reconstrução mamária, e cirurgia conservadora da mama (CCM) que consiste em tumorectomia ou quadrantectomia. (15)

A mastectomia radical tem sido o tratamento cirúrgico tradicional para o cancro da mama no homem e a CCM tem sido usada com menor frequência. (45) De acordo com a ESMO o CMH deve ser tratado de forma semelhante ao CM em mulheres pós-menopáusicas. (49)

De facto, mesmo em homens com doença em estadio inicial, a conservação da mama não é comum, apesar da ausência de qualquer contraindicação médica. (46) Dos resultados da análise SEER entre 1983 e 2009, em que foram incluídos 5425 homens, Cloyd et al reportaram que 4707 (87%) foram sujeitos a mastectomia e 718 (13%) foram sujeitos a cirurgia conservadora, prática que aumentou desde 11% entre 1983-86 e 15% entre 2007-2009. Esta análise concluiu que a sobrevivência a 10 anos específica do cancro foi de 83% após cirurgia conservadora e de 77% após mastectomia. (76) No entanto, o risco de recidiva local e a particularidade da anatomia da mama masculina deve ser tido em conta.

Uma análise dos dados dos registos SEER mostrou que apenas 18% dos homens com tumores T1N0 foram submetidos à CCM. Embora não seja comumente usada, a terapia conservadora tem sido associada a taxas de sobrevivência equivalentes às associadas à mastectomia em estudos observacionais, sugerindo que os dados de ensaios clínicos de cirurgia em mulheres podem ser aplicados com segurança aos homens. (77)

Tal como foi descrito no relatório do *International Male Breast Cancer Program* de 2015, menos de 15% dos homens com CM foram sujeitos a CCM, apesar de cerca de 56% terem lesões T1 e serem, portanto, candidatos à cirurgia com preservação da mama. (78) Mais recentemente, o relatório de 2018 do *International Male Breast Cancer Program* veio confirmar estes resultados: a grande maioria dos pacientes M0 794 (95,9%) foram submetidos a mastectomia radical (modificada), com apenas 4% (33 pacientes) tratados com CCM. A maioria dos pacientes (76,4%, 628) foi submetida a dissecação ganglionar axilar homolateral

com ou sem biópsia de gânglio linfático sentinela (BGLS) prévia, enquanto 17,9% tiveram apenas BGLS. (45)

Em relação à gestão do CMH ao longo dos últimos 20 anos, o estudo anterior identificou alguns achados problemáticos merecedores de discussão. Apesar de 48,5% dos pacientes apresentarem tumores T1, apenas 4% apresentavam CCM. Isto é consistente com relatórios de estudos retrospectivos e pode ser explicado parcialmente pela anatomia da mama masculina e, principalmente, por práticas cirúrgicas mais antigas. (45) A CCM tem tido um uso limitado no CMH devido à menor quantidade de tecido mamário presente no homem, à localização central do tumor, ao estadio mais avançado aquando o diagnóstico e às preocupações adicionais com a recorrência local da doença relacionada com as margens de segurança. (16,79) A cirurgia reconstrutiva é mais rara no CMH do que no CMM, e tem uma abordagem mais direcionada para a cobertura adequada da pele do que para efeitos estéticos, devido à ressecção extensa e dificuldades no encerramento da loca operatória, consequência do estadio avançado da doença. (16)

A avaliação de abordagens cirúrgicas menos agressivas, como a CCM com ou sem técnicas oncoplásticas, bem como mastectomias com preservação da pele, é claramente necessária, até porque a terapia conservadora da mama pode oferecer melhores resultados cosméticos e funcionais. (79) No entanto, o facto de que a maioria dos CMH se desenvolvem centralmente, abaixo do mamilo, pode ter impacto negativo nas decisões cirúrgicas. (45) Enquanto alguns estudos retrospectivos encontraram maior recorrência local no CMH se usada a CCM (15) outros, não só não obtiveram os mesmos resultados como chegaram à conclusão de que as taxas de sobrevivência são comparáveis entre a mastectomia radical modificada ou total simples e a CCM, tendo esta última menos efeitos secundários cirúrgicos. (79) Não obstante, os benefícios cosméticos, funcionais e psicológicos da CCM versus mastectomia no CM no sexo feminino propõe uma maior aplicação desta técnica cirúrgica também no sexo masculino. (79)

3.5.1.2 Radioterapia

A radioterapia pós-cirúrgica geralmente envolve irradiação da parede torácica e drenagem da cadeia linfática para reduzir a recorrência local da doença, embora não haja consenso para o regime terapêutico ideal. (58)

Na prática, a radioterapia (RT) é frequentemente subutilizada em homens com CM. (45,77) Dados do SEER relativamente ao período de 1988 a 2012 indicam que apenas 42% dos homens com CM em estadio I receberam RT após a cirurgia conservadora. (77) Internacionalmente, a tendência parece ser semelhante: no período de 1990 a 2010, quase metade dos homens que foram tratados com CCM não receberam radioterapia. (45) Nenhum estudo randomizado avaliou o papel da RT após mastectomia nos homens, mas estudos observacionais baseados na população sugeriram um benefício no CMH com gânglios linfáticos axilares positivos. (46,80)

Na análise de 2018 do *International Male Breast Cancer Program* a RT adjuvante não foi administrada em 45% dos pacientes tratados com CCM (independentemente do *status* ganglionar), nem numa proporção significativa (30,7%) dos pacientes com tumores positivos para gânglios linfáticos tratados com mastectomia.

Alguns estudos apontam vantagens num maior uso da RT no CMH, dado que é menor o volume de tecido mamário, o que permite alcançar margens de clearance confortáveis após a ressecção do cancro. (16,81) No entanto, há alguns dados discordantes de estudos retrospectivos que concluíram que, embora a RT adjuvante diminua a recorrência local no CMH, não melhora as taxas de sobrevivência gerais, exceto em alguns pacientes em estadios avançados. (81,82) O oposto se verifica no CMM, onde a RT reduz a recorrência local e associa-se a melhores taxas de sobrevivência. Entre esta população a toxicidade da RT está bem documentada, todavia no sexo masculino há pouca evidência científica e apenas se infere um risco significativo de efeitos adversos cardiovasculares e pulmonares que podem limitar o seu uso, particularmente em pacientes idosos que estão mais vulneráveis para estes eventos. (16,33)

Uma vez que as recomendações atuais sugerem o uso de algoritmos semelhantes para a tomada de decisão na radioterapia tanto em pacientes do sexo feminino quanto do sexo masculino, e porque estes últimos, em geral, apresentam-se com a doença num estadios mais avançados aquando do diagnóstico, estas baixas taxas de RT adjuvante são uma preocupação. (45)

3.5.2 Tratamento Sistémico Adjuvante

3.5.1.1 Tratamento Endócrino

A terapêutica endócrina é um componente muito importante no CMH, visto que a grande maioria dos CM é positivo para os recetores hormonais (ER e PR positivo ou ambos). É também o tratamento que tem maior probabilidade de diferir em eficácia entre homens e mulheres devido às diferenças subjacentes na produção hormonal. (46) Embora o ER tenha sido altamente positivo em mais de 90% dos casos de CMH, a terapêutica endócrina foi dada apenas a 76,8% dos pacientes. (45) As razões para este subuso de uma terapêutica eficaz e com baixa toxicidade são desconhecidas. No entanto, observa-se significativamente uma administração superior de tamoxifeno adjuvante ao longo dos últimos anos.

