

ELMA EVELIN MURILLO DAZA^{1*}, KARINE ANGÉLICA CINTRA^{1,2}, DÉBORA EMILE LEITE PEIXOTO², EVELYN BORGES QUEIROZ², FERNANDA SANTOS LOPES².

¹ Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca. Franca - SP.

² Faculdade de Medicina da Universidade de Franca. Franca - SP.

*E-mail: eve_2md@hotmail.com

RESUMO

O câncer de mama é uma patologia de ocorrência rara nos homens, sendo estimada incidência de um caso de câncer masculino para cada 100 casos novos de câncer mamário feminino, com apresentações clínicas e patológicas variadas. Este estudo objetivou descrever a taxa de ocorrência dos casos de câncer de mama masculino nos últimos dez anos acompanhados em um complexo hospitalar do interior do estado de São Paulo e analisá-los em relação à epidemiologia e características clínicas e imunohistológicas. É um estudo descritivo, observacional, longitudinal e retrospectivo, a partir da coleta de dados em prontuários de pacientes do sexo masculino acompanhados por neoplasia de mama no serviço. Os achados corroboram o fato do câncer de mama se tratar de uma patologia rara no sexo masculino, cuja incidência aumenta com a idade, principalmente após os 60 anos. A alteração clínica mais encontrada foi o nódulo mamário, com o tipo morfológico ductal e subtipo luminal A foi sendo a maioria tratados com mastectomia e esvaziamento axilar. Apesar de se tratar de patologia rara, reforça-se a importância de se identificar as características clínicas e morfológicas nesses pacientes, com intuito de proporcionar melhor assistência preventiva e terapêutica adequadas, e minimizar desfechos desfavoráveis.

Palavras-chave: Neoplasias da mama masculina, Carcinoma ductal, Imunohistoquímica.

CÂNCER DE MAMA NO SEXO MASCULINO – ANÁLISE DOS CASOS ACOMPANHADOS EM UM COMPLEXO HOSPITALAR DE UMA CIDADE DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO**INTRODUÇÃO**

O câncer de mama, atualmente, configura-se como um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, uma vez que representa a neoplasia mais incidente em

mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, conforme o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (BRASIL, 2019).

A incidência desta neoplasia no Brasil pode chegar a 60.000 casos novos ao ano, levando a uma taxa de incidência de 60 casos para cada 100.000 mulheres por ano. Diante disso, políticas de saúde do país vêm implementando estratégias de controle desta patologia a fim de reduzir sua mortalidade e a morbidade. Nesse sentido, destacam-se as medidas de prevenção primária, com identificação e redução dos fatores de risco; o rastreamento precoce do câncer ou de lesões precursoras que visam o diagnóstico dos casos em fase inicial de sua história natural; o tratamento; a reabilitação; e os cuidados paliativos (ORLANDINI, et al., 2019).

Como mencionado, dentre as estratégias para controle do câncer de mama, a identificação dos fatores de risco é de suma relevância no cenário nacional. São apontados como fatores bem estabelecidos: o sexo feminino, a idade, histórico familiar; presença de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2, história pessoal de câncer de mama previamente diagnosticado ou alterações proliferativas da mama; a obesidade; exposição prévia à radiação; e fatores hormonais relacionados à menarca precoce e menopausa tardia (MIRJANA, et al., 2020).

O câncer de mama pode também ocorrer nos homens, de ocorrência bem mais rara. É estimado que sua incidência seja apenas de um caso de câncer masculino para 100 casos novos de câncer mamário feminino. Dentre os fatores de risco que podem estar associados, destacam-se os pacientes com níveis estrogênicos aumentados, seja pela obesidade ou outras doenças crônicas, a raça negra e a idade acima de 60 anos (BONFIM, et al., 2014; FENTIMAN, 2009).

