



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imagiologia

### **O Inimigo Negligenciado: Reflexões sobre um Caso Clínico de Cancro de Mama no Homem**

Leonor Antunes Carola

**Orientado por:**

Professora Doutora Sofia Reimão

**Co-Orientado por:**

Dr<sup>a</sup> Leonor Fernandes

---

**Junho'24**

## **Resumo**

O cancro de mama no homem é uma doença rara, representando menos de 1% de todas as neoplasias do sexo masculino, mas cuja incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas com o aumento da esperança média de vida. Permanece, por esta razão, uma área subestimada e frequentemente negligenciada, tanto na investigação e prática clínica como pela população em geral. Enquanto a informação e orientação médica relativas ao rastreio, diagnóstico e tratamento de tumores de mama na mulher têm vindo a aumentar exponencialmente, traduzindo-se na prática por uma diminuição significativa da mortalidade, no sexo masculino há ainda muitas lacunas por preencher. Apesar da mama do homem ter dimensões inferiores às da mulher, tornando qualquer nódulo mais fácil de identificar, o tumor maligno é diagnosticado geralmente em estadios mais avançados, em parte pela falta de literacia da população.

Neste trabalho apresenta-se um caso clínico de um doente do sexo masculino com múltiplos fatores de risco para cancro de mama e comorbilidades, que acabou por falecer com diversas metástases ganglionares e ósseas. Oferece-se uma visão abrangente do conhecimento atual sobre esta patologia, destacando a necessidade de estudos adicionais para otimizar a deteção precoce, a abordagem clínica e a sobrevida destes doentes; refletindo-se ainda sobre o papel da imagiologia.

Palavras-chave: cancro de mama no homem, fatores de risco, rastreio, exames de imagem

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **Abstract**

Breast cancer in men is a rare disease, accounting for less than 1% of all neoplasms in males, but its incidence has been increasing in the recent decades with rise in life expectancy. It remains, for this reason, an underestimated and often neglected area in research and clinical practice as well as by the general population. While information and medical guidance regarding screening, diagnosis, and treatment

of female breast cancer have been exponentially increasing, resulting in a significant decrease in mortality, there are many gaps to be filled in the male population. Despite the male breast being smaller in size comparing to the female breast, making any nodule easier to identify, malignant tumors are generally diagnosed at more advanced stages, partly due to the lack of literacy among the population.

This work presents a clinical case of a male patient with multiple risk factors for breast cancer and comorbidities, who ultimately passed away with various metastases involving lymph nodes and the bone. A comprehensive overview of the current knowledge on this pathology is provided, highlighting the need for additional studies to optimize early detection, clinical approach, and overall survival of these patients; also reflecting on the role of imaging.

Key-words: male breast cancer, risk factors, screening, imaging exams

This final work is of its author's exclusive responsibility with FMUL having no liability for the content present in it.

## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introdução</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Caso Clínico</b>  | <b>6</b>  |
| <b>Discussão</b>   | <b>13</b> |
| 1. <i>Epidemiologia e Fatores de Risco</i>                                       | 13        |
| 1.1 Idade Avançada   | 14        |
| 1.2 Fatores Genéticos  | 15        |
| 1.3 Condições que alterem o Rácio Androgénio-Estrogénio                          | 16        |
| 1.4 História Familiar de Cancro  | 17        |
| 1.5 Exposição em contexto laboral  | 18        |
| 2. <i>Particularidades Relacionadas com o Género</i>                             | 20        |
| 3. <i>A Imagiologia</i>  | 24        |
| 4. <i>Reflexões sobre Cancro de Mama, Cancro de Próstata e Metástases Ósseas</i> | 27        |
| <b>Conclusão</b>   | <b>29</b> |
| <b>Referências Bibliográficas</b>  | <b>30</b> |

## Introdução

O cancro de mama no homem é responsável por menos de 1% de todas as neoplasias no sexo masculino e 1% de todos os cancros de mama [1, 2]. A incidência anual desta patologia na Europa é de 1:100.000, embora esta aumente consideravelmente no continente africano, por exemplo, onde este tumor no homem passa a representar 15% de todos os cancros de mama [3]. Pela sua raridade, existe escassa evidência médica com poucos ensaios clínicos e investigação [4], nomeadamente sobre os seus fatores de risco e tratamento. Atualmente, a maior parte da terapêutica utilizada no cancro de mama no homem é extrapolada da informação disponível para a mulher, a qual tem vindo a aumentar exponencialmente nos últimos anos [5]. Enquanto uma mulher em risco de desenvolver esta patologia está, hoje em dia, extremamente bem caracterizada e pode integrar adequado rastreio, a estratificação do risco no homem está ainda aquém do desejável e constitui, em última análise, uma certa lacuna em saúde pública [5].

Embora continue a ser uma doença rara, é também verdade que com o envelhecer geral da população se tem observado um aumento da incidência desta patologia em 20-25% nas passadas décadas [5, 6]. A sua taxa de mortalidade tem-se mantido relativamente constante desde 1975, ao contrário da diminuição a que se tem assistido na taxa de mortalidade do cancro de mama na mulher, supostamente atribuível à já referida discrepância de quantidade de informação disponível e conseqüente orientação médica para a mesma patologia em ambos os sexos [3, 5]. Tem sido observado um contínuo progresso na marcha diagnóstica desta neoplasia na mulher, mas no homem a situação tem-se mantido estagnada. Embora haja muitos aspetos em comum entre o cancro de mama no homem e na mulher, há também muitos que diferem [2], que serão abordados mais à frente neste trabalho.

Por ser uma doença ainda tão negligenciada, o diagnóstico inicial do cancro de mama no homem é na sua maioria feito tardiamente [7]. Geralmente, a doença já se encontra mais avançada, incluindo lesão mamária de maiores dimensões, envolvimento secundário de gânglios linfáticos e por vezes mesmo metástases à distância [2, 5]; agravando o prognóstico. De acordo com as estimativas de 2018 da *American Cancer*

*Society*, o número de mortes por cancro de mama no homem foi curiosamente superior ao número de mortes por cancro testicular apesar do total de casos ser muito inferior (480 em 2550 casos face a 400 em 9310 casos, respetivamente) [5].

Deste modo, torna-se evidente que é necessária uma melhor compreensão dos tumores de mama no homem permitindo identificar os indivíduos de risco, de forma a otimizar o seu diagnóstico e tratamento com conseqüente impacto positivo na morbidade e mortalidade.

Neste trabalho é apresentado um caso clínico que constitui um exemplo clássico de cancro de mama no homem. Um indivíduo do sexo masculino com vários fatores de risco e múltiplas comorbilidades, incluindo um adenocarcinoma da próstata e história familiar de neoplasia mamária, que acabou por falecer com metástases ósseas e ganglionares. É feita uma reflexão sobre a abordagem do doente e sobre como melhorar a estratificação de risco da população masculina.