Foi sugerido que o CMH se assemelha ao CM em mulheres pós-menopáusicas. (61) O tamoxifeno tem sido o tratamento *standart* para mulheres pré-menopáusicas com CM ER positivo, no entanto ensaios clínicos randomizados demonstraram que em mulheres pós-menopáusicas a terapêutica com inibidores da aromatase (AI) teria um papel adjuvante superior. (83) Como tal seria de esperar que o CMH também beneficiasse do tratamento adjuvante com AI. (18) Estudos relativamente pequenos demonstraram este benefício com anastrozole e letrozole. (34) Estudos ulteriores foram menos encorajadores na

implementação desta terapêutica. Harlan et al efetuaram uma análise retrospectiva dos resultados do SEER relativamente a 512 homens com CM. (84) Destes, 124 (28%) receberam tratamento hormonal adjuvante, e apenas se verificou uma melhoria da sobrevida e diminuição da mortalidade com a terapêutica hormonal adjuvante tamoxifeno em detrimento dos AI. (84) Eggermann et al, mais recentemente, reportaram resultados semelhantes perante a análise dos dados do registo alemão de cancro. (85) Analisaram 257 CMH que foram equiparados a 2785 CMM perante a idade, estadio, grau tumoral, EG, *status* HER-2 e QT. Homens e mulheres que receberam tratamento adjuvante com tamoxifeno tiveram melhoria da sobrevida geral a 5 anos semelhante, todavia as mulheres que receberam tratamento com AI tiveram melhor sobrevida geral a 5 anos, em detrimento dos homens tratados com AI. (85) Uma explicação provável é a produção testicular de estrogénio, cerca de 20%. De facto, nos homens, 80% dos estrogénios circulantes resultam da aromatização periférica dos androgénios e 20% são secretados diretamente pelos testículos. Os AI reduzem o estradiol em 50% e aumentam os níveis de testosterona em 5%, e o *feedback* negativo hipotálamo-hipófise interfere na supressão acentuada de estrogénio pelos inibidores da aromatase em homens, na ausência de castração (química). Consequentemente, os AI devem ser evitados a menos que sejam usados em associação com orquidectomia médica ou cirúrgica, que apresenta uma toxicidade superior ao uso do tamoxifeno em monoterapia. (45)

A terapêutica endócrina adjuvante *standart* para o CMH ER positivo é o tamoxifeno que deve ter uma duração compreendida entre os 5 e 10 anos. (61) A recente publicação do estudo ATLAS demonstrou vantagem no tratamento prolongado de 10 anos com tamoxifeno em vez de 5 anos. (86) Todavia, esta evidência recente do tratamento prolongado verifica-se para a mulher com CM. Uma vez que as *guidelines* devem ser inferidas para o homem, a extensão da terapêutica deve ser discutida com todos os pacientes, com base no risco de recorrência e dos efeitos colaterais. (46) Entre eles podem-se incluir trombose venosa, catarata, disfunção sexual, alterações de humor, ondas de calor e câibras nos membros inferiores. Poucos estudos estão publicados que avaliem especificamente as diferenças nos efeitos colaterais entre homens e mulheres. (46)

Em homens que não constituem bons candidatos para o tratamento com tamoxifeno, como por exemplo aqueles com antecedentes pessoais de trombose prévia, os agonistas GnRH podem ser usados como terapêutica adjuvante, em monoterapia ou em associação com os AI. Todavia, o tratamento com AI em monoterapia não está aconselhado como abordagem *standart* de tratamento adjuvante. (46)

Trastuzumab, um anticorpo monoclonal, regulador dos recetores HER-2+ é eficaz a reduzir a recorrência e a mortalidade no CMM HER-2+. Relativamente ao CMH, há apenas algumas descrições de casos, uma vez que a sobre-expressão HER-2 é menos comum nos pacientes homens, mas foram encontrados resultados positivos semelhantes aos do CMM. (16)

3.5.1.2 Quimioterapia

A quimioterapia (QT) consiste na administração intravenosa de uma variedade de agentes citotóxicos para eliminar as células cancerígenas. (58) Geralmente é recomendada a homens com CM com tumores de grau intermédio a alto, ER negativos e com EG positivo. (16) Semelhante ao que acontece com a RT, a QT é menos utilizada no CMH. (16,59)

De acordo com as diretrizes de tratamento da NCCN desenvolvidas para o CMM, a QT adjuvante ou neoadjuvante e a terapia direcionada para o recetor HER-2 devem ser oferecidas também aos homens com CM que apresentam risco substancial de recorrência e morte. (61) Contudo tal como acontece com os tratamentos locais não há ensaios clínicos randomizados de QT desenvolvidos com a participação de homens com CM. (46) Estudos de coorte observacionais sugeriram melhora na sobrevida entre homens que receberam QT adjuvante. Visto que a maioria dos homens com CM precoce apresenta positividade para os ER, a QT pode não acrescentar benefício significativo ao tratamento adjuvante com tamoxifeno, prescrito com a duração adequada. (9) Ao ponderar os riscos e potenciais benefícios da QT, é importante que os médicos considerem que os homens tendem a ter idade mais avançada aquando o diagnóstico e uma expectativa de vida inferior à das mulheres. (46)

Na análise de 2018 do *International Male Breast Cancer Program* observa-se uma tendência significativa ao longo do tempo em direção ao aumento do uso de quimioterapia (Antraciclina). Como o CMH é principalmente do subtipo luminal, estudos futuros devem avaliar o papel dos biomarcadores de proliferação e ferramentas genómicas, para auxiliar na seleção de pacientes para QT adjuvante. (45)

De acordo com a ESMO a QT recomendada para o CMH precoce deve seguir as mesmas linhas de tratamento que o CMM *luminal-like* (ER+). (49)

Testes genómicos, como o *Oncotype DX*, um ensaio de 21 genes que produz um *score* de recorrência, e *MammaPrint*, são cada vez mais usados para determinar o prognóstico de mulheres com CM e a probabilidade de a QT ser benéfica. (56,87) É provável que também venham a ser utilizados para a determinação do prognóstico do CMH.