Morfologicamente, nos homens, o tipo histológico mais comum também é o carcinoma ductal, com predomínio dos graus histológicos III, sendo 10% dos casos de doença *in situ* e a maioria do tipo invasor. A forma lobular é ainda mais rara. Além disso, os tumores em homens têm maior positividade para receptores estrogênicos do que os tumores femininos. A classificação dos carcinomas de mama é feita em quatro fenótipos: RE+/luminal, normal-símile, HER2-positivo e basal. A expressão de CK8/6 corresponde ao fenótipo basal, com maior potencial de agressividade. Os CK8/18, da linhagem epitelial luminal, são menos agressivos que os basais. Os fatores de crescimento HER1 e HER2 tem pior prognóstico pois implicam na perda de controle da proliferação celular. Os tumores

de mama em homens expressam com menor frequência o HER2/*neu* do que em mulheres (FREITAS, et al., 2009).

O quadro clínico no sexo masculino é geralmente insidioso e pode cursar com espessamento do tecido glandular mamário na região retroareolar, retração da pele, nódulo sólido, secreção papilar sanguinolenta e ulceração (HASS, et al., 2009).

Devido à raridade, o diagnóstico é feito tardiamente na maioria dos casos, fato que pode acarretar maior morbimortalidade em comparação aos casos de neoplasia mamária feminina diagnosticadas precocemente. O diagnóstico requer mamografia e/ou ecografia, biópsia por punção aspirativa com agulha fina, biópsia de fragmento com agulha grossa ou excisão do nódulo para confirmação histopatológica (HASS, et al., 2009; O'MALLEY, et al., 2002).

O prognóstico do câncer de mama em homens é realizado de forma semelhante ao do sexo feminino e baseia-se nas seguintes características: tamanho do tumor, grau histológico, acometimento de linfonodos axilares, perfil imuno-histoquímico e presença ou não de metástases à distância. Em geral, têm pior prognóstico comparado ao sexo feminino devido a menor quantidade de tecido mamário, maior proximidade do tumor com a pele e músculos, localização central, o que aumenta o risco de invasão das estruturas adjacentes e favorecem a disseminação vascular e linfática precoce (FREITAS, et al., 2009).

Para o tratamento da neoplasia de mama em pacientes do sexo masculino, segue-se os mesmos princípios em relação aos casos em mulheres. Dentro da abordagem cirúrgica, a cirurgia conservadora é menos utilizada. A mastectomia normalmente é a cirurgia de escolha, o que pode ser explicado pela doença diagnosticada em estágios mais avançados e pelas características anatômicas da glândula mamária masculina. Em relação à avaliação axilar, apesar de não haver muitos estudos relacionados à abordagem do linfonodo sentinela, apresenta desempenho diagnóstico adequado e benefícios equivalentes aos das mulheres, evitando a dissecação de linfonodos não acometidos (PRADA, et al., 2014).

Outra modalidade terapêutica é a radioterapia, principalmente na forma adjuvante. A recomendação desta é feita com base nos seguintes fatores: neoplasia com envolvimento da pele, da aréola ou do músculo peitoral; presença de metástases nos linfonodos axilares e envolvimento de bordas na ressecção cirúrgica. É demonstrado que os homens com

câncer de mama são mais suscetíveis à necessidade da radioterapia adjuvante do que as pacientes do sexo feminino pós mastectomias, uma vez que apresentam envolvimento dos linfonodos e do complexo aréola-mamilar com maior frequência (PRADA et al., 2014; ANGEL, et al., 2015).

O tratamento com quimioterapia adjuvante segue os mesmos princípios de avaliação de riscos e benefícios, sendo, em geral, reservado para tumores com volumes grandes, de alto grau e com comprometimento linfonodal. Finalmente, a terapia hormonal também é recomendada no tratamento adjuvante para todos os pacientes com receptores hormonais positivos, sendo o fármaco mais utilizado o Tamoxifeno (PRADA, et al., 2014).