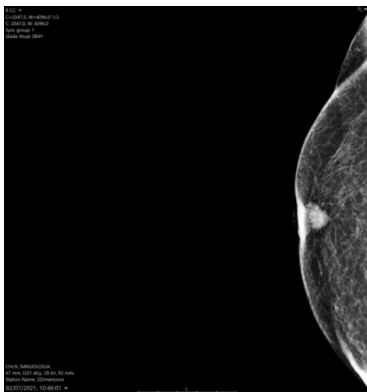
### **Caso Clínico**

A.D.A., sexo masculino, caucasiano, com 84 anos à data da primeira consulta com interesse para o caso clínico apresentado, concretamente de Senologia.

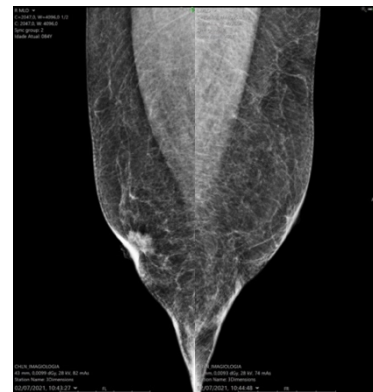
Tinha como antecedentes pessoais relevantes obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, fibrilhação auricular, diabetes mellitus tipo 2 e ser portador de pacemaker desde 2020. Tinha ainda história de adenocarcinoma da próstata, submetido a braquiterapia de baixa taxa de dose em 2011, com recidiva local em 2017 para a qual realizou hormonoterapia (que em 2020 já tinha suspenso, sem posterior seguimento). Medicado habitualmente com: apixabano 2.5mg, amiodarona 200mg, losartan 50mg, torasemida 5mg, atorvastatina 10mg, betametasona, omeprazol 20mg, cinarizina + dimenidrinato 20mg + 40mg, beta-histina 24mg e donepezilo 10mg. Como antecedentes familiares, a destacar duas irmãs com cancro de mama, uma aos 31 anos, outra aos 50 anos, ambas faleceram pouco tempo depois do diagnóstico; uma sobrinha com cancro de mama aos 50 anos, que faleceu também pouco tempo depois; mãe com leucemia,

que faleceu aos 57 anos e um sobrinho-neto com osteossarcoma, que faleceu com 14 anos.

Recorreu em julho de 2021, com 84 anos, à consulta de Senologia por corrimento mamilar à direita com 3 a 4 meses de evolução e tumefação mamária, sem sinais inflamatórios exuberantes e sem aparente ulceração, entretanto associado a nodularidade progressiva retromamilar de consistência firme, com alguma retração e maceração do mamilo. Foi efetuada mamografia com incidências oblíquo-medio-laterais (OML) bilaterais e crânio-caudal (CC) à direita, que revelou lesão nodular algo espiculada retromamilar à direita (Fig. 1 e 2), correspondente na ecografia a imagem sólida hipoecogénica irregular, com cerca de 16mm de grande eixo, associada a alguma hiperecogenicidade infiltrativa dos planos mamários envolventes (Fig. 3). Nesta data, não foram identificadas adenopatias axilares. A mama esquerda não mostrou alterações significativas.

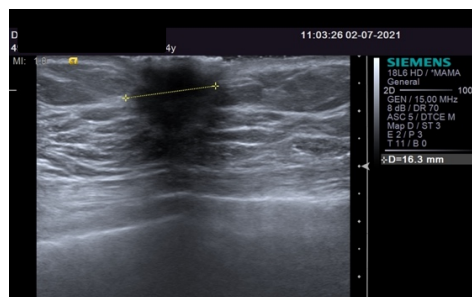


**Fig. 1** – Mamografia CC direita



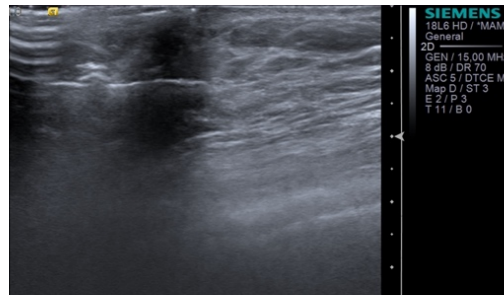
**Fig. 2** – Mamografia OML bilateral

Lesão nodular espiculada densa retromamilar direita a condicionar alguma deformidade e retração mamilar. Mama esquerda sem alterações significativas.



**Fig. 3** – Ecografia mama direita

Imagem sólida hipocogénica irregular, com cerca de 16mm de grande eixo, associada a alguma hiperecogenicidade infiltrativa dos planos mamários envolventes.



**Fig. 4** – Biopsia ecoguiada da lesão mamária (direita)

Foi efetuada biopsia ecoguiada do nódulo suspeito da mama direita, com o seguinte diagnóstico histológico: “carcinoma invasivo da mama NST (*non special type*), grau 2 de malignidade histológica, de padrão infiltrativo em 80% da amostra. Não se observa “carcinoma *in situ*”, invasão vascular ou perineural. Resultado da avaliação imunohistoquímica: Caderina-E +, recetores de estrogénios + (95% das células), recetores de progesterona negativos (menos de 1% das células), índice proliferativo Ki67 60%, ausência de amplificação do gene HER2, p53 negativo”. A classificação imagiológica final foi BIRADS 6 (malignidade confirmada histologicamente).

Foi feita Tomografia Computorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica em agosto de 2021, para melhor caracterização da doença, sem suspeita de doença metastática ganglionar regional nem à distância.

O caso foi discutido em reunião multidisciplinar e acabou por ser proposto para mastectomia. Em Setembro de 2021 foi então submetido a Mastectomia Radical Modificada segundo Madden, com esvaziamento axilar. O relatório anátomo-patológico da peça cirúrgica descrevia Carcinoma Invasivo tipo não especial (NST), moderadamente diferenciado (G2) com 20mm, com invasão da pele da região areolo-mamilar com ulceração da epiderme, com invasão linfo-vascular, sem infiltração perineural, com margens negativas, 9 gânglios isolados sem metástases; pT4b pN0.

Após consulta de radioterapia, consulta de oncologia médica e posterior deliberação entre médicos, doente e família, o doente acabou por optar por realizar radioterapia e hormonoterapia em detrimento de quimioterapia adjuvante. Foi então submetido a radioterapia sobre a parede torácica, com *boost* sobre a cicatriz

(tratamento que decorreu entre novembro de 2021 e janeiro de 2022), com toma concomitante de tamoxifeno 20mg. Foi também feita referenciação à consulta de genética médica, cuja avaliação acabou por revelar variante patogénica BRCA2.