3.5.3 Tratamento do Cancro Metastático

A conduta a seguir relativamente ao CMH metastático geralmente reflete as abordagens de tratamento usadas na mulher, embora haja menos dados disponíveis sobre a eficácia de terapias hormonais específicas. Alguns dos primeiros estudos realizados mostraram respostas a abordagens cirúrgicas, incluindo orquidectomia, adrenalectomia e hipofisectomia. No entanto, estas abordagens resultam em morbidade substancial e não são rotineiramente utilizadas. (46)

As abordagens atuais relativamente à terapia endócrina em homens com CM metastático incluem os mesmos fármacos que estão indicados para o tratamento do CM metastático em mulheres, incluindo o tamoxifeno, inibidores da aromatase (AI) e fulvestranto. Estudos clínicos documentaram respostas terapêuticas tanto a AI em monoterapia como em associação com análogos de GnRH, no entanto a associação deve ser a abordagem preferida. (88-90) O fármaco fulvestranto, um regulador negativo seletivo para os recetores de estrogénio, também tem atividade no CMH metastático que seja recetor hormonal positivo. (91) Uma análise de dados relativos a 23 homens que receberam terapêutica com fulvestranto (sem um análogo GnRH), demonstrou que 26% destes tiveram uma resposta parcial e 48% apresentaram doença estável, taxas de resposta semelhantes às relatadas no CMM. (92) Não existem dados disponíveis de estudos que comparem a eficácia do fulvestranto isolado com o fulvestranto administrado em associação com um análogo GnRH, embora a análise conjunta (*pooled analysis*) sugira a eficácia do fulvestranto como agente único. (46)

Inibidores da quinase dependente da ciclina (CDK) ou inibidores da proteína mTOR usados em combinação com a terapia endócrina, quando comparados à terapia endócrina isolada, originaram resultados significativamente melhores no CMM. (93,94) Porém, não estão disponíveis dados sobre esse tratamento em homens com CM. As *guidelines* do NCCN recomendam que os homens sejam tratados com a mesma abordagem terapêutica usada nas mulheres pós-menopausa, com a ressalva de que os AI usados isoladamente podem não ser tão eficazes quanto os AI usados em associação com um análogo GnRH. (61) Portanto, o uso de inibidores de CDK ou inibidores de mTOR como parte da terapia endócrina combinada é uma abordagem razoável para homens com CM metastático. (46)

As normas atuais da DGS recomendam que a terapêutica endócrina do CM metastizado no homem, com recetores hormonais positivos seja o tamoxifeno. (75)

3.5.4 Medicina Personalizada

Com a utilização do tamoxifeno para os cancros ER + o CM tornou-se um dos primeiros cancros a ser tratado com a denominada medicina personalizada, em oncologia. Durante muitos anos, os *status* dos recetores ER, PR e HER-2 foram usados como fatores preditivos para a seleção de pacientes no tratamento direcionado a estes alvos, como a terapêutica endócrina e anti-HER-2. Nos anos mais recentes, foram substituídos pelos subtipos intrínsecos de classificação do fenótipo tumoral, com base na expressão de biomarcadores, para individualização do tratamento. Adicionalmente, uPA-PAI1, um marcador de invasão tumoral, foi validado em ensaios clínicos prospetivos como marcador de prognóstico para o CM com gânglios linfáticos positivos e negativos, e pode ser usado na terapêutica para o CM precoce. (95) Nos casos em que as decisões podem ser controversas, como por exemplo o subtipo luminal B HER-2 negativo e o CM gânglio linfático negativo, estão disponíveis comercialmente painéis multigenéticos para o CM ER positivo, tais como *Oncotype DX*, *EndoPredict*, *Prosigna*,

e para todos os tipos de CM (pN0-1), tais como *MammaPrint* e *Genomic Grade Index*, podem ser usados juntamente com todas as informações clinicopatológicas, no auxílio da decisão terapêutica para QT. (95)

O teste genómico *Oncotype DX* foi estudado em homens com CM. (56,87) A expressão genética quantitativa média foi maior em homens do que em mulheres para genes relacionados ao ER, à proliferação e à invasão. Em geral, o *score* médio de recorrência (que varia 0-100, com *scores* mais elevados indicando maior probabilidade de recorrência) foi semelhante em homens e mulheres. No entanto, significativamente mais homens do que mulheres tiveram uma pontuação de recidiva igual ou superior a 31 (12% vs 7%), indicando um alto risco de recorrência. Os resultados do registo SEER para 322 homens que foram submetidos a testes de recidiva reforçam o seu valor prognóstico. (87) As taxas de sobrevivência a 5 anos específicas para o CM nos homens foram de 99,0% para aqueles com um RS inferior a 18 anos; 95,9% para um RS de 18 a 30 anos; 81,0% para um RS igual ou superior a 31. Entre as mulheres, as taxas de sobrevivência foram de 99,5%, 98,6% e 94,9%, respetivamente. (87) Estes dados sugerem que homens com altos RS têm piores desfechos quando comparados a mulheres com altos *scores*, apesar de ser necessário ter em conta o pequeno número de homens incluídos neste grupo.

3.6 Prognóstico e Seguimento

3.6.1 Prognóstico

Em geral, o homem com CM apresenta menores taxas não ajustadas de sobrevida global do que a mulher com CM. No entanto, grande parte dessa diferença pode ser explicada por um estadio mais avançado da doença e uma idade superior ao diagnóstico, bem como uma expectativa de vida inferior para o homem relativamente à mulher. (46) Homens que têm idade mais avançada ao diagnóstico, doença num estadio mais avançado e um CM *triple-negative* ou basal têm piores taxas de sobrevivência do que homens mais jovens, com doença menos avançada e com outro subtipo molecular que não o basal. (46)

Segundo as *guidelines* da ESMO, que se aplicam maioritariamente à mulher com CM, os fatores de prognóstico mais importantes no CM precoce são: a expressão de ER/PR, HER-2 e marcadores de proliferação, o número de gânglios linfáticos regionais envolvidos, a histologia, o tamanho e o grau tumoral, a presença de invasão vascular peri-tumoral. Adicionalmente, em pacientes submetidos a CCM, o risco de recorrência na mama ipsilateral está relacionado com o *status* das margens cirúrgicas. (49)

Surpreendentemente num estudo recente não se identificou uma associação entre o grau histológico e o prognóstico em homens, ao contrário do que é observado em mulheres com CM (pior grau histológico associa-se a pior sobrevida). No entanto, pacientes com maior número de mitoses tiveram pior intervalo livre de doença (ILD). Além disso a presença de foco fibrótico (32% dos casos) também esteve associada a pior ILD, bem como de sobrevivência global. (40)

