

Epidemiologia do câncer de mama em homens

Epidemiology of breast cancer in men

RIALA6/1246

Patrícia HAAS*, Alessandra Bortoluzzi COSTA, Alyne Proença de SOUZA

*Endereço para correspondência: Departamento de Análises Clínicas UFSC – Florianópolis, SC, Brasil
e-mail: haas@ccs.ufsc.br

Departamento de Análises Clínicas Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis, SC, Brasil

Recebido: 23.07.2009 – Aceito para publicação: 07.12.2009

RESUMO

O presente estudo avaliou os aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos do câncer de mama em homens, cuja ocorrência é rara e poucos relatos são disponíveis na literatura. Foi realizada a pesquisa de artigos científicos publicados sobre esse temático por meio de consultas a bases de dados como BIREME - Biblioteca Virtual em Saúde que possibilita acesso à Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e à base de dados PUBMED (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos). O câncer de mama representa menos de 1% de todos os cânceres em homens, contudo a ocorrência dessa neoplasia tende a aumentar em função da má qualidade de vida e pela dificuldade em efetuar diagnóstico precoce. A incidência aumentou significativamente de 0,86 a 1,06 por 100.000 homens ao longo dos últimos 26 anos; as taxas mais altas ocorrem na América do Norte e na Europa e taxas mais baixas na Ásia. É sabido que os homens com câncer de mama têm as piores taxas de sobrevida global em relação às mulheres, mas esta é provavelmente pela maior idade no momento do diagnóstico, que corresponde à fase mais avançada de apresentação da doença, bem com as maiores taxas de morte por comorbidade de doenças. A prevenção e o diagnóstico precisos são as melhores estratégias para melhorar a qualidade de vida e sobrevivência do paciente com essa neoplasia.

Palavras-chave. câncer de mama masculino, neoplasia da mama, incidência em homens, diagnóstico.

ABSTRACT

This study evaluated the epidemiological, clinical, diagnostic and treatment aspects of breast cancer in men, which is rarely frequent and few investigations are reported in the literature. We looked over the scientific publications in databases such as BIREME - Virtual Health Library that allows the access to the Lilacs (Latin-American and Caribbean Health Sciences Literature), and also to the database PUBMED (National Library of Medicine U.S.). The breast cancer represents less than 1% of all cancers in males, nevertheless the occurrence of this cancer tends to increase due to poor quality of life and difficulty in performing an early diagnosis. Its incidence significantly increased from 0.86 to 1.06 per 100,000 men over the past 26 years. The highest rates are found in North America and Europe and the lowest rates in Asia. It is known that men have overall the worst rates of survival when compared to women, probably due to the breast cancer diagnosis in men being done when they are older, just at time of much more advanced disease stage, and also owing to the death rates by co-morbid diseases. The accurate diagnosis and prevention are the best strategies to make an improvement upon life quality and survival of patient with this malignancy.

Key words. males breast cancer, breast cancer, incidence in men, diagnosis.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama masculino é uma doença rara que representa menos de 1% de todos os cânceres em homens e sua incidência está aumentando em homens mais jovens^{1,2,3,4}. A Sociedade Americana de Câncer estimou no ano de 2004 que 1.450 homens seriam diagnosticados com câncer de mama nos Estados Unidos e 470 homens morreriam desta doença. Em 2005, um número estimado de 1.690 novos casos de câncer de mama masculino foram diagnosticados nos Estados Unidos e 460 homens morreriam em consequência do câncer⁵. A incidência de câncer de mama masculino aumentou significativamente de 0,86 a 1,06 por 100.000 homens ao longo dos últimos 26 anos². A variação mundial do câncer de mama tanto masculino como feminino, apresenta-se com taxas mais altas na América do Norte e na Europa e taxas mais baixas na Ásia. Embora a literatura epidemiológica sobre câncer de mama feminino é extensa, pouco é relatado sobre a etiologia da neoplasia masculina. Esta diferença é principalmente devido à baixa incidência desta neoplasia em homens². A média de idade no momento do diagnóstico para os homens com cancro da mama é de 67 anos, sendo 5 anos acima que a idade média no momento do diagnóstico para as mulheres, no entanto, tem sido relatado pacientes do sexo masculino com idade entre 5 a 93 anos de idade. A incidência em homens aumenta conforme a idade avança, escalando com firmeza até que seja atingido um patamar de cerca de 80 anos⁵.