Por presumível suspeita de recidiva do cancro da próstata tratado em 2017, foi-lhe adicionada bicalutamida 50mg/dia e acetato de leuprorrelina 45IM 6/6M à medicação habitual e pedidas Tomografia por Emissão de Positrões (PET)/TC e cintigrafia óssea em março de 2022. Estes exames de imagem revelaram envolvimento ganglionar secundário com expressão de PSMA (antigénio prostático específico de membrana), sem evidência de metastização óssea. Por esta razão, em junho de 2022 foi feita uma TC toraco-abdomino-pélvica (Fig. 5 e 6) para melhor estudo das metástases ganglionares. Este exame revelou adenopatias retroperitoneais, especialmente latero-aórticas esquerdas, e adenopatias entre as duas artérias ilíacas.



TC toraco-abdomino-pélvica

**Fig. 5** - Reformatação coronal

**Fig. 6** - Imagem axial

Adenopatias retroperitoneais, as dominantes em topografia látero-aórtica esquerda; ilíacas bilaterais, e outras de menor expressão dimensional.

Um ano depois da mastectomia, voltou a fazer estudo mamário para controlo da neoplasia de mama, que revelou região mamária esquerda sem nódulos ou massas e

sem agrupamentos de microcalcificações suspeitos. O estudo ecográfico não revelou formações nodulares sólidas ou quísticas, com regular definição da pele e tecido celular subcutâneo. Na cicatriz da mastectomia direita identificava-se lâmina de seroma cuja espessura máxima não ultrapassava os 10mm, sem significado clínico. Não se identificavam imagens suspeitas de recidiva local. Prolongamentos axilares livres.



**Fig. 7** – Ecografia de reavaliação 1 ano após cirurgia

Seroma subcicatricial pós mastectomia direita.

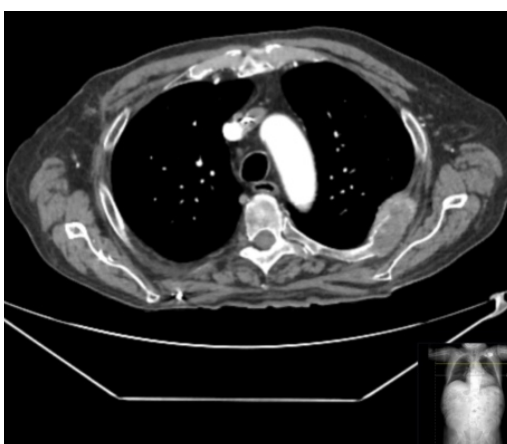
Mais tarde, foi objetivado um declínio funcional do doente, com quedas de repetição no domicílio desde abril de 2022 e dependência em todas as atividades de vida diárias.

Foram pedidas novas TC toraco-abdomino-pélvica (Fig. 8-12) e cintigrafia óssea em junho de 2023 por queixas álgicas intensas na grelha costal à esquerda com irradiação para o ombro esquerdo. Aqui, foram visualizados sinais de progressão da doença oncológica traduzidos por aparecimento de adenopatias supraclaviculares esquerdas e aumento dimensional das adenopatias pré-existentes, lesão osteolítica destrutiva do 4º arco costal posterior esquerdo e várias pequenas lesões blásticas nos ilíacos, sacro e fémur proximal esquerdo, bem como colapso parcial dos corpos das vértebras L1 e L4.



**Fig. 8** - TC toraco-abdomino-pélvica (junho/23) – imagem axial

Adenopatias supraclaviculares esquerdas.



**Fig. 9** - TC toraco-abdomino-pélvica (junho/23) – imagem axial

Lesão osteolítica destrutiva da vertente posterior do 4º arco costal esquerdo, com componente de massa com densidade de partes moles medindo 55x34mm.



**Fig. 10** - TC toraco-abdomino-pélvica (junho/23) – imagem axial

Aumento dimensional das adenopatias retroperitoneais pré-existentes.



**Fig. 11** - TC toraco-abdomino-pélvica (junho/23) – imagem axial

Lesão levemente densa intramedular no colo/diáfise proximal do fêmur esquerdo, sem destruição da cortical óssea; e pequenas lesões blásticas nos íliacos (e no sacro não abrangido).



**Fig. 12** - TC toraco-abdomino-pélvica (junho/23) – reformatação coronal

Colapso parcial dos corpos vertebrais de L1 e L4.

Decidiu-se parar terapêutica com tamoxifeno em julho de 2023. Iniciou buprenorfina transdérmica, prednisolona 5mg e letrozol 2.5mg. Realizou radioterapia antiálgica sobre a 4ª costela esquerda, embora sem sucesso. Optou-se por não se biopsar as metástases.

Em outubro deu entrada no Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria por hematúria macroscópica, com trombocitopenia grave ( $23 \times 10^9/L$ ) e extenso rash purpúrico nos membros superiores. Acabou por falecer com 87 anos no serviço de Medicina 1F, no dia 01.11.23.

## Discussão

### 1. Epidemiologia e Fatores de Risco

O caso clínico anteriormente descrito é de cancro de mama no homem, uma patologia rara, representando menos de 1% de todos os cancros no sexo masculino. No entanto, a sua incidência tem vindo a aumentar lentamente, provavelmente devido ao envelhecimento da população [8].

A taxa de sobrevivência em homens com cancro de mama é menor do que em mulheres com a mesma patologia [3, 9], o que pode ser atribuído a várias razões. Em primeiro lugar, é ainda uma doença com um certo estigma associado, pelo que é muitas vezes desvalorizada pelos doentes. Para além disso, como já referido, é uma doença rara, para a qual a população em geral não está alerta [8]. Assim, não existindo também uma forma eficiente de rastrear esta condição, e não sabendo as pessoas quais os fatores de risco aos quais devem estar atentos [8], a procura de cuidados médicos é feita tardiamente, pelo que é muitas vezes diagnosticada num estadio mais avançado.

Tal como já referido, tem-se dedicado muita atenção nos últimos anos à investigação do cancro de mama na mulher: como identificar população de risco, qual o melhor modo de rastrear a doença e qual o melhor tratamento para cada estadio. No entanto, a mesma patologia para o homem tem sido relativamente negligenciada, não havendo evidência clínica robusta, razão pela qual muita da informação usada para o sexo masculino é extrapolada diretamente daquela disponível para o sexo feminino [4]. Adicionalmente, por ser uma patologia mais rara, é mais desafiante a realização de ensaios clínicos e estudos, visto que há menos doentes. O exemplo claro disto são os ensaios clínicos que foram fechados prematuramente pela falta de adesão [9]. No entanto, sabemos que isto é um problema, visto estar provado que há muitas características diferentes entre o cancro de mama no homem e na mulher [9], como será abordado mais à frente neste trabalho.

Assim, ao contrário do sexo feminino, os fatores de risco no homem para desenvolvimento de cancro de mama não estão tão bem estudados e o seu impacto é menos conhecido. No entanto, há certos fatores que se sabem hoje que colocam o homem numa posição mais vulnerável a desenvolver esta patologia:

### 1.1 Idade Avançada

O cancro de mama no homem é uma doença geralmente diagnosticada em idades mais avançadas [10]. Na população masculina, o cancro da mama é na sua

maioria identificado entre os 60 e os 70 anos [11], com uma idade média na altura do diagnóstico de 65 anos [9].