Assim, considerando a raridade dos casos de câncer de mama masculino, esse estudo propõe-se a descrever a taxa de ocorrência dos casos de câncer de mama masculino nos últimos dez anos em um complexo hospitalar de uma cidade do interior do estado de São Paulo e realizar uma análise detalhada de suas características clínicas, epidemiológicas e imunohistológicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, observacional, longitudinal e retrospectivo, realizado a partir da coleta de dados de prontuários dos pacientes do sexo masculino diagnosticados e tratados por neoplasia de mama cadastrados em um complexo hospitalar de uma cidade do interior do estado de São Paulo no período entre os anos de 2010 a 2020.

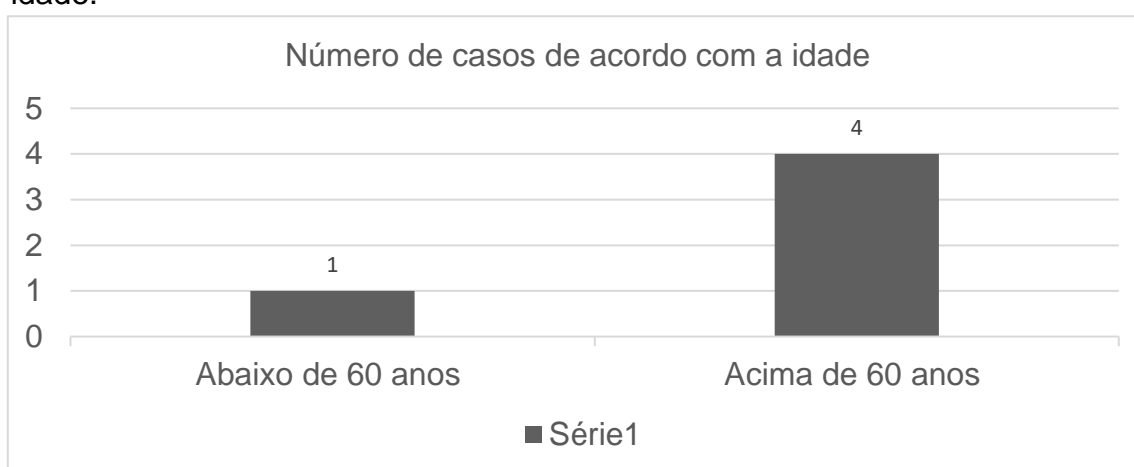
O risco do trabalho é mínimo para os pacientes, já que se trata de revisão de prontuários e não houve intervenções, sendo a identidade dos mesmos preservadas. Como benefício, destaca-se que o conhecimento das características epidemiológicas e tumorais desse grupo de pacientes é importante para o planejamento futuro de estratégias de terapêuticas específicas e melhor assistência à saúde. Buscando zelar pela integridade ética dos envolvidos na pesquisa, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Protocolo n. 30620020.8.0000.5438) e seguiu todas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidas pela resolução 4662012. 3.5.

RESULTADOS

Foram pesquisados os registros de pacientes submetidos a cirurgia oncológica mamária no período entre os anos de 2010 a 2020, e identificou-se cinco casos.

A faixa etária dos pacientes variou entre 47 e 87 anos, com idade média de 68 anos, e com aumento significativo após os 60 anos; conforme demonstrado no **Gráfico 1**.

Gráfico 1 - Número de casos de câncer de mama em homens de acordo com a idade.



Fonte: Daza, et al., 2020.

A **Tabela 1** representa os dados em relação ao exame físico, tipo morfológico tumoral e subtipo imunohistológico da amostra. Observou-se que 100% dos pacientes analisados apresentaram alteração no exame físico e os tipos histológicos eram ductal, com classificação imuno-histoquímica luminal A. Dentre as alterações do exame físico destacam-se: presença de nódulo palpável, ginecomastia e retração de papila mamária.