Os recentes resultados da EORTC também não encontraram associação entre o grau histológico e a sobrevida, o que pode ter implicações clínicas na decisão terapêutica relativamente à QT adjuvante, em particular para a doença N0. (45) A expressão de recetores é quase sempre positiva para ER, PR, AR. Observa-se uma tendência para uma melhor sobrevida geral e uma sobrevivência livre de recorrência superior em pacientes com CM altamente positivo para ER, PR e AR comparativamente a pacientes com CM com baixas expressões destes recetores. (45) Contudo, devido ao baixo número de casos com ausência destes recetores e à falta de standardização no tratamento neste estudo retrospectivo, o valor prognóstico destes recetores requer confirmação que se encontra agora a ser avaliada na fase prospetiva do Programa Internacional do Cancro da Mama no Homem. A expressão de HER-2 foi incomum e não se verificou associação com a sobrevida. (45)

Tal como a mulher, o homem com CM diagnosticado apresenta um risco superior para um segundo cancro primário. Porém, não é claro se esse aumento de risco se deve a mutações subjacentes, como aquelas no gene *BRCA2*, ou se se deve a uma maior deteção resultante de uma atenção mais cuidadosa perante o atendimento médico ou outros fatores. (46)

3.6.2 Seguimento

Em geral, o seguimento pós-tratamento de homens com CM deve ser semelhante ao das mulheres. No entanto, o benefício da pesquisa de recidiva local ou de CM contralateral por mamografia não está bem estabelecido. A utilização de métodos de imagem pode não ser necessário, tendo em conta a baixa incidência de um segundo tumor primário e da ausência de recomendações para exames de imagem em homens portadores de mutação *BRCA*. (46)

Homens que receberam tratamento com análogos GnRH estão em maior risco para a perda óssea. A NCCN recomenda que estes pacientes sejam sujeitos a avaliação da densidade mineral óssea no início do tratamento e a cada dois anos. (96)

Afrontamentos são um efeito adverso comum dos análogos GnRH e do Tamoxifeno. Para aliviar este efeito nos homens que fazem uma destas terapêuticas para o CM, tem sido proposta a venlafaxina, que se mostrou eficaz na redução dos afrontamentos em homens com cancro da próstata. (97)

3.7 Sequelas Psicológicas

Relativamente às consequências psicológicas do diagnóstico e tratamento do CMH há, relativamente, poucos dados e pesquisa realizados. (74)

Para o CMM há forte evidência científica que a doença e os tratamentos têm impactos psicossociais e comportamentais, entre os quais depressão e ansiedade, alteração da imagem corporal, comprometimento das atividades de vida diária (AVDs) e menor qualidade de vida. (33) Uma vez que a mama é parte integrante tanto da anatomia como da personificação femininas, a ameaça à identidade de género tem sido reconhecida com piores resultados psicológicos observados em pacientes submetidas a mastectomia *versus* CCM. (33) A gestão e o apoio psicológico e funcional são componentes chave no tratamento de pacientes com CMM, incluindo os seus parceiros sexuais bem como o suporte social necessário. (33)

Em contraste, o foco psicossocial é raramente considerado no CMH. Por exemplo, a mastectomia é um método cirúrgico muito mais prevalente no CMH do que no CMM, porém os profissionais de saúde assumem que o homem não se preocupa com os resultados estéticos. Dados qualitativos disponíveis indicam que os efeitos nocivos do diagnóstico e tratamento são tão comuns no homem como na mulher. Entre estes podemos destacar o estigma, embaraço e sensação de isolamento, devido à perceção pública (e do paciente) do CM como uma doença experienciada apenas por mulheres. (98) Os pacientes assumem outros conceitos errados, como por exemplo o facto de ser uma doença ER+ significa que eles são mais femininos que outros homens, ou que a terapêutica anti-estrogénica os irá tornar mais femininos. A falta de suporte de pares por outros homens com CM, devido à sua raridade, e a falta de informação específica e dirigida para o CMH é uma preocupação atual e crescente. (98)

Para além das diferenças necessárias no tratamento aplicado aos homens com CM, a informação relativa ao mesmo também varia no homem e na mulher. Geralmente, as mulheres recebem conselhos sobre o processo do tratamento e os seus efeitos adversos de forma verbal e escrita. Os homens raramente recebem estes conselhos ou outros detalhes relevantes relativamente ao CMH, e a informação escrita que pode ser transmitida tem, geralmente, um foco e centralização na mulher. (33)

Kowalski et al examinaram a qualidade de vida relacionada com a saúde em 84 pacientes do sexo masculino com CM e compararam os seus *scores* com mulheres com CM e homens sem CM. Relativamente ao CMM os homens com CM tiveram *scores* superiores em 7 das 8 subescalas de funcionamento físico, papel físico-funcional e emocional, dor corporal, vitalidade, funcionamento social e saúde mental. Em contraste, quando comparados com a população masculina geral, os pacientes com CM apresentaram grandes défices no funcionamento emocional e físico. (99) Desta forma, pacientes do sexo masculino reportam melhor qualidade de vida que pacientes do sexo feminino, mas pior qualidade de vida e maiores dificuldades físicas, no seu papel funcional e na saúde mental do que homens saudáveis de controlo. (99)

A autoperceção de “doença feminina” e as alterações físicas devido ao tratamento (por exemplo queda de cabelo devido à quimioterapia, cicatriz relacionada com a cirurgia, deformidade, perda de força no braço e redução da amplitude do movimento) também foram associadas à emasculação, ou seja, ameaça ao sentido de masculinidade. Todos estes fatores constituem desafios à personificação masculina, alteração da imagem corporal e perceção de diminuição da atração e desejo pessoal. (98) A depressão, ansiedade, stress relacionado com o cancro (incluindo medo de recorrência da doença e medo da morte), perda de autoconfiança e diminuição da sensação de controlo também foram relatados. (98) Contudo não existem estudos publicados em intervenções para o stress psicológico em homens com CM. (33)

4. Discussão

O CMH é uma doença rara que abrange cerca de 1% de todos os CM diagnosticados. Existem alguns estudos multi-institucionais, como o *International Male Breast Cancer Program* que tem agora a decorrer a fase prospetiva, e que já reuniu os resultados da análise de casos diagnosticados durante um período de 20 anos, durante a fase retrospectiva. Juntamente com o *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* estes estudos fornecem resultados que devem ser analisados e podem permitir um aumento do conhecimento e das evidências sobre esta doença.