## 1.2 Fatores Genéticos

Os fatores genéticos que contribuem para o cancro de mama no homem são semelhantes aos que contribuem para a mesma patologia na mulher, mas não idênticos.

É sabido que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, genes supressores tumorais, estão implicados na fisiopatologia do cancro de mama na mulher. Cerca de 10-15% dos casos deste cancro no sexo feminino estão associados a estas mutações autossómicas dominantes [9]. Para o homem, está também bem estabelecido que mutações BRCA2 e, menos frequentemente, mutações BRCA1 são fatores de risco para desenvolver esta doença [9].

As mutações no gene BRCA2 são, na verdade, o fator de risco mais importante no homem para desenvolver neoplasia maligna de mama [8]. 4-33% dos homens com estes tumores têm mutações BRCA2 [9], conferindo-lhes um risco absoluto de 6% de vir a ter esta patologia (risco 100 vezes superior à população masculina geral), segundo a Sociedade Portuguesa de Oncologia [12]. Este intervalo abrangente deve-se às diferenças do tamanho das amostras nos diferentes estudos realizados, mostrando assim também a importância de se realizarem estudos multicêntricos e internacionais, de forma a identificar taxas de incidência mais precisas [9]. Num estudo retrospectivo recente que envolveu a análise do painel genético de 708 doentes com cancro de mama, 13.7% tinham pelo menos uma variante patogénica num gene de suscetibilidade para cancro de mama. 11% desses doentes tinha a mutação BRCA2, enquanto apenas 1.3% tinha a mutação BRCA1 [9], sendo esta mais rara [8, 9].

Mutações no gene AR (receptor de androgénios) também parecem aumentar o risco para desenvolver este cancro [3], pela diminuição do impacto protetor dos androgénios nas células da mama [4].

Outros genes como PTEN (cuja mutação origina Síndrome de Cowden) ou CHEK2 também foram associados a um risco superior de vir a desenvolver esta neoplasia, mas a evidência é menos robusta [4].

### 1.3 Condições que alterem o Rácio Androgénio-Estrogénio

Relembrando a fisiologia, os estrogénios estimulam o crescimento do tecido mamário, enquanto os androgénios têm o efeito contrário, antagonizando assim o seu efeito [8].

Os cancros de mama no homem são extremamente sensíveis ao desequilíbrio hormonal que leva ao excesso de estrogénio e défice de testosterona [8], ou seja, são sensíveis à estimulação da proliferação do tecido mamário. Logo, as condições que causam um desequilíbrio na relação entre estas duas hormonas são fatores de risco para esta patologia.

O Síndrome de Klinefelter é uma doença genética rara associada à presença de um cromossoma X suplementar num indivíduo que nasce do sexo masculino (mais frequentemente 47XXY) [4]. Na prática, estes doentes têm níveis de androgénios baixos e concentrações altas de gonadotrofinas em circulação, que se manifestam por ginecomastia e disgenesia testicular. Homens com esta doença têm uma probabilidade 20 a 50 vezes superior de vir a desenvolver cancro de mama [9], devido a uma estimulação hormonal aberrante da proliferação celular do epitélio ductal da mama [4].

A obesidade (índice de massa corporal superior a 30) é a causa mais importante de hiperestrogenismo no sexo masculino, pelas alterações metabólicas associadas [10], estando associada a pelo menos um duplicar do risco de desenvolver cancro de mama [13]. O consumo de álcool crónico também aumenta o nível de estrogénios endógenos, aumentando o risco do homem vir a desenvolver este cancro entre 2 e 6 vezes [4].

A doença hepática pode levar também a uma condição de hiperestrogenismo, pela redução do metabolismo do estrogénio no fígado, pelo que também é um fator de risco. Este aspeto pode justificar, em parte, diferentes prevalências em determinadas

populações do mundo. Na população africana, a subida da prevalência desta doença de 1% para 15% é maioritariamente devida a todas as doenças hepáticas endémicas no continente, como a hepatite B [3, 13].

A disfunção testicular, seja por criptorquidia, hérnias inguinais congénitas, traumatismo testicular ou orquidectomia, confere também um aumento do risco de vir a desenvolver esta patologia, pois pode resultar em níveis baixos de testosterona circulante [13]. Este é, no entanto, um fator de risco pouco comum [13].

A administração de estrogénios a pessoas transexuais também foi relatada como sendo um fator de risco, bem como o uso de estrogénios e anti-androgénios para o tratamento do cancro da próstata [8].

A ginecomastia (aumento benigno do tecido mamário glandular nos homens), embora seja uma condição com excesso de estrogénios em circulação [14], não constitui um fator de risco para cancro de mama no homem [15, 16]. No entanto, tal como veremos mais à frente, pode coexistir com o cancro, tornando-o, nesse caso, mais difícil de identificar em exames de imagem [14].

#### 1.4 História Familiar de Cancro

Diversos estudos mostram que 15-20% de todos os homens com diagnóstico de cancro de mama têm história do mesmo numa familiar de primeiro grau [9], comparando com 7% na mulher [12]. Uma história familiar positiva desta patologia num familiar de primeiro grau confere um risco 2 a 3 vezes maior de vir a desenvolver a doença [8] e o risco aumenta com o aumento do número de familiares afetados [8].

Embora tudo isto seja verdade, foi descoberto recentemente que a existência de história familiar não tem uma correlação estatisticamente significativa com a idade de apresentação do doente, a extensão da doença e estadió à data do diagnóstico, nem com o prognóstico [4].

## 1.5 Exposição em contexto laboral

Ambientes profissionais associados a exposição a elevadas temperaturas, radiação ionizante ou eletromagnética ou a compostos como produtos de combustão, aparentam conferir um risco superior de cancro de mama no homem [13].

Focando agora a nossa atenção no caso clínico descrito, podemos enumerar da lista acima os fatores de risco que o doente em causa tinha. Apresentava 84 anos quando recorreu à consulta, o que por si só é já um fator de risco para cancro. Tinha também na sua lista de antecedentes pessoais obesidade e prévio adenocarcinoma da próstata, inclusive com recente recidiva local. Curiosamente, a hormonoterapia realizada para tratamento desta recidiva local é também fator de risco para cancro de mama. Adicionalmente, o doente tinha ainda uma história familiar importantíssima desta patologia, com duas familiares de primeiro grau e uma de segundo a terem falecido precocemente com a patologia. Quando fez o teste genético, tinha ainda a mutação BRCA 2, o fator de risco mais importante.

Perante a extensa lista de fatores de risco, levantam-se algumas questões. Não deveria a medicina investir em estudar os fatores de risco predisponentes para esta patologia, tornando assim possível a identificação de uma população de risco? Não deveria haver investimento na vigilância desta população de risco?