Os principais fatores de risco identificados são os antecedentes familiares; insuficiência hepática por causas diversas (incluindo alcoolismo e doenças endêmicas); tratamentos hormonais prolongados; tumores de testículo; orquite; traumas testiculares; tumores de próstata; obesidade; alterações de cariótipo (Síndrome de Klinefelter); assim como a presença de ginecomastia. Esta última, apesar de não ser considerada isoladamente um fator de risco para o câncer de mama em homens, apresenta frequente associação com o mesmo⁶. Mutações no gene BRCA1 estão associadas a alguns casos, mas a ligação entre mutações no gene BRCA2 e câncer de mama masculino é mais forte^{5,7,8}. A maioria dos subtipos histológicos que são observados em mulheres também está presente em homens, exceto o tipo lobular que é muito raro. Tumores de mama masculinos têm maior probabilidade de manifestar receptores de estrogênio e progesterona⁵. Um estudo caso-controle realizou uma comparação de base

populacional, de 99 casos masculinos, caracterizado por mutações no gene BRCA1 e no gene BRCA2, com 261 homens como controles, todos residentes em Toscana, Itália. Todos casos e controles foram genotipados para o alelo BRCA2 N372H. Para avaliar o genótipo de risco específico do BRCA2 N372H variante, os homens que apresentavam mutações BRCA1/2 foram excluídos das análises. Embora baseasse em uma série relativamente pequena, o estudo sugeriu que o genótipo homocigoto BRCA2 HH pode ser positivamente associado com um risco aumentado da neoplasia em homens com idade inferior a 60 anos de idade⁹. Existe uma associação entre mutações no gene BRCA2 e câncer de mama masculino, especialmente naqueles com uma história familiar. A alta prevalência de mutações BRCA2 entre os homens deve ser considerada uma estimativa de risco para parentes do sexo feminino^{10,11}.

Os homens com síndrome de Klinefelter tendem a ter níveis aumentados de gonadotrofinas, mas os baixos níveis de androsterona e níveis normais a ligeiramente baixos de estrógenos, resultam em uma alta taxa de estrogênio / andrógeno. A média de idade dos pacientes com câncer de mama com síndrome de Klinefelter é de 58 anos de idade, que é um pouco menor do que a idade média de aparecimento do câncer, na ausência da síndrome. Estima-se que 3% a 4% dos casos de câncer de mama foram relatados ter síndrome de Klinefelter. Quando comparada com a frequência do transtorno na população geral, parece que o câncer de mama pode ser pelo menos 20 vezes mais comum em homens com a síndrome, em comparação com homens sem esta condição².

Condições que são associadas com o aumento de níveis de estrogênio como a cirrose hepática e a administração exógena de estrogênio têm sido implicados como fatores causais. Além disso, devido à deficiência androgênica testicular, doenças como caxumba, lesão testicular, foram associadas à ocorrência de câncer de mama em homens. A exposição ocupacional ao calor e à radiação eletromagnética, que podem causar danos testiculares é também postulada¹².

Conforme estudo sobre as diferenças étnicas e raciais para sobrevivência desse tipo de câncer existe uma diferença significativa por etnia. As taxas de sobrevivência de 5 anos foram 66% para brancos, 57% negros, e 75% para os homens de outra etnia. Negros apresentaram a doença mais avançada. Brancos e negros tinham piores taxas de sobrevivência em comparação com os homens de

outra etnia¹³. Houve uma associação da raça negra do sexo masculino com o aumento da mortalidade específica para o câncer de mama¹. Em outra pesquisa o objetivo da análise retrospectiva foi comparar as características e os resultados dos pacientes masculinos e femininos com câncer de mama. Os resultados sugeriram a presença de diferenças na biologia, patologia, apresentação, etnia e sobrevivência entre pacientes. Em pacientes com receptores hormonais positivos, no câncer de mama masculino a sobrevida foi inferior apesar do tratamento hormonal semelhante entre homens e mulheres¹⁵.