Enquanto entidade rara é uma doença subdiagnosticada. Geralmente os homens têm uma idade média de 67 anos aquando o diagnóstico. (6) Apesar da taxa de mortalidade ter melhorado para o CM, verificou-se uma melhoria inferior relativamente aos homens. Os pacientes do sexo masculino são mais velhos, e têm maior probabilidade de serem negros, casados, ter um estadio mais avançado da doença ao diagnóstico, ter CM ER+ e PR+, e menor probabilidade de serem submetidos a cirurgia conservadora. (10)

Entre os fatores de risco é de salientar a importância dos fatores genéticos, nomeadamente a mutação mais frequente *BRCA2* (ao contrário do CMM), bem com a história familiar de CM que muitas vezes é desvalorizada em relação ao homem. Os fatores hormonais têm também grande relevância, uma vez que, altos níveis de estrogénios aumentam o risco de CM, pois estão implicados na carcinogénese. Desta forma condições associadas a um aumento destes níveis, como o síndrome de Klinefelter, orquite/epididimite, obesidade, terapêutica anti androgénica e suplementos hormonais, aumentam o risco de CMH. A compreensão da epidemiologia do CMH, através da realização de mais estudos, pode evidenciar outros fatores e apoiar na identificação de indivíduos de risco de forma a aumentar a consciencialização da doença e a fomentar o diagnóstico precoce.

O diagnóstico é feito através do exame objetivo da mama, seguido de exame de imagem (mamografia e ultrassonografia) e biópsia, no caso de suspeita de cancro, o que permite realizar a avaliação histológica e prognóstica biomolecular. (9) O subtipo histológico mais frequente é o carcinoma ductal invasivo. Com base na análise imunohistoquímica a maioria dos carcinomas é do subtipo luminal B HER-2 negativo. (13) Encontram-se disponíveis painéis multigenéticos para o CM ER+ como o *Oncotype DX*, que já foi estudado em homens, e que juntamente com as informações clínico patológicas pode auxiliar na decisão terapêutica. (87)

A perspetiva em termos de terapêutica cirúrgica baseia-se maioritariamente na mastectomia radical. (45) A CCM tem sido usada com menor frequência devido à menor quantidade de tecido mamário presente no homem, à preferência pela localização central do tumor, ao estadio mais avançado aquando o diagnóstico e à preocupação com as margens de segurança e o risco de recidiva local. (16) Porém, a avaliação de abordagens cirúrgicas menos agressivas, como a CCM e técnicas oncoplásticas, tem tido uma importância crescente porque a terapia conservadora da mama pode oferecer melhores resultados cosméticos e

funcionais também no homem. (79) A terapêutica endócrina sistémica adjuvante é fundamental, dado que a maioria dos CMH são positivos para ER e PR. O tamoxifeno é o tratamento que se encontra preconizado no homem. (61) Como o CMH é principalmente do subtipo luminal, estudos futuros devem avaliar o papel dos biomarcadores de proliferação e ferramentas genómicas, para auxiliar na seleção de pacientes para QT adjuvante. (45) No futuro, muito provavelmente, será este o guia para o tratamento individualizado do CMH.

As sequelas psicológicas do diagnóstico e tratamento do CMH são subvalorizadas, uma vez que o foco psicossocial é a mulher com CM. Todavia o homem também sente estigma, embaraço e sensação de isolamento, devido à perceção pública e do paciente de ter sido diagnosticado com uma doença experienciada apenas por mulheres. A autoperceção de doença feminina e as alterações físicas associadas ao tratamento constituem uma ameaça ao sentido de masculinidade, contribuindo para a depressão, ansiedade e stress já por si associados ao cancro. (98) É de salientar, assim, a importância do acompanhamento longitudinal do paciente por uma equipa multidisciplinar. Desta forma, cria-se uma intervenção terapêutica que abranja também o ambiente psicossocial com um foco no indivíduo na sua forma holística.

Contudo, a investigação desta doença rara torna-se mais difícil, nomeadamente quanto às suas características biológicas e estratégias de tratamento. Existem vários obstáculos que dificultam esta investigação. Apenas excepcionalmente são aceites pacientes do sexo masculino em ensaios clínicos sobre o CM. (11) Precisamente devido à sua raridade a maioria dos estudos retrospectivos incluiu diagnósticos de CM agregados durante várias décadas. Embora esta abordagem aumente o tamanho das amostras, não é o método ideal. Desta forma, podem não ser abrangidas as melhorias ao longo do tempo no rastreio, no tratamento e em alguns fatores de prognóstico, cujos dados só foram registados mais recentemente, como o *status* ER e PR. (10) Por exemplo a avaliação do status HER-2 é influenciada pelo tipo de técnica utilizada (principalmente estudos realizados antes da uniformização da técnica de imunohistoquímica e do uso rotineiro da hibridização *in situ*). É influenciada também pela quantidade de tecido sujeito a análise e pela definição de positividade para HER-2, por si só, bem como pela utilização de amostras de tecido antigas arquivadas. (11) Não se sabe em que medida estes fatores tiveram impacto na fiabilidade dos resultados e até que ponto houve ou não seleção enviesada de dados.

Esta dissertação, tem por isso, o intuito de fomentar a consciencialização entre a população médica e a população em geral de que o CM também existe no masculino. A sensibilização da população para esta doença rara permitiria aumentar o alerta e diminuir a marginalização. Entre a população médica é necessário um maior conhecimento sobre a doença de forma a contribuir para uma identificação mais precoce dos indivíduos de risco, nomeadamente com história familiar de CM, antecipando assim o diagnóstico e a gestão do doente que se segue.

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

O CMH é uma doença rara, portanto deve ser tratada como tal. Por esta razão o nosso conhecimento sobre o CMH continua ainda a ter muitas lacunas. São necessários esforços conjuntos que se foquem na prevenção do subtratamento. Torna-se crítica a necessidade crescente de compreender a biologia da doença, particularmente na identificação das diferenças entre o CM no homem e na mulher, e na deliberação das implicações terapêuticas que essas diferenças podem acarretar. Sempre que seja possível investigações e ensaios clínicos sobre o tratamento do CM devem incluir os homens, de forma a construir evidência científica que suporte futuras recomendações de tratamento. Os balanços entre eficácia versus toxicidade da terapêutica endócrina neoadjuvante justifica ensaios clínicos randomizados, preferencialmente internacionais. A avaliação da qualidade de vida dos tratamentos do CMH tem sido negligenciada, mesmo em estudos internacionais. Esperamos que este aspeto da gestão do doente com cancro da mama possa a vir a ter maior preponderância.

O *International Male Breast Cancer Program* representa um esforço coletivo mundial impressionante que procura recolher dados clínicos a longo prazo e centrar-se em informações biológicas para esta doença rara. Inclusivamente este programa tem uma fase de estudo prospetivo de dados acerca da biologia do CMH, bem como de avaliação de ensaios clínicos em novas terapêuticas. Dada a escassa casuística de cada instituição, só programas de cooperação interinstitucionais podem contribuir para o avanço no conhecimento da biologia, da terapêutica e da repercussão socioeconómica do CMH.