Para se poder prevenir uma doença, é necessário definir o grupo de indivíduos que está mais suscetível a vir a desenvolver a mesma [13]. É verdade que o risco de vir a desenvolver cancro de mama é muito superior na mulher do que no homem. No entanto, há certos fatores que aumentam substancialmente o risco no homem, colocando-o no mesmo patamar que qualquer mulher da população geral (que tem um programa de rastreio adequado) [7]. É evidente que nem todos os fatores de risco que o doente apresentava eram robustos o suficiente: aspetos como a obesidade ou a idade são demasiado comuns para nos ajudarem a definir um grupo de risco específico. Mas

fatores genéticos como a mutação BRCA2 e a história familiar importante são suficientemente significativos para nos deixarem muito alerta [7].

Atualmente, todos os homens diagnosticados com cancro de mama devem ser submetidos a avaliação genética [5]. Contudo, com a história pessoal de cancro da próstata (para o qual a mutação BRCA2 também é fator de risco [5]) e com a história familiar do doente, não teria sido prudente fazer os testes genéticos mais cedo, em vez de apenas depois do diagnóstico? Deste modo, o doente estaria atento e alerta para os sinais de alarme, provavelmente procurando ajuda médica mais cedo.

Não há recomendações atuais para rastreio imagiológico de cancro de mama no homem [17]. Ainda assim, será que poderia ser benéfico para um grupo específico de indivíduos? Homens com mutações BRCA e história familiar ou pessoal de cancro de mama têm o mesmo risco de desenvolver a patologia que uma mulher sem fatores de risco [17]. A mamografia, que seria o método de imagem de eleição, tem uma alta especificidade e sensibilidade, com um elevado valor preditivo negativo, e seria útil para diagnosticar a doença numa fase inicial, ajudando assim a diminuir a sua mortalidade [17]. Como qualquer método de rastreio, este também não seria perfeito. Iríamos estar a submeter os homens a radiação potencialmente desnecessária e todo o processo teria um custo associado. Para além disso, condições como a ginecomastia poderiam aumentar os casos de falsos positivos [17]. Por não haver estudos a avaliar o impacto deste método, a utilização de mamografia em doentes de alto risco é ainda extremamente controversa. As *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) contemplam apenas rastreio clínico correspondendo a exame mamário anual por um médico e autoexame mensal a partir dos 35 anos para doentes com mutações BRCA [7, 17]. Mesmo assim, estas indicações nem sempre são cumpridas, em grande parte devido à falta de sensibilização da população para o cancro de mama no homem. Para além disso, tomando como exemplo o doente do caso, nem todos os doentes de risco são referenciados à consulta de genética antes de terem um diagnóstico formal de cancro.

## 2. Particularidades Relacionadas com o Género

Tal como referido anteriormente, muita da informação utilizada para diagnóstico e tratamento de cancro de mama no homem é extrapolado dos estudos e ensaios clínicos disponíveis sobre esta patologia no sexo feminino. No entanto, é importante sublinhar que existem características moleculares e clínico-patológicas que diferem entre os homens e as mulheres [2, 5]. Existem fatores biológicos, tal como regulação hormonal e resposta ao tratamento (em termos de tolerância e atividade) que devem ser considerados aquando da avaliação desta patologia no homem, de forma a decidir o melhor curso de tratamento.

Antes de mais, a mama do homem é muito diferente da mama da mulher. A mama masculina é uma estrutura mais rudimentar que consiste maioritariamente em tecido adiposo subcutâneo, tecido ductal vestigial sem lóbulos mamários, e um pequeno complexo mamilo-areolar. Não tem ligamentos de Cooper e os músculos peitorais são mais desenvolvidos [8, 15].

O diagnóstico inicial de cancro de mama no homem é usualmente feito mais tardiamente, pelo que por vezes a doença já se encontra mais avançada [5]. Enquanto, nos países desenvolvidos, dois terços das mulheres têm uma doença localizada à data do diagnóstico, nos homens ainda 50% dos doentes são diagnosticados com doença regional ou já à distância [2].

Cerca de 90% dos cancros de mama no homem são carcinomas ductais invasivos [2]. Os outros tipos, nomeadamente o carcinoma lobular invasivo, são menos prováveis no sexo masculino pela pouca diferenciação do tecido mamário no homem [4, 11], visto que normalmente no homem não há formação de lóbulos terminais na mama [1, 9]. O carcinoma ductal *in situ* é também raro no homem, porque usualmente a doença não é identificada tão cedo [9]. Não havendo rastreio imagiológico disponível para o sexo masculino, devido à raridade da patologia, apenas 10% dos homens se apresentam com lesão precursora, comparando com os 15-30% nas mulheres [9].

A maioria dos tumores mamários no homem expressam recetores de estrogénios (ER+), recetores de progesterona (PR+) e recetores de androgénios (AR+); sendo que respondem à hormonoterapia e se apresentam mais comumente como tumores unilaterais [2,4]. O subtipo histológico mais comum é positivo para ER e PR e negativo para HER2 [5]. O subtipo histológico triplo-negativo é extremamente raro no sexo masculino [5].

A apresentação inicial costuma ser um nódulo indolor, fixo, mais frequentemente na região retro-areolar (onde se encontra a maioria do tecido mamário no homem [14]), mas excêntrico; muitos doentes têm precocemente envolvimento do mamilo, incluindo retração, corrimento ou ulceração [9].

À semelhança do que é feito para as mulheres, o diagnóstico de cancro de mama no homem inicia-se com uma avaliação clínica, seguida de um exame de imagem (mamografia e/ou ecografia) e confirmada com biopsia ecoguiada [4], para estudo anatomopatológico histológico. A mamografia é suspeita em 80-90% dos homens com este cancro e permite distinguir ginecomastia de uma massa maligna [18], informação esta que iremos explorar mais à frente.

A orientação clínica relativa ao tratamento é extrapolada daquela disponível para o sexo feminino [2]. A cirurgia é a principal modalidade terapêutica no cancro de mama no homem, especialmente nos estadios mais precoces. A localização do tumor nos homens é usualmente mais central, implicando assim, na maioria das vezes, o sacrifício do complexo areolo-mamilar [3, 4]. Para além disso, como o tratamento cirúrgico no sexo masculino tem menos implicações estéticas, é muitas vezes utilizada a Mastectomia Radical Modificada [2, 3], em que se retira todo o tecido mamário e se realiza um procedimento axilar, mas preservam-se os músculos peitorais [19]. O procedimento axilar pode ser a linfadenectomia axilar, correspondendo à excisão de todos os gânglios axilares, ou a biopsia do gânglio sentinela (primeiro gânglio que drena diretamente a área do tumor [19]) [2]. Esta última opção está associada a menos complicações, sobretudo a menor linfedema, pelo que o seu uso está a aumentar lentamente [19]. A linfadenectomia deveria apenas ser realizada nas biopsias de gânglio sentinela positivas, embora ainda seja muito usada como primeira linha nos homens

[19]. De acordo com a *American Society of Clinical Oncology*, a biopsia do gânglio sentinela tem a mesma precisão em ambos os sexos e, portanto, deve ser realizada nos homens segundo os mesmos critérios usados para as mulheres: idade igual ou inferior a 70 anos, gânglios clinicamente negativos e sem comorbilidades significativas [19].