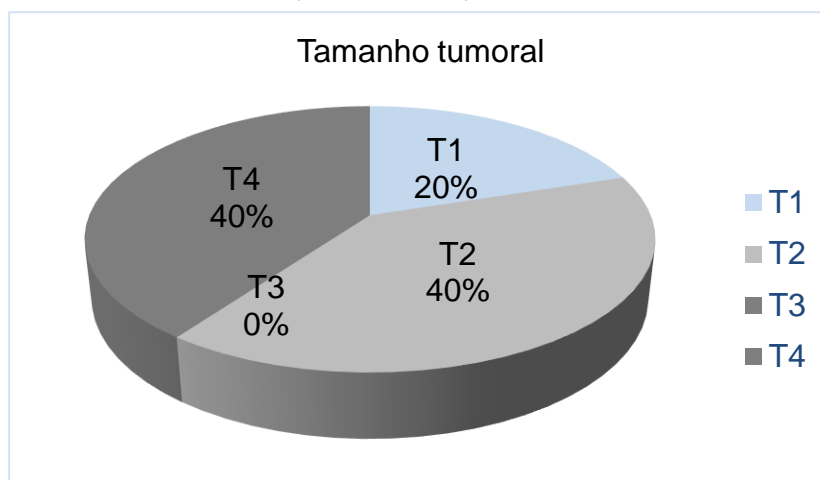
Tabela 1 - Exame físico, Tipo morfológico e Subtipo imunohistológico.

Alteração no exame físico	Sim (100%)
	Não (0%)
Tipo morfológico	Ductal (100%)
	Lobular (0%)
Subtipo biológico	Luminal A (100%)
	Luminal B (0%)
	HER 2 (0%)
	Triplamente Negativo (0%)

Fonte: Daza, et al., 2020.

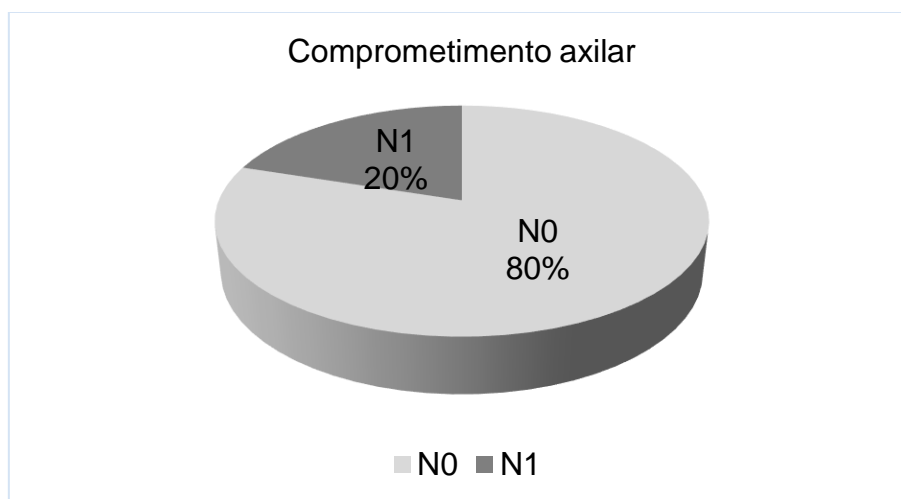
O estadiamento clínico II e IV corresponderam a 40% dos casos, enquanto os diagnosticados em estágio I e III foram, respectivamente, 20% e 0%, respectivamente. Houve comprometimento de até 3 linfonodos (N1) em 20% dos casos e 80% não apresentaram gânglios palpáveis (N0). Os sítios de metástases à distância foram observados em 20% dos casos, em pulmões, conforme representação do **Gráfico 2**, **Gráfico 3** e **Gráfico 4**.

Gráfico 2 - Distribuição em relação ao Tamanho Tumoral.