Referências Bibliográficas

1. Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. 2016;
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2017. 2017;67(1):7-30.
3. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
4. American Cancer Society [Internet]. [cited 2019 Feb 12]. Available from: <https://www.cancer.org/>
5. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review 1975-2015 National Cancer Institute. 2018;2018.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast Carcinoma in Men A Population-Based Study. 2004;(May).
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer*. 2015 Mar;136(5):E359-86.
8. Forjaz de Lacerda G, Kelly SP, Bastos J, Castro C, Mayer A, Mariotto AB, et al. Breast cancer in Portugal : Temporal trends and age-specific incidence by geographic regions. 2018;54(March):12-8.
9. Massarweh SA, Choi GL. Special considerations in the evaluation and management of breast cancer in men 1. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2016;40(2-4):163-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2016.09.003>
10. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance , Epidemiology , and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2018;18(5):e997-1002. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.013>
11. 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. *Crit Rev Oncol / Hematol* [Internet]. 2017;113:283-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.013>
12. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol / Hematol* [Internet]. 2016;2-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.017>
13. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, Giordano SH, Tryfonidis K, Diest PJ Van, et al. Pathological characterisation of male breast cancer : Results of the EORTC 10085 / TBCRC / BIG / NABCG International Male Breast Cancer Program. 2017;82(March):219-27.
14. Jad A, Yousef A. Seminars in Oncology Male Breast Cancer : Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol* [Internet]. 2017;44(4):267-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.11.002>
15. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. 2013;
16. Patten DK, Shari LK, Fazel M. New Approaches in the Management of Male Breast Cancer. 2013;(October):309-14.
17. Swergold N, Murthy V, Chamberlain RS. Males at High Risk for Breast Cancer : Who Are They and How Should We Screen Them? 2014;(July):320-31.
18. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer ? 2004;(1):77-86.
19. Sineshaw HM, Freedman RA, Ward EM, Flanders WD, Jemal A, Sineshaw HM, et al. Black / White Disparities in Receipt of Treatment and Survival Among Men With Early-Stage Breast Cancer. 2015;33(21).
20. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et al. Anthropometric and Hormonal Risk Factors for Male Breast Cancer : Male Breast Cancer Pooling Project Results. 2014;106(3).
21. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BAJ, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. 2002;5:1-5.
22. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. 2013;24(May).

23. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. 2010;2009-11.
24. Euhansen SN, Unning AD, Teele LS, Akumo KY, Offman MH, Zabo CS, et al. ROLE OF CHEK2 * 1100delC IN UNSELECTED SERIES OF NON-BRCA1 / 2 MALE BREAST CANCERS. 2004;478(March 2003):477-8.
25. Rizzolo P, Zelli V, Silvestri V, Valentini V, Zanna I, Bianchi S, et al. Insight into genetic susceptibility to male breast cancer by multigene panel testing : Results from a multicenter study in Italy. 2019;
26. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* [Internet]. 2001 Mar;38(3):159-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238682>
27. Thomas DB, Rosenblatt K, Jimenez LM, McTiernan A, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control*. 1994 Jan;5(1):9-14.
28. Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male Breast Cancer Incidence Among Atomic Bomb Survivors. 2005;97(8):603-5.
29. Pollan M, Gustavsson P, Floderus B. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. *Am J Ind Med*. 2001 Mar;39(3):276-85.
30. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, Michels KB, Sesso HD, Ursin G, et al. Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. 2015;33(18).
31. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention - A review. 2014;99(00):56-60.
32. Yue W, Yager JD, Wang J, Jupe ER, Santen RJ. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids* [Internet]. 2013;78(2):161-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.001>
33. Silva TL. Male breast cancer : Medical and psychological management in comparison to female breast cancer . A review. *Cancer Treat Commun* [Internet]. 2016;7:23-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrc.2016.03.004>
34. Giordano SH. Breast Cancer A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. 2005;471-9.
35. Nikolić D, Granić M, Ivanović N, Zdravković D, Nikolić A. Breast cancer and its impact in male transsexuals. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;171(3):565-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4875-y>
36. Gooren LJ, van Trotsenburg MAA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast Cancer Development in Transsexual Subjects Receiving Cross-Sex Hormone Treatment. *J Sex Med* [Internet]. 2013 Dec 1;10(12):3129-34. Available from: <https://doi.org/10.1111/jsm.12319>
37. Rubino A, Fissi S, Secreto G. Bilateral breast cancer in a male patient with hepatocellular carcinoma. A case report. *Ann Ital Chir*. 2008;79(2):117-9.
38. Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. *Diagnosis of diseases of the breast*. Philadelphia: Saunders; 2005.
39. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakran M, Zhu EQ, et al. Imaging Characteristics of Malignant Lesions of the Male Breast. 2006;
40. Leon-ferre RA, Giridhar K V, Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE, et al. A contemporary review of male breast cancer : current evidence and unanswered questions. 2018;
41. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, Cserni G, Di A, Jo B, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. 2012;949-58.
42. Kim EY, Kang DK, Kim TH, Jung YS, Kim KS, Yim H. Granular Cell Tumor of the Male Breast. 2011;
43. Kornegoor R, Verschuur-maes AHJ, Buerger H, Hogenes MCH, Bruin PC De, Oudejans JJ, et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod Pathol* [Internet]. 2012;25(3):398-404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.174>
44. Yu X, Feng W, Miao L, Chen B, Yang H. The prognostic significance of molecular subtype for male breast cancer : A 10-year retrospective study. *The Breast* [Internet].