O risco de recidiva local é maior nos homens do que nas mulheres, possivelmente pelo menor volume da mama no homem, o que facilita o acesso aos vasos linfáticos e extensão direta aos músculos e à parede torácica [3]. Por esta razão, a maioria dos doentes homens é sujeito a radioterapia adjuvante depois da mastectomia para evitar recidiva locorregional [3, 4].

Como a expressão de ER é quase universal nas neoplasias mamárias malignas masculinas, a utilização de hormonoterapia, como o tamoxifeno, é já rotina, tanto na doença localizada como na doença metastática [2, 20]. O tamoxifeno é um modulador seletivo do recetor de estrogénios e tem mostrado aumentar as taxas de sobrevivência nos cancros de mama ER+ nas mulheres, pelo que é usado também no sexo masculino [2]. É recomendado durante 5 anos, com a opção de estender por 10 anos (se houver tolerância à terapêutica e alto risco de recidiva [20]) [4], estando provado que esta terapêutica melhora o prognóstico dos doentes [9]. No entanto, esta terapêutica tem efeitos adversos como alterações visuais, labilidade emocional, diminuição da libido, disfunção sexual, eventos trombóticos e diaforese, pelo que cerca de 20-25% dos indivíduos abandona o tratamento [2, 9].

Os inibidores da aromatase, que impedem a conversão periférica de androgénios em estrogénios, têm mostrado resultados inconsistentes relativamente a esta patologia, particularmente no sexo masculino devido ao facto de a produção testicular de estrogénios (cerca de 20% da produção total) ser independente da aromatase [3]. Estudos mostraram taxas de sobrevivência superiores nos doentes tratados com tamoxifeno comparativamente àqueles tratados com inibidores da aromatase [21]. Por essa razão, estes fármacos são atualmente essencialmente prescritos em caso de recorrência de lesões metastáticas [4], mas podem ser usados também na presença de contra-indicações ao uso do tamoxifeno, juntamente com os agonistas ou antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) [4, 20, 21].

O papel da quimioterapia adjuvante no sexo masculino ainda não está bem estabelecido, pela falta de ensaios clínicos. O seu uso deve ter em conta o tamanho do tumor, o grau histológico e o envolvimento de gânglios linfáticos [21]. Atualmente, os doentes que beneficiam deste tipo de terapêutica são mais jovens à data do diagnóstico e têm tumores maiores, envolvimento de gânglios e doença ER negativa [9]. No cancro de mama metastático, a quimioterapia adjuvante pode ser utilizada para doentes com tumores negativos para recetores hormonais, doenças que tenham desenvolvido resistência à hormonoterapia ou doentes com crises viscerais que precisem de tratamento com resposta rápida [9].

Fazendo agora a ponte para o caso clínico em análise, o doente é um bom exemplo clássico de cancro de mama no homem. Recorreu à consulta com um nódulo retro-areolar indolor, já com corrimento e retração mamilar. Depois de biopsia, confirmou-se a histologia mais frequente de carcinoma ductal invasivo ER+ (cerca de 90% dos diagnósticos). Foi submetido a uma mastectomia radical modificada e a esvaziamento axilar, não cumprindo os critérios acima mencionados para realizar biopsia de gânglio sentinela.

Acabou por realizar radioterapia e hormonoterapia, embora lhe tenha sido oferecida a opção de realizar quimioterapia, o que é pouco usual nesta fase, tendo em conta que era um tumor ER e PR positivo. Quando houve suspeita de recidiva da neoplasia da próstata, iniciou um fármaco anti-androgénios e um análogo da GnRH (este último útil para ambas as neoplasias). Na fase final, já com doença metastática avançada, foi parado o tamoxifeno e iniciado letrozol, um inibidor da aromatase (usualmente guardados para estas fases).

Foi ainda referenciado à consulta de genética médica, como todos os homens com cancro de mama deveriam ser [20], onde foi encontrada variante patogénica do gene BRCA2, a mutação mais comum no sexo masculino.

### 3. A Imagiologia

Devido ao tamanho reduzido da mama masculina, os processos fisiológicos e patológicos com origem na mama ou na parede torácica anterior são muito difíceis de distinguir clinicamente [10]. Assim, surgem como ferramentas muito importantes os exames de imagem, principalmente a mamografia e tomossíntese bem como a ecografia [10, 16]. A ressonância magnética é pouco usada comparativamente ao seu uso no sexo feminino, provavelmente pela falta de *guidelines* em relação ao uso de métodos de imagem no tumor de mama no homem [11]. Estes exames de imagem devem sempre ser bilaterais, mesmo que os sintomas sejam unilaterais [15].

A mamografia, embora seja tecnicamente mais difícil de realizar no homem, pelo menor volume da mama e maior proeminência do músculo peitoral [15], tem uma eficácia semelhante nos dois sexos, com alta sensibilidade (92-100%) e alta especificidade (90-96%) para o diagnóstico [9, 16]. A tomossíntese mamária é uma tecnologia mais avançada, que tende nos nossos dias a substituir por rotina a mamografia convencional, sempre que tecnicamente possível, dado que produz imagens de maior qualidade diagnóstica, reduzindo assim o número de falsos positivos e biopsias negativas, embora com taxas de radiação ligeiramente superiores [22]. A ecografia, por sua vez, é um exame sem radiação [16]. No entanto, tem menor sensibilidade que a mamografia para distinguir condições benignas de malignas [15, 23], pelo que o seu uso em primeira linha é reservado para doentes jovens ou para quando há uma menor probabilidade de malignidade [15].

É um facto que a maioria da patologia mamária no homem é benigna, sendo a ginecomastia a mais comum [16], mas é sempre necessário saber identificar as situações que põem em risco a vida do doente. Posto isto, o grande desafio de um imagiologista perante uma tumefação nodular mamária no sexo masculino é fundamentalmente perceber se corresponde a ginecomastia (proliferação benigna dos elementos ductais ou do estroma) ou pseudoginecomastia/adipomastia (deposição de tecido adiposo em excesso na mama, mais comum em obesos [16]) ou se a causa é maligna. Embora estas condições não partilhem os mesmos fatores de risco e ocorram essencialmente em

faixas etárias diferentes [15], é imperativo este diagnóstico diferencial. Pode ser difícil distinguir ginecomastia de neoplasia de mama, porque ambos se podem manifestar como uma massa na região retro-areolar. A ginecomastia unilateral ou assimétrica é um desafio acrescido, especialmente na sua forma fibrosa, que é firme e indolor à palpação [15]. É ainda possível que a ginecomastia, sendo uma situação tão comum, ocorra em simultâneo com um tumor, podendo por vezes mascará-lo [14, 16, 23].