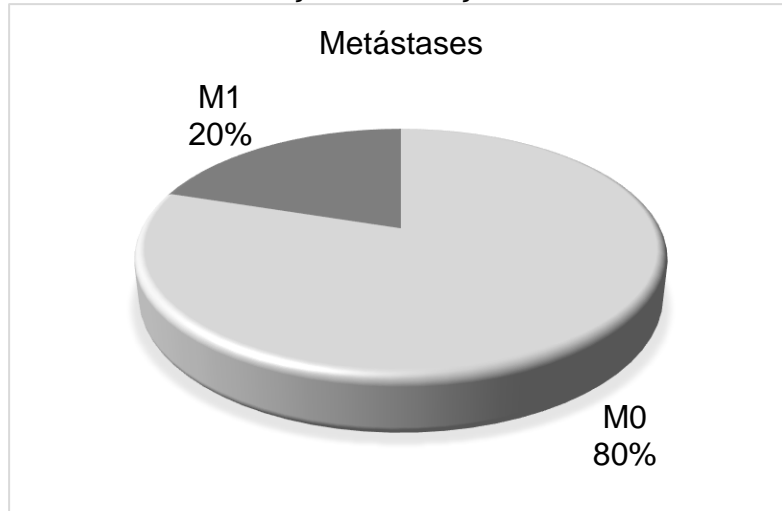
Fonte: Daza, et al., 2020.

Gráfico 3 - Distribuição em relação ao acometimento linfonodal.

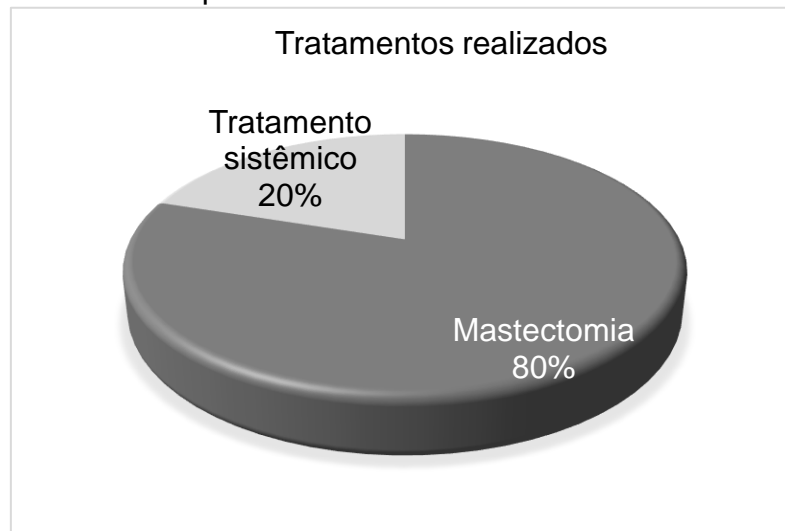


Fonte: Daza, et al., 2020.

Em relação à terapia realizada, 80% foram submetidos à mastectomia e 20% realizou apenas tratamento sistêmico, conforme representado no **Gráfico 5**.

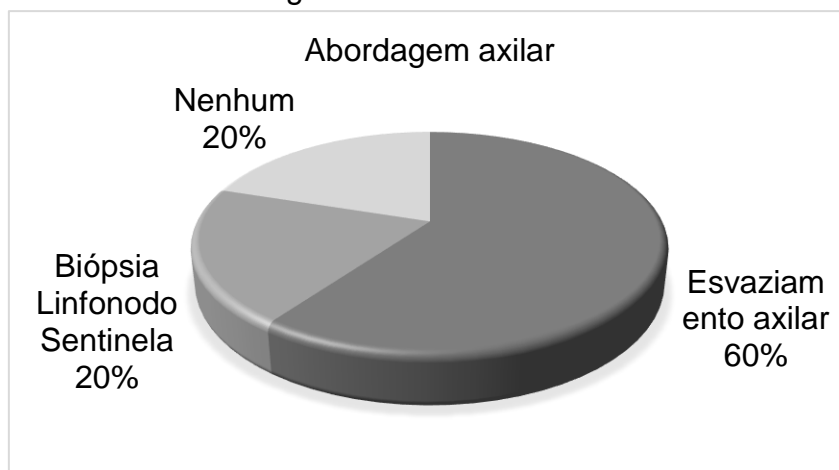
Gráfico 4 - Distribuição em relação às metástases.

Fonte: Daza, et al., 2020.

Gráfico 5 - Tipos de tratamentos realizados.

Fonte: Daza, et al., 2020.