O quadro clínico, na maioria das vezes, inicia-se de forma insidiosa, com espessamento do tecido glandular mamário normalmente na região retroareolar, retração na pele, presença de nódulo sólido, secreção papilar frequentemente sanguinolenta e, em etapa posterior, úlcera⁶. Os sintomas mais comuns apresentados em doentes com a neoplasia são um nódulo indolor subareolar, mamilo retração e sangramento do mamilo. Carcinoma ductal *in situ* compreende aproximadamente 10% dos cânceres de mama em homens. Os mais comuns são o crescimento dos padrões papilares e cribiforme, e a maioria destes tumores são de baixa qualidade. Carcinoma lobular *in situ* é muito raro, porque o homem não tem terminal de lóbulos na mama, mas tem sido relatada uma associação com carcinoma lobular invasivo. Para carcinomas invasivos, os intervalos dos subtipos histológicos de câncer de mama feminino e masculino são semelhantes, mas as relativas distribuições diferem. Dados de mais de 2.000 pacientes do sexo masculino mostram que 93,7% dos carcinomas da mama masculina são do tipo ductais ou não classificados; 2,6 % são papilar; 1,8 % são mucinoso, e apenas 1,5 % são lobular. Esta distribuição contrasta com o observado no sexo feminino em que quase 12% são tipo carcinoma lobular⁵.

METODOLOGIA

A busca por artigos científicos foi realizada nas seguintes bases de dados: BIREME - Biblioteca Virtual em Saúde, que possibilita acesso à Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PUBMED (serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos). Utilizou-se como restrição para inclusão: artigos publicados nos últimos cinco anos, idiomas inglês, português e espanhol e pesquisas em humanos.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico do câncer de mama masculino ocorre mais tarde se comparado ao feminino, com idade de 60 anos sendo que nas mulheres é detectado em média 10 anos antes. Esse atraso no diagnóstico leva a detecção de casos avançados da doença por desconhecimento do problema pelo paciente e, muitas vezes, pelo médico^{3,6,16,17,18,19}. Devido ao tumor estar próximo à pele e a musculatura, justifica-se uma menor frequência de casos de estágios iniciais, o que por sua vez, leva a um maior achado de invasões de estruturas vizinhas ao órgão e acometimento linfonodal à distância. Atualmente, com conhecimentos maiores da patologia, a duração dos sintomas anteriores ao diagnóstico vem decaindo, chegando entre 1 a 8 meses, o que anteriormente chegava até 21 meses²⁰. Houve um aumento do diagnóstico clínico do câncer de mama em homens, nos últimos anos, pelo fato da maior preocupação da área médica em difundir a real incidência da doença no sexo masculino. Ainda que em comparação com a neoplasia feminina, ocorre um percentual de incidência menor, com a razão homem/mulher aproximadamente 1:1.000 pessoas¹⁶.

O diagnóstico diferencial com a ginecomastia deve ser levado em consideração, pois está associado com 12% a 40% dos casos de câncer de mama masculino^{5,17,21}. Outras doenças como abscesso subareolar, ectasia ductal, papiloma intraductal, necrose gordurosa (trauma), tumor filodes, lipoma, melanoma, linfoma, tuberculose mamária, sarcomas da parede torácica e metástases para a mama, também devem ser analisadas no diagnóstico diferencial²¹.

A mamografia é de grande importância, mas apresenta o uso limitado pelas dificuldades técnicas e também pela condição anatômica da mama masculina, sendo que para pacientes obesos e com ginecomastia é de grande utilidade^{5,16,20,21}. Os principais achados da mamografia são presença de massa bem definida, excêntrica com margens espiculadas com menor frequência de microcalcificações^{5,16,17,20,21}. Estes achados diferenciam-se da ginecomastia que apresenta área triangular ou circular com posicionamento simétrico na região retroareolar^{16,21}. Como complemento do diagnóstico a ultra-sonografia se torna útil e pode revelar envolvimento nodal^{5,16}.

Para confirmação do diagnóstico a biópsia com comprovação histopatológica é o método de escolha¹⁶. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou a *core*-biópsia são os procedimentos realizados, a *core* permite

o conhecimento do estadiamento do tumor através do tamanho (estado T) e a presença ou ausência de metastização nos linfonodos axilares (estado N) (17, 21). Esses indicadores fornecem um prognóstico ao paciente, a sobrevida de cinco anos apresenta-se para paciente com 77% de linfonodos negativos contra 37,5% de linfonodos positivos. Já em relação ao tamanho, casos acima de 5 cm indicam prognóstico ruim²¹.

A imunoistoquímica é uma ferramenta auxiliar na avaliação preditiva à resposta ao tamoxifeno quando há presença de receptores estrogênicos e progesterogênicos. Esses receptores estão mais presentes em homens do que em mulheres com a porcentagem de 83%, sendo que no sexo masculino essa porcentagem é de 86% e no feminino de 76%^{16,22}.