Se a clínica das situações benignas não for inequívoca, o próximo passo na marcha diagnóstica é então um exame de imagem [15]. Na mamografia, a ginecomastia aparece como uma opacidade subareolar centrada ao mamilo, que pode assumir três padrões diferentes, dependendo do grau de proliferação tanto dos ductos como do estroma [23]. O padrão nodular é o mais comum, em leque, que irradia a partir do mamilo e se vai misturando progressivamente com o tecido adiposo circundante; menos frequentemente também pode adquirir uma forma esférica [15]. O padrão dendrítico caracteriza-se por uma densidade subareolar que irradia do mamilo, com projeções lineares para o tecido adiposo circundante [23]. Por último, o padrão glandular difuso, mais associado a terapêuticas com estrogénios, assemelha-se a uma mama feminina densa, embora marcada por heterogeneidade e ausência de ligamentos de Cooper [15]. Na ecografia, esta situação benigna traduz-se muitas vezes por uma área hipocogénica pseudo-nodular, de esboço triangular, atrás da aréola, com margens bem definidas, podendo estender-se a outras partes da mama [15, 24].

Os achados imagiológicos no cancro de mama são um pouco diferentes. Na mamografia, as lesões malignas aparecem como opacidades retro-areolares excêntricas, com margens não circunscritas ou irregulares (espiculadas ou lobuladas) [11, 15]. A presença de microcalcificações é menos frequente (30%) [11, 25], e, mesmo quando presentes, tendem a ser mais dispersas comparadas com o cancro de mama no sexo feminino [11, 24]. Na ecografia, uma lesão maligna apresenta-se geralmente como uma massa hipocogénica, não paralela à superfície cutânea, excêntrica, com margens irregulares e, por vezes, com um halo hiperecogénico envolvente [24, 25]. O uso de Doppler permite avaliar a vascularização da lesão. Uma massa maligna apresenta vascularização aumentada e difusa [15], enquanto lesões benignas não têm vascularização ou têm apenas nas margens [24]. Para além disso, a ecografia é também

muito útil para avaliar os planos mais profundos da mama, onde por vezes as imagens da mamografia não conseguem chegar [25], e os prolongamentos axilares [15, 24, 25]. É evidente que para além destes achados imagiológicos, há muitas vezes alterações clínicas muito sugestivas de neoplasia maligna, como aumento da espessura por infiltração da pele, corrimento ou retração mamilar e adenopatias axilares [11, 15, 24, 25].

Se as imagens forem sugestivas de malignidade ou inconclusivas, é necessária confirmação histológica. A biopsia ecoguiada tem uma precisão que chega aos 100% e é o método de eleição para a avaliação de nódulos na mama masculina [15]. No homem, é fundamental que mesmo massas bem delimitadas e/ou quísticas sejam investigadas porque podem ser malignas [14, 18, 25]. Da mesma maneira, algumas calcificações que na mulher seriam interpretadas como benignas podem indicar malignidade no sexo masculino [14]. Utilizando a classificação BIRADS, que no homem tem o mesmo significado que na mulher, podemos sistematizar esta informação. A ginecomastia, lesão inequivocamente benigna, é um BIRADS 2. As lesões BIRADS 3, como as massas bem definidas, têm um valor preditivo positivo para malignidade superior no sexo masculino do que no sexo feminino (17.4% nos homens comparando com 2% nas mulheres), pelo que devem ser monitorizadas de perto [15].

Não existe um protocolo estabelecido e generalizado para a investigação imagiológica na sintomatologia mamária do homem [15, 23]. Contudo, a *American College of Radiology* (ACR) [16] oferece uma sugestão de conduta orientada pela apresentação clínica. Se a clínica de ginecomastia for evidente, seja uma tumefação bilateral simétrica mamária ou uma massa subareolar simétrica móvel que até causa desconforto ou dor [16, 23], não são necessários exames de imagem [15, 16]. Num indivíduo com menos de 25 anos com uma massa palpável indeterminada, deve ser feita ecografia mamária bilateral [16]. Dado que a incidência de cancro de mama nesta faixa etária é extremamente baixa, não há necessidade de expor a pessoa à radiação de uma mamografia, a não ser que os achados da ecografia também sejam indeterminados ou suspeitos [16]. Nesse caso, deve realizar-se a mamografia bilateral antes de uma eventual biopsia, visto que este exame é muito útil para distinguir situações benignas de malignas num homem sintomático [16]. Por outro lado, nas massas palpáveis

indeterminadas em indivíduos com 25 anos ou mais, a ACR recomenda como exame de primeira linha a mamografia, seguida de ecografia para esclarecimento de dúvidas ou melhor caracterização de alterações suspeitas, bem como para orientar a maioria das biopsias [16]. Por último, num indivíduo de qualquer idade com um exame físico muito sugestivo de tumor de mama (massa palpável firme e indolor excêntrica, corrimento mamilar, adenopatias axilares, retração mamilar ou infiltração da pele), o primeiro exame indicado é a mamografia por ser, como já referido, o exame mais sensível e específico, podendo orientar para ecografia e biopsia [16].

O doente do caso clínico em discussão enquadrava-se neste último grupo, visto que a sua clínica era bastante sugestiva de malignidade. Por essa razão, realizou mamografia, que confirmou as suspeitas, e ecografia com biopsia.

#### 4. Reflexões sobre Cancro de Mama, Cancro de Próstata e Metástases Ósseas

As metástases à distância são um importante fator de prognóstico no cancro em geral, e também na neoplasia de mama no homem. 90% das mortes por neoplasia mamária maligna neste sexo devem-se ao aparecimento de metástases à distância e à consequente má resposta terapêutica [6, 26]. Os tumores menos diferenciados são os mais propícios a metastizar [6]. Os locais mais frequentes para as lesões secundárias de neoplasia de mama são, por ordem de frequência: o osso, o pulmão, o fígado e o cérebro; sendo que a taxa de metastização é superior no homem em relação à mulher, 7% vs 4% [6].

Outro cancro que metastiza muito frequentemente para o osso, para além da mama, é a próstata. Curiosamente, estas eram as duas neoplasias que o doente do caso clínico em questão tinha e o seu local principal de metástases era precisamente o osso.

Tanto no cancro de mama como no cancro de próstata, o tratamento passa essencialmente pelo bloqueio de hormonas sexuais, embora não as mesmas para as duas patologias [21, 27]. Enquanto o cancro de mama é dependente de estrogénios e responde ao seu bloqueio na maioria das vezes, o cancro de próstata é dependente de

androgénios e responde à sua terapêutica de privação [21]. Ou seja, o tratamento para o cancro de próstata é por si só um fator de risco para desenvolver um tumor de mama. Ambas estas terapêuticas, contudo, contribuem para uma diminuição da massa óssea, enfraquecendo o osso destes doente [26].