- 2013;22(5):824-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.02.005>
45. Cardoso F., Bartlett JMS, Slaets L, Deurzen CHM van, Leeuwen-Stok E van, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. 2018;(October 2017):405-17.
 46. Giordano SH. Breast Cancer in Men. 2018;2311-20.
 47. Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, Thorstenson S, Holmqvist M, Bergkvist L, et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. 2013;
 48. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Thürlimann B, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer : St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. 2015;(May):1533-46.
 49. 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. 2015;26(Supplement 5).
 50. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jönsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. 2011;747-60.
 51. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000 Apr;5(2):119-37.
 52. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringné M, Olsson H, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N- acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. Breast Cancer Res [Internet]. 2012;14(1):R31. Available from: <http://breast-cancer-research.com/content/14/1/R31>
 53. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I, et al. Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. 2014;107-11.
 54. Piscuoglio S, Ng CKY, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC, et al. The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. 2017;22(16):4045-56.
 55. Fentiman IS. The biology of male breast cancer. The Breast [Internet]. 2018;38:132-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.01.001>
 56. Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, Fried G, Kaufman B, Peretz T, et al. The 21-Gene Recurrence Score Assay (Oncotype DX™) in Estrogen Receptor-Positive Male Breast Cancer: Experience in an Israeli Cohort. Oncology [Internet]. 2014;87(1):1-6. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000360793>
 57. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F. 4th ESO - ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) †. 2018;(July):1634-57.
 58. White J, Kearins O, Dodwell D, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Male breast carcinoma : increased awareness needed. 2011;1-7.
 59. Nilsson C, Holmqvist M, Bergkvist L, Hedenfalk I, Fjällskog M. Similarities and differences in the characteristics and primary treatment of breast cancer in men and women - a population based study (Sweden). 2011;
 60. Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, Bailey L, Zuraek M. Gender Differences in Breast Cancer : Analysis of 13 , 000 Breast Cancers in Men from the National Cancer Data Base. 2012;3199-204.
 61. Breast Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org. 2018;
 62. Ruddy KJ, Giobbie-Hurder A, Giordano SH, Goldfarb S, Kereakoglow S, Winer EP, et al. Quality of life and symptoms in male breast cancer survivors. The Breast [Internet]. 2013;22(2):197-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977612002585>
 63. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. NCCN Clin Pract Guidel Oncol www.nccn.org. 2019;
 64. Thomas E. Men’s Awareness and Knowledge of Male Breast Cancer. 2010;110(10).
 65. Yen PPW, Sinha N, Barnes PJ, Butt R, Iles S. Benign and Malignant Male Breast Diseases : Radiologic and Pathologic Correlation. 2015;66:198-207.
 66. Chau A, Jafarian N, Rosa M. Male Breast : Clinical and Imaging Evaluations of Benign

- and Malignant Entities with Histologic Correlation. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(8):776-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.009>
67. Muñoz Carrasco R, Álvarez Benito M, Muñoz Gomariz E, Povedano JLR, Paredes MM. Mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease. 2010;2797-805.
 68. Doyle S, Steel J, Porter G. Imaging male breast cancer. *Clin Radiol* [Internet]. 2011;66(11):1079-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2011.05.004>
 69. Mainiero MB, Lourenco AP, Barke LD, Argus AD, Bailey L, Carkaci S, et al. ACR Appropriateness Criteria Evaluation of the Symptomatic Male Breast. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2015;12(7):678-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2015.03.024>
 70. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria Evaluation of the Symptomatic Male Breast. <https://www.acr.org/>. 2018;1-9.
 71. Hortobagyi GN, Connolly JL, Orsi CJD, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2018.
 72. Fatima C. *Cancro da mama*. 2ª. Permanyer Portugal; 2017.
 73. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F. 4th ESO - ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). 2018;(July):1634-57.
 74. Fentiman IS. Surgical options for male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4952-2>
 75. Moura George H. Tratamento do Cancro da Mama Metastático. Norma nº 028/2012 28/12/2012. 2012;1-12.
 76. Cloyd JM, Hernandez-boussard T, Wapnir IL. Outcomes of Partial Mastectomy in Male Breast Cancer Patients : Analysis of SEER , 1983 - 2009. 2013;1545-50.
 77. Leone P, Leone J, Osvaldo A, Amadeo B, Teodoro C. Locoregional treatment and overall survival of men with T1a , b , cN0M0 breast cancer : A population-based study. 2017;71:7-14.
 78. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L, van Deurzen C, van Leewen-Stok E, Porter P, et al. Abstract S6-05: Characterization of male breast cancer: First results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program. *Cancer Res* [Internet]. 2015 May 1;75(9 Supplement):S6-05 LP-S6-05. Available from: http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S6-05.abstract
 79. Fogh S, Kachnic LA, Goldberg SI, Taghian AG, Powell SN, Hirsch AE. Localized Therapy for Male Breast Cancer : Functional Advantages With Comparable Outcomes Using Breast Conservation. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2013;13(5):344-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.05.004>
 80. Abrams MJ, Koffer PP, Wazer DE, Hepel JT. Postmastectomy Radiation Therapy Is Associated With Improved Survival in Node-Positive Male Breast Cancer : A Population Analysis. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2017;98(2):384-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.007>
 81. Yu E, Suzuki H, Younus J, Elfiki T, Stitt L, Yau G, et al. The Impact Of Post-Mastectomy Radiation Therapy On Male Breast Cancer Patients – A Case Series. 2012;82(2):696-700.
 82. Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer : A retrospective analysis. 2009;13:103-7.
 83. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010 Dec;11(12):1135-41.
 84. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer*. 2010 Aug;116(15):3558-68.
 85. Eggemann H, Altmann U, Dan S, Atanas C. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;(0123456789):1-5.
 86. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS , a randomised trial. 2013;805-

- 16.
87. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, Mccullough D, Petkov VI. Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men. 2018;36(14).
 88. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero J-M, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 Jun;21(6):1243-5.
 89. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, Laudadio L, Tomao S, Giannarelli D, et al. Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Aug;141(1):119-23.
 90. Di Lauro L, Vici P, Barba M, Pizzuti L, Sergi D, Rinaldi M, et al. Antiandrogen therapy in metastatic male breast cancer: results from an updated analysis in an expanded case series. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Nov;148(1):73-80.
 91. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther*. 2017;5(1):17-29.
 92. Zagouri F, Sergantani TN, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer : a pooled analysis. 2015;269-75.
 93. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul;373(3):209-19.
 94. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec 7;366(6):520-9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>
 95. Azim Jr HA, Michiels S, Zagouri F, Delalogue S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice : The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. 2013;(May 2012).
 96. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report : Bone Health in Cancer Care. Vol. 11. 2013.
 97. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine , medroxyprogesterone acetate , and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot fl ushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer : a double-blind , randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(2):147-54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70338-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70338-9)
 98. Brain K, Williams B, Iredale R, France L, Gray J. Psychological distress in men with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan;24(1):95-101.
 99. Kowalski C, Steffen P, Ernstmann N, Wuerstlein R, Harbeck N, Pfaff H. Health-related quality of life in male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jun;133(2):753-7.