A presença de receptores hormonais no tecido tumoral permite a dosagem dos mesmos, assim serve como fator prognóstico para a doença de mama em mulheres; sendo sua dosagem praticamente parte da rotina do laudo anatomopatológico, ou que, pelo menos, deve ser solicitada em todos os casos de neoplasia de mama. Devido à presença de receptores na neoplasia masculina é válida a dosagem, pois pode orientar e indicar a complementação terapêutica considerando que os tumores masculinos são receptores positivos⁶.

Para o câncer de mama em homens preconiza-se o mesmo tratamento estabelecido para as mulheres, os quais são tratamento cirúrgico, após o uso ou não de radioterapia, quimioterapia e principalmente hormonioterapia⁶. Embora a doença é fundamentalmente semelhante nos dois sexos e o tratamento do câncer de mama em homens é semelhante ao do sexo feminino, é considerada pobre sobrevida em pacientes do sexo masculino em comparação ao feminino²³.

O tratamento cirúrgico proposto é a mastectomia radical modificada, sua escolha se baseia nos seguintes fatos: escassez de parênquima mamário; a localização do tumor muitas vezes é na região retroareolar da mama; quase sempre são diagnosticados como lesões palpáveis e, portanto a relação volume tumoral e volume mamário não permitiriam o tratamento conservador⁶. Há indicação da linfadenectomia axilar obrigatória nos casos de mastectomia radical modificada, devido às altas taxas de metástase axilar^{5,16,20,24}.

A radioterapia para homens após a mastectomia é mais indicada a estes do que para as mulheres, isso se deve a elas apresentarem mais susceptibilidade de envolvimento dos mamilos e pele. Porém a radioterapia não parece ser

eficaz nos casos de recidivas da neoplasia, mas estudos mostraram que a mesma pode ter um potencial benéfico na sobrevida do paciente⁵.

Pacientes com comprometimento linfonodal axilar, a quimioterapia está indicada. Os esquemas com antraciclinas (adriplastina) é indicado para pacientes jovens com linfonodos axilares comprometidos e também pacientes linfonodos negativos, mas de alto risco de recorrência¹⁶. Embora não existam ensaios clínicos ou dados definitivos sobre o papel e a eficácia da quimioterapia adjuvante, vários estudos mostraram um benefício na sobrevida e prevenção da recorrência. Um grande estudo envolvendo 24 pacientes linfonodos positivos tratados com ciclofosfamida, 5-fluorouracil e metotrexato mostrou cinco anos de sobrevida com 80% de eficácia num tempo de 46 meses. Em uma análise retrospectiva da terapêutica do câncer de mama masculino, foi observado que a sobrevida média dos pacientes submetidos à cirurgia era de 33 meses. No entanto, para aqueles pacientes que receberam terapia adjuvante adicional sob a forma de radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia, isoladamente ou em combinação, a sobrevida média subiu para 86 meses. Terapia adjuvante foi mais eficaz em grandes dimensões, linfonodos positivos e tumores pouco diferenciados¹². Com altas taxas de positividade para receptores hormonais de estrogênio e progesterona, 81% e 74% respectivamente, a terapia hormonal é eficaz como terapia adjuvante bem como nos casos de metástase^{12,20}.

No tratamento sistêmico a quimioterapia e hormonioterapia são considerados tratamento de primeira e segunda linha respectivamente para a metástase da doença. O protocolo quimioterápico envolve taxanos (docetaxel e paclitaxel), vinorelbina, gencitabina e capecitabina, esses fármacos são utilizados em regimes de mono ou poliquimioterapia, de acordo com a evolução da doença e as taxas de resposta clínica e tumoral¹⁶. Nos casos de doença metastática, primeiramente inicia-se o tratamento hormonal com tamoxifeno, se ocorrer insucesso pela não presença de receptores hormonais, substitui-se por quimioterapia²⁰. Conforme estudos em relação à toxicidade do tamoxifeno verificou-se que homens tinham alguma dificuldade em tolerar esse fármaco e alguns efeitos colaterais como trombose venosa, diminuição da libido, impotência e alterações de humor. Porém, mostrou eficácia de aproximadamente 50% de resposta a neoplasia, sendo considerado a melhor abordagem de primeira linha⁵.