O osso é das localizações mais comuns para metástases, sendo que 60-80% dos doentes com cancro de mama ou próstata acabam por desenvolver metástases ósseas [26]. Este número é ainda passível de aumentar devido ao aumento da esperança média de vida. É provável que haja uma expressão significativa de RANK (*receptor activator of nuclear kappa-B*) pelas células destas duas neoplasias, explicando assim a sua alta afinidade para o osso, o qual contém uma grande quantidade de ligando para aquele recetor, que é gerado pelos osteoblastos e osteócitos (RANK-L) [26].

As metástases ósseas podem essencialmente ser de três tipos: osteolíticas, osteoblásticas ou mistas. As osteolíticas resultam da destruição direta de osso, enquanto as osteoblásticas resultam da produção excessiva de osso de pouca qualidade. Nos doentes com cancro de mama, é mais provável encontrar metástases osteolíticas enquanto as osteoblásticas são mais típicas da próstata. No entanto, é possível em ambos os casos encontrar um padrão misto [26]. Estas metástases manifestam-se habitualmente por fraturas patológicas, dor intensa e síndromes de compressão nervosa [26]. As fraturas são complicações graves deste tipo de metástases e resultam maioritariamente de lesões osteolíticas em vértebras ou em ossos que suportam muito peso, como o fémur proximal [28]. A dor, por sua vez, começa de forma insidiosa, podendo ser localizada ou multifocal, e é muitas vezes inicialmente confundida com situações benignas, como osteoartrite. Com o tempo, vai ficando mais intensa e persistente, chegando muitas vezes a níveis em que não é controlável com opioides [28]. Devido à proximidade dos ossos com estruturas nervosas importantes, muitas vezes estas lesões causam também dor neurológica, com parestesias, dormência ou sensação de ardor [28].

As opções terapêuticas para as metástases ósseas do cancro de mama e da próstata, embora limitadas, são semelhantes e essencialmente paliativas [26]. Esta terá sido presumivelmente uma das razões pelas quais se decidiu não biopsar as metástases

do doente em discussão: não mudaria a atitude terapêutica. Para além da analgesia, as opções baseiam-se na cirurgia (para as fraturas patológicas) e/ou radioterapia (para a dor intensa) e/ou em fármacos anti-reabsortivos. Estes últimos podem ser bifosfonatos, que inibem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos; ou o denosumab, anticorpo anti-RANK-L [26, 28]. Ambos se têm mostrados eficazes em diminuir e prevenir a expressão óssea da doença e constituem agora a terapêutica de primeira linha para pacientes com metástases ósseas, principalmente nos cancros de próstata e mama [28].

## **Conclusão**

O cancro de mama no homem é uma doença rara e frequentemente subestimada. Sendo uma patologia potencialmente fatal cuja incidência tem vindo a aumentar, é essencial e urgente estudá-la melhor. Seria importante incluir homens com tumores de mama em mais ensaios clínicos prospetivos, tornando possível evidenciar as especificidades desta doença. É também fundamental identificar os homens de alto risco, tornando-lhes mais acessível uma avaliação genética, geralmente realizada nos dias de hoje na sequência do diagnóstico de uma neoplasia de risco genético numa familiar de primeiro grau. Com esta estratificação de risco, será também possível cumprir as *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* de forma mais rigorosa. É igualmente desejável o investimento numa medicina personalizada no cancro de mama no homem, criando *guidelines* que não sejam exclusivamente baseadas na informação extrapolada do sexo feminino, pois o homem tem necessidades específicas (médicas e sociais, entre outras).

A opinião geral ainda é a de que o cancro de mama é uma doença da mulher e este diagnóstico no homem é muitas vezes recebido com uma certa descrença. O objetivo deste trabalho é contribuir para a consciencialização sobre a neoplasia mamária no homem a nível médico e também populacional, tendo por meta uma otimização no diagnóstico, nos cuidados oferecidos e também na desejável prevenção.

## Referências Bibliográficas

- [1] Cardoso, F., Bartlett, J. M. S., Slaets, L., van Deurzen, C. H. M., van Leeuwen-Stok, E., Porter, P., Linderholm, B., Hedenfalk, I., Schröder, C., Martens, J., Bayani, J., van Asperen, C., Murray, M., Hudis, C., Middleton, L., Vermeij, J., Punie, K., Fraser, J., Nowaczyk, M., ... Giordano, S. H. (2018). Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of Oncology*, 29(2), 405–417. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx651>
- [2] Gucalp, A., Traina, T. A., Eisner, J. R., Parker, J. S., Selitsky, S. R., Park, B. H., Elias, A. D., Baskin-Bey, E. S., & Cardoso, F. (2019). Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. In *Breast Cancer Research and Treatment* (Vol. 173, Issue 1, pp. 37–48). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
- [3] Nahleh, Z., & Girnius, S. (2006). Male breast cancer: A gender issue. In *Nature Clinical Practice Oncology* (Vol. 3, Issue 8, pp. 428–437). <https://doi.org/10.1038/ncponc0564>
- [4] AlFehaid, M. (2023). Male Breast Cancer (MBC) – A Review. *Polish Journal of Surgery*, 95(6), 24–30. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.3174>
- [5] Gao, Y., Heller, S. L., & Moy, L. (2018). Male breast cancer in the age of genetic testing: An opportunity for early detection, tailored therapy, and surveillance. *Radiographics*, 38(5), 1289–1311. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180013>
- [6] Xie, J., Ying, Y. Y., Xu, B., Li, Y., Zhang, X., & Li, C. (2019). Metastasis pattern and prognosis of male breast cancer patients in US: a population-based study from SEER database. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11. <https://doi.org/10.1177/1758835919889003>
- [7] Gaddam, S., Heller, S. L., Babb, J. S., & Gao, Y. (2021). Male Breast Cancer Risk Assessment and Screening Recommendations in High-Risk Men Who Undergo Genetic Counseling and Multigene Panel Testing. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), e74–e79. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.014>

- [8] Abdelwahab Yousef, A. J. (2017). Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. In *Seminars in Oncology* (Vol. 44, Issue 4, pp. 267–272). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.11.002>
- [9] Zheng, G., & Leone, J. P. (2022). Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. In *Journal of Oncology* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/1734049>
- [10] Ionescu, S., Nicolescu, A. C., Marincas, M., Madge, O. L., & Simion, L. (2022). An Update on the General Features of Breast Cancer in Male Patients—A Literature Review. In *Diagnostics* (Vol. 12, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071554>
- [11] Sahin, C. (2020). Male breast cancer with radiological and histopathological findings. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. <https://doi.org/10.14744/semb.2020.01643>
- [12] Pereira, F.F., Vieira, C. (2020). Carcinoma da Mama no Homem. Em *Manual de Oncologia, Abordagem