Anexos

Tabela 4

Tumor Primário (T)		
TX	Tumor primário não pode ser avaliado	
T0	Sem evidência de tumor primário	
Tis	Carcinoma in situ	
	Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
	Tis (Paget's)	Doença de Paget do mamilo SEM associação com carcinoma invasivo e/ou carcinoma in situ (DCIS e/ou LCIS) no parênquima mamário subjacente.
T1	tumor ≤ 20 mm na sua maior dimensão (no maior eixo)	
	T1mi	tumor ≤ 1 mm na sua maior dimensão
	T1a	tumor >1 mm mas ≤ 5 mm na sua maior dimensão
	T1b	tumor >5 mm mas ≤ 10 mm
	T1c	tumor >10 mm mas ≤ 20 mm
T2	tumor >20 mm mas ≤ 50 mm	
T3	tumor >50 mm	
T4	tumor de qualquer tamanho com extensão direta da parede torácica (inclui costelas, músculos intercostais e músculo <i>serratus</i> anterior) e/ou da pele (ulceração ou nódulos macroscópicos); invasão da derme isolada não se qualifica como T4	
	T4a	extensão à parede torácica; aderência/invasão ao músculo peitoral na ausência de invasão de estruturas da parede torácica não se qualifica como T4

Cancro da Mama no Homem

	T4b	ulceração e/ou nódulos satélite macroscópicos ipsilaterais e/ou edema (inclui peau d'orange) da pele, que não preenche os critérios para carcinoma inflamatório
	T4c	presença de T4a e T4b
	T4d	carcinoma inflamatório

Tabela 5

Gânglios Linfáticos Regionais (N) Clínicos		
cNX	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex foram removidos previamente)	
cN0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais (por examinação clínica e imagiológica)	
cN1	Metástases móveis para nível ipsilateral I e II dos gânglios linfáticos axilares	
	cN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, >0.2mm e <2.0mm)
cN2	Metástases no nível ipsilateral I e II dos gânglios linfáticos axilares clinicamente fixas ou aglomeradas; ou gânglios mamários internos ipsilaterais na ausência de metástases nos gânglios linfáticos axilares	
	cN2a	Metástases no nível ipsilateral I e II dos gânglios linfáticos axilares fixas umas às outras (aglomeradas) ou a outras estruturas
	cN2b	Metástases apenas nos gânglios mamários internos ipsilaterais

Cancro da Mama no Homem

		na ausência de metástases nos gânglios linfáticos axilares
cN3	Metástases nos gânglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterais (nível III axilar) com ou sem envolvimento dos gânglios linfáticos axilares nível I e II; ou nos gânglios linfáticos mamários internos ipsilaterais com metástases nos gânglios linfáticos axilares nível I e II; ou metástases nos gânglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento nos gânglios linfáticos mamários internos ou axilares	
	cN3a	Metástases nos gânglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterais
	cN3b	Metástases nos gânglios linfáticos mamários internos ipsilaterais e nos axilares
	cN3c	Metástases nos gânglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterais

Tabela 6

Gânglios Linfáticos Regionais (N) Patológicos		
pNX	Gânglios Linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex previamente removidos ou não removidos para estudo patológico)	
pN0	Sem metástases histologicamente identificadas nos gânglios linfáticos regionais	
	pN0(i-)	Sem metástases histológicas nos gânglios linfáticos

Cancro da Mama no Homem

		regionais, imunohistoquímica (IHC) negativa
	pN0(i+)	Células malignas nos gânglios linfáticos regionais não >0.2mm [detetadas pela coloração hematoxilina e eosina (H&E) ou IHC incluindo clusters de células tumorais (ICT) isolados]
	pN0(mol-)	Sem metástases histológicas nos gânglios linfáticos regionais, resultados moleculares negativos (RT-PCR)
	pN0(mol+)	Resultados moleculares positivos (RT-PCR), mas sem metástases nos gânglios linfáticos regionais detetadas por histologia ou IHC
pN1	Micrometástases; ou metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos axilares; e/ou nos gânglios mamários internos com metástases detetadas com BGLS mas não clinicamente detetadas	
	pN1mi	Micrometástases (>0.2mm e/ou >200 células, mas nenhuma >2.0mm)
	pN1a	Metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos, pelo menos uma metástase >2.0mm
	pN1b	Metástases nos gânglios mamários internos com micrometástases ou macrometástases detetadas por BGLS mas não clinicamente detetadas
	pN1c	Metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos e nos gânglios linfáticos mamários internos

Cancro da Mama no Homem

		com micrometástases ou macrometástases detetadas por BGLS mas não clinicamente detetadas
pN2	Metástases em 4 a 9 gânglios linfáticos axilares; ou gânglios linfáticos mamários internos clinicamente detetados na ausência de metástases nos gânglios linfáticos axilares	
	pN2a	Metástases em 4 a 9 gânglios linfáticos axilares (pelo menos um depósito tumoral >2.0mm)
	pN2b	Metástases clinicamente detetadas nos gânglios linfáticos mamários internos na ausência de metástases nos gânglios linfáticos axilares
pN3	Metástases em ≥ 10 gânglios linfáticos axilares; ou gânglios linfáticos infraclaviculares (nível III axilar); ou gânglios linfáticos mamários internos clinicamente detetados na presença de 1 ou mais gânglios linfáticos axilares positivos (nível I e II); ou em mais de 3 gânglios linfáticos axilares e gânglios linfáticos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detetadas por BGLS mas não clinicamente detetadas; ou gânglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterais	
	pN3a	Metástases em ≥ 10 gânglios linfáticos axilares (pelo menos um depósito tumoral >2.0mm); ou metástases nos gânglios infraclaviculares (nível III axilar)
	pN3b	Metástases clinicamente detetadas nos gânglios linfáticos mamários internos

Cancro da Mama no Homem

		ipsilaterais na presença de um ou mais gânglios linfáticos axilares positivos; ou em mais de 3 gânglios linfáticos axilares e gânglios linfáticos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detetadas por BGLS mas não clinicamente detetadas
	pN3c	Metástases nos gânglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterais

Tabela 7

Metástases à Distância (M)		
M0	Sem evidência clínica ou radiográfica de metástases à distância	
	cM0(i+)	Sem evidência clínica ou radiográfica de metástases à distância, na presença de células tumorais ou depósitos $\leq 0.2\text{mm}$ detetados microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea ou outro tecido ganglionar não-regional num paciente sem sinais ou sintomas de metástases
cM1	Metástases à distância detetadas por achados clínicos e radiográficos	
pM1	Qualquer prova histológica de metástases em órgãos distantes; ou se em nódulos não regionais, metástases $>0.2\text{mm}$	

Cancro da Mama no Homem

Tabela 8

Estadiamento Anatómico			
	T	N	M
Estadio 0	Tis	0	0
Estadio IA	1	0	0
Estadio IB	0	N1mi	0
	1	N1mi	0
Estadio IIA	0	1	0
	1	1	0
	2	0	0
Estadio IIB	2	1	0
	3	0	0
Estadio IIIA	0	2	0
	1	2	0
	2	2	0
	3	1	0
	3	2	0
Estadio IIIB	4	0	0
	4	1	0
	4	2	0
Estadio IIIC	qualquer	3	0
Estadio IV	qualquer	qualquer	1

Tabela 9

Grau histológico	
GX	grau não pode ser avaliado
G1	grau histológico combinado baixo (favorável), score SBR de 3-5 pontos
G2	grau histológico combinado intermédio (moderadamente favorável), score SBR de 6-7 pontos
G3	grau histológico combinado alto (desfavorável), score SBR de 8-9 pontos