Estudos sobre a utilização de anticorpos monoclonais (herceptin) em pacientes que expressam

ou amplificam o oncogene Her2-neu e também a utilização de terapia hormonal com inibidores e ativadores da aromatase estão em andamento¹⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anatomicamente, a mama masculina é semelhante a um atraso de uma mama feminina. É constituída principalmente por tecido adiposo e fibroso, sem muitos elementos lobulares. Redução dos níveis de andrógenos em homens mais velhos pode resultar em alguns, proliferação ductal na mama. Devido à raridade do câncer de mama no sexo masculino, a etiologia desta doença não é bem descrita, mas alguns fatores de risco são semelhantes aos observados para o sexo feminino, por exemplo, história familiar, radiação ionizante é um conhecido fator de risco para câncer de mama feminina. Entre os sobreviventes da bomba atômica no Japão, por exemplo, a incidência de câncer de mama feminina aumenta linearmente com a dose e com a idade de exposição²⁵. Esse tipo de câncer pode ser resultado de um desequilíbrio anormal entre estrógenos e andrógenos. O risco é aumentado em pacientes com hérnia inguinal congênita, orquiectomia, orquite, lesão testicular, infertilidade e síndrome de Klinefelter²⁶.

A maioria (99%) do sexo masculino apresenta lesões benignas da mama. Portanto, é particularmente importante que os radiologistas sejam capazes de distinguir lesões suspeitas que necessitem de biópsia²⁷.

A incidência varia muito entre os países. Esse tipo de câncer representa 1,2% dos recém-diagnosticados nos Estados Unidos e cerca de 1% de todos os cânceres de mama na Europa. No entanto, a incidência é muito maior na África sub-saariana, com 15% de todos os cânceres mamários, essa porcentagem relativamente alta é atribuída a possíveis hiperestrogenismo como um resultado de dano hepático de endemias infecciosas. Em um estudo realizado na Coreia a incidência foi de 0,38%, e tem sido relatada como 0,4 - 0,6% de todos os cânceres de mama. É bastante baixo e comparável ao de países ocidentais, apesar da elevada prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B nos homens (5,1%), segundo Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição na Coreia em 1998. No Japão a neoplasia representou 0,49% do total de casos durante 1975 - 1997 em Osaka. Já na Ásia a incidência é menor que no Ocidente devido a fatores biológicos e / ou ambientais²⁸.

Em geral, os homens com a neoplasia têm uma maior duração dos sintomas do que as mulheres, e o

subsequente atraso no diagnóstico contribui para estágios avançados. O tamanho do tumor e o envolvimento de linfonodo axilar são os mais importantes fatores prognósticos para o sexo masculino e feminino no câncer. Quando pareados em idade e estágio, os homens e as mulheres têm semelhantes prognósticos. É sabido que os homens têm as piores taxas de sobrevivência global em relação às mulheres, mas esta é provavelmente devido à maior idade no momento do diagnóstico, mais avançada fase de apresentação, e maiores taxas de morte por doença comórbida, mas não devido à biologia da doença^{28,29}.

Oitenta e cinco a 91% das neoplasias de mama masculina são receptores-estrógeno positivos e respondem a terapia com tamoxifeno, embora a vantagem de sobrevivência nestes, não é tão evidente como no sexo feminino. Receptor-andrógeno também é expresso em um número significativo (39 a 80%) nos tumores. Hiperprolactinemia é também um importante fator de risco. Pelo menos, um terço de uma série consecutiva de pacientes com câncer de mama masculino teve elevação dos níveis séricos de prolactina, que é também correlacionado com o tamanho do tumor primário. Tratamentos associados à elevação de prolactinas também são significativamente associados ao aumento do risco. Em um estudo retrospectivo, um em cada três homens com câncer de mama tinham receptores-prolactina detectáveis em seus tumores³⁰.

Devido à baixa frequência de câncer de mama masculino, a experiência de oncologistas ou mesmo centros acadêmicos é limitado. Do mesmo modo, grande parte das informações relativas à história natural e gestão da neoplasia foi obtida de estudos com pequeno número de pacientes ou por extrapolação a partir de estudos e experiências com o câncer da mama feminina. Vários comentários recentes sobre o câncer de mama masculino têm sumarizado a epidemiologia, clínica, patologia, genética, marcadores moleculares, e os tratamentos. Estes comentários salientam que embora existam semelhanças entre os sexos femininos e masculinos, existem também distintas diferenças³¹.

REFERÊNCIAS

1. Perkins GH, Middleton LP. Breast cancer in men. *BMJ*. 2003;327:239-40.
2. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:20-6.