Já, em relação ao tratamento cirúrgico da região axilar, 60% realizaram o esvaziamento axilar tradicional, 20% a biópsia de linfonodo sentinela e em 20% nenhuma abordagem foi realizada, conforme representado no **Gráfico 6**, o que foi divergente dos dados do exame clínico, em que a maioria não apresentava gânglios palpáveis e assim, esperava-se maiores taxas de abordagem conservadora, como a pesquisa do gânglio sentinela.

Gráfico 6 - Abordagem axilar.

Fonte: Daza, et al., 2020.

DISCUSSÃO

Segundo o estudo de Salomon (2015) o câncer de mama masculino é uma patologia pouco comum, representando apenas 1% de todos os tumores desse tipo. Conforme os resultados apresentados, os dados do estudo corroboram com os dados da literatura, uma vez que foram identificados somente cinco casos de cânceres de mama em homens do presente estudo nos últimos 10 anos, sendo assim, a ocorrência da doença é rara (SALOMON, 2015).

Ainda baseado em Salomon (2015) a incidência do câncer de mama em homens aumenta de forma gradual com a idade, o que torna o envelhecimento um fator de risco a ser considerado para o desenvolvimento da doença. Tal afirmativa se faz presente neste estudo comprovada pelas características da amostra estudada, que demonstra maior ocorrência de casos em idades acima de 60 anos (**Figura 1**) (SALOMON, 2015).

Com relação às manifestações clínicas, o câncer de mama no sexo masculino tende a se apresentar de forma insidiosa e com adensamento do tecido glandular mamário, principalmente na região retroareolar. Outras manifestações comuns são o aparecimento de nódulo sólido, retração da pele e descarga papilar sanguinolenta, podendo evoluir para ulceração. O nódulo subareolar é indolor e mais comum na mama esquerda, sendo a bilateralidade rara. Na maioria dos casos os pacientes manifestam mais de um sinal ou sintoma e os mamilos são acometidos em aproximadamente 50% dos casos. Dessa forma, o exame físico configura-se como uma ferramenta fundamental para o diagnóstico. Frequentemente os próprios pacientes percebem os primeiros sinais clínicos, o que o faz

procurar atendimento médico. Os principais diagnósticos diferenciais das massas mamárias palpáveis são a ginecomastia e o carcinoma mamário. A ginecomastia se diferencia do câncer de mama por ser, na maioria dos casos, bilateral. Na amostra estudada, 100% apresentaram histórico de alteração ao exame físico unilateralmente, precedendo o diagnóstico oncológico, o que se equivale ao exposto (RUDYY, WINER, 2013; YALAZA, et al., 2016).

Entre os tipos histológicos dos tumores analisados na pesquisa, todos os casos foram carcinomas ductais invasivos, o que coincide com a literatura dos relatos de cânceres de mama masculina que são em maior número do tipo ductal. O carcinoma ductal in situ é responsável apenas por 5 a 10% dos achados e nesses o padrão de crescimento mais comum é o subtipo papilar. Já, dentre os carcinomas invasivos, o ductal infiltrativo é o mais frequente, representado por cerca de 70 a 95% dos casos. O tipo morfológico lobular é raramente encontrado devido à falta de lóbulos terminais na mama masculina (RUDYY, WINER, 2013; PARK, et al., 2008).

Frente ao diagnóstico de carcinoma mamário, tanto em homens como em mulheres, é de suma importância realizar o estadiamento da patologia para se definir a conduta desses pacientes e prever sua evolução. O estadiamento clínico das neoplasias de mamas é realizado com o objetivo de classificar a extensão da doença de acordo com o tamanho do tumor, o acometimento de linfonodos axilares e se há metástases à distância, a fim de estabelecer o tratamento e o prognóstico da doença. Para isso, o mais utilizado é a Classificação de Tumores Malignos da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a TNM, que utiliza as categorias T (tumor), N (linfonodos) e M (metástases). Nessa classificação é possível separar em estádios de 0 a IV, sendo o estágio 0 o carcinoma in situ, estágio I o inicial e o IV carcinoma invasivo mais avançado. Os tumores de mama no homem, de acordo com a literatura, geralmente são diagnosticados em estágios mais avançados (III e IV) e isso se deve à demora do paciente em procurar o atendimento médico. Nesse estudo, os estadiamentos IV e II foram os mais frequentes. Alguns autores em estudos realizados também observaram um número maior de casos em estágio II, o que coincide com os dados apresentados (LIU, et al., 2011).