3. Aydin H., Gökbayir H., Tezcaner T, Zorlutuna Y. Combined surgery for ischemic heart disease and breast cancer in a male: a case report. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2006;6:83-4.
4. Sinha S, Hughes RG, Ryley NG. Papillary carcinoma in a male breast cyst: a diagnostic challenge. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88:1-3.
5. Giordano SH. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *The Oncologist*. 2005;10(7):471-9.
6. Leme LHS, Souza GA. Câncer de Mama em Homens: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Terapêuticos. *Rev Cienc Med*. 2006; 5(15):391-8.
7. Chodick G, Struewing JP, Ron E, Rutter JL, Iscovich J. Similar prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi and Non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel, 1976-1999. *Eur J Med Genet*. 2008; 51(2):141-7.
8. Miolo G, Puppa LD, Santarosa M, Giacomi C, Veronesi A, Bidoli E, et al. Phenotypic features and genetic characterization of male breast. *Bmc Câncer*. 2006;6(156):1-9.
9. Palli D, Falchetti M, Masala G, Lupi R, Sera F, Saieva C, et al. Association between the BRCA2 N372H variant and male breast cancer risk: a population-based case-control study in Tuscany, Central Italy. *BMC Cancer*. 2007;7:170.
10. Diez JO, Cortes M, Domenech C, Pericay J, Brunet C, Alonso & M. Baiget. BRCA2 germ-line mutations in Spanish male breast cancer patients. *Annals of Oncology*, Barcelona, Spain. 2000;11:81-4.
11. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(23):1811-4.
12. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues, G, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World Journal Of Surgical Oncology*. 2008;6(58):1-2.
13. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94:2836-43.
14. Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, et al. Racial Disparities in Treatment and Survival of Male Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(9):1089-98.
15. Nahleh Z, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veteran affairs population: a comparative analysis. *Cancer*. 2007;109:1471-7.
16. Araújo RRF, Filho ASSF, Costa LO, Santos ALG, Galvão EL, Simplicio LM. Câncer de mama em homens: estudo de 13 casos. *Rev Bras Mast*. 2003;13(5):115-21.
17. Giodarno SH, Buzdar AU, Hortobagyl GN. Breast Cancer in Men. *Annals Of Internal Medicine*. 2002;137(8):678-87.
18. Smolin Y, Massie MJ. Male Breast Cancer: A Review of the Literature and a Case Report. *Psychosomatics*. 2002;43:326-30.
19. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra M, Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Male Patients with Early Breast Cancer. *The Oncologist*. 2007;12:512-5.
20. Araújo DB, Gomes NH, Renck DV, Silva RB, Oliveira DS, Vieira FEN. Metástases pulmonares em homem: localização incomum do tumor primário. *J Bras Pneum*. 2006;33(2):234-7.
21. Miranda TCC, Meirelles DSP. Receptores hormonais negativos em carcinoma de mama masculina: relato de caso. *Rev Bras Mast*. 2003;13(1):45-8.
22. Peschos D, Tsanou E, Dallas P, Charalabopoulos K, Kanaris C, Batistatou A. Mucinous breast carcinoma presenting as Paget's disease of the nipple in a man: A case report. *Diagn Pathol*. 2008;3(42):1-4.
23. Rai B, Ghoshal S, Sharma SC. Breast cancer in males: A PGIMER experience. *J Can Res Ther*. 2005;1:31-3.
24. Gu GL, Wang SL, Wei XM, Ren L, Zou FX. Axillary metastasis as the first manifestation of male breast cancer: a case report. *Cases Journal*. 2008;1(285):1-4.
25. Ron E, Ikeda T, Preston DL; Tokuoka, S. Male Breast Cancer Incidence Among Atomic Bomb Survivors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97:603-5.
26. Erhan Y, Zekioglu O, Erhan Y. Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Can J Surg*. 2006;49(5):365-6.
27. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu EQ, et al. Imaging Characteristics of Malignant Lesions of the Male Breast. *Radiographics*. 2006;26(4):993-1006.
28. Park S, Kim JH, Koo J, Park BW, Lee KS. Clinicopathological Characteristics of Male Breast Cancer. *Yonsei Med J*. 2008; 6(49):978-6.
29. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Survival of Male Breast Cancer Patients: A Population-Based Study. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;11(36):699-703.
30. Arendt LM, Schuler LA. Prolactin Drives Estrogen Receptor- α -Dependent. *The American Journal Of Pathology*. 2008;172(1):194-202.
31. Dimitrov NV, Colucci P, Nagpal S. Some Aspects of the Endocrine Profile and Management of Hormone-Dependent Male Breast Cancer. *The Oncologist*. 2007;7(12):798-807.