Estudos do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos, descobriu que 9% dos cânceres de mama masculinos são diagnosticados in situ e que essa incidência está aumentando em homens,

mesmo sem triagem com mamografia. De acordo com estudos mais recentes, quando comparados com nivelamento de idade e estágio, os homens parecem ter um igual ou melhor prognóstico que as mulheres (LIU, et al., 2011).

Com o advento da tecnologia no campo da genética, além do sistema de estadiamento clínico, atualmente são analisados os perfis de expressão gênica dos cânceres de mama. De acordo com esses perfis, os carcinomas podem ser classificados em, basicamente, quatro subtipos com diferentes cursos clínico, prognóstico e resposta à terapia. O subtipo “Luminal A” corresponde a maior parte dos carcinomas, sendo cerca de 40% a 60% dos cânceres e é caracterizado pela presença de receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP) e ausência para amplificação ou superexpressão de HER2. Em sua maioria, são tumores de baixo grau histológico e que apresentam melhor prognóstico em relação aos demais (CIRQUEIRA, et al., 2011; NIELSEN, et al., 2004; CIANFROCCA, GOLDSTEIN, 2004).

O segundo subtipo, denominado “Luminal B”, equivale a 20% dos carcinomas mamários e se caracterizam pela expressão dos receptores hormonais, mas geralmente em baixos níveis, e por apresentarem maior taxa proliferativa e super expressão de HER2. Devido a isso, podem ser mencionados como cânceres triplo-positivos. Como possuem índice de proliferação celular maior, trazem consigo um prognóstico pior pela maior probabilidade de metástases linfonodais quando comparado aos tumores luminais. Estudos mais recentes caracterizaram o tipo “Luminal B” como aquele que apresente positividade de pelo menos um receptor hormonal associado a presença do HER2 ou a um índice de Ki-67 maior ou igual a 14% de células neoplásicas imunomarcadas. O subtipo denominado de “HER2”, indica aqueles com expressão elevada da oncoproteína HER2 e que não possuem receptores hormonais. Esses tumores são pouco diferenciados, apresentam alta taxa proliferativa e se associam, com frequência, a metástases cerebrais. Pacientes com super expressão de HER2 possuem um pior prognóstico comparado aos que não possuem essa amplificação gênica (CIRQUEIRA, et al., 2011; NIELSEN, et al., 2004; CIANFROCCA, GOLDSTEIN, 2004).

O quarto tipo, denominado de triplo negativo ou “Basal-símile” são notabilizados pela ausência de receptores hormonais e também pela não expressão de HER2. Este grupo apresenta menor sobrevida global e é caracterizado por alto grau histológico, índice mitótico elevado, curso agressivo e prognóstico reservado. Inclui os carcinomas medulares,

carcinomas metaplásicos e carcinomas com foco central fibrótico. Além disso, é de particular interesse pois muitos carcinomas que de mulheres com mutações BRCA1 são deste tipo. No presente estudo, 100% dos pacientes do sexo masculino foram portadores do carcinoma classificado como “Luminal A”, o que é condizente ao exposto na literatura que menciona a alta frequência de receptores hormonais em tumores mamários do sexo masculino e até maior percentual de positividade quando comparado ao sexo feminino (CIRQUEIRA, et al., 2011; NIELSEN, et al., 2004; CIANFROCCA, GOLDSTEIN, 2004).

Quanto ao tratamento para os carcinomas mamários em homens, é exposto a cirurgia como modalidade mais realizada. Dentre as técnicas empregadas, a de maior frequência é a mastectomia radical modificada. Além disso, nos casos de doenças invasoras, associa-se o esvaziamento axilar ou realiza-se a pesquisa do linfonodo sentinela quando clinicamente não há comprometimento linfonodal. A análise dos registros dos pacientes submetidos a cirurgia oncológica deste estudo, demonstrou que todos eles foram submetidos à mastectomia e que maioria necessitou de abordagem axilar, condizente ao exposto. Índices semelhantes foram observados em um estudo nacional, em que foram identificados 81,25% dos pacientes submetidos à mastectomia radical e também em um estudo no estado do Amazonas, em que 88,23% dos pacientes foram tratados cirurgicamente (BONFIM, et al., 2014; CARVALHO NETO, et al., 2019).

Além disso, em relação à necessidade de quimioterapia, embora os estudos sejam limitados, seu uso parece melhorar a sobrevida daqueles com doença metastática. A maioria dos pacientes do nosso estudo realizou tratamento cirúrgico isoladamente, e apenas um deles fez tratamento sistêmico com quimioterapia por apresentar metástase para em pulmões (GIORDANO, 2005).

CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo corroboram o fato do câncer de mama se tratar de uma patologia rara no sexo masculino, cuja incidência aumenta com a idade, principalmente após os 60 anos. Além disso, a alteração clínica mais comumente encontrada foi o nódulo mamário e o tipo morfológico ductal, subtipo luminal B foi o mais frequente nessa amostra, sendo a maioria tratados com mastectomia e esvaziamento axilar, em conformidade com as recomendações da literatura mundial.

Apesar de se tratar de patologia rara, reforça-se a importância de se identificar as características clínicas e morfológicas nesses pacientes, com intuito de proporcionar melhor assistência preventiva e terapêutica adequadas, de modo a minimizar desfechos potencialmente desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

1. ANGEL J, et al. Comportamiento clínico de cáncer de mama en hombres en una población latinoamericana. *Revista Colombiana de Cancerología*, 2015; 19(3):150-155
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro, 2019.
3. BONFIM RJdA, et al. Câncer de mama no homem: análise dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos em serviço formal brasileiro. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 2014; 10(37): 90-96
4. CIANFROCCA M, GOLDSTEIN LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist*, 2004; 9(6): 606-616.
5. CIRQUEIRA MB, et al.. Molecular subtypes of breast cancer. *FEMINA*, 2011; 39(10): 499-503.
6. FENTIMAN I. Male breast cancer: a review. *Ecancermedicalscience*, 2009; 3:140.
7. FREITAS AMS, et al. Perfil imuno-histoquímico de carcinomas mamários invasores em homens. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 2008; 44(5): 375-380.
8. GIORDANO S. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *The Oncologist*, 2005; 10: 471–479.
9. HAAS P, et al. Epidemiologia do câncer de mama em homens. *Rev Inst Adolfo Lutz*, 2009; 68(3): 476-481.
10. LIU T, et al.. Clinicopathological Characteristics and Survival Analysis of 87 Male Breast Cancer Cases. *Breast Care (Basel)*, 2011; 6(5): 446-451.
11. MIRJANA U, et al. Anthropometric and Somatotype Characteristics of Women with Breast Cancer. *International Journal of Morphology*, 2020; 38(2): 448-457.
12. NIELSEN TO, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 2004; 10(16): 5367-5374.
13. O'MALLEY CD, et al. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer*, 2002; 94(11): 2836-2843.

14. ORLANDINI LF, et al. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2019; 41(11): 633-635.
15. PARK S, et al. Clinicopathological Characteristics of Male Breast Cancer. *Yonsei Med J*, 2008; 49(6): 978–986.
16. PRADA N, et al. Cáncer de mama en hombres. ¿Es una entidad diferente al cáncer de mama en la mujer? Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Cancerología*, 2014; 18(2): 78-82.
17. RUDDY KJ, WINER EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology*, 2013 June; 24(6): 1434-43.
18. SALOMON MFB, et al. Breast cancer in men. *Rev Bras Mastologia*, 2015; 25(4): 141-145.
19. YALAZA M, et al. Male Breast Cancer. *J Breast Health*, 2016; 12(1): 1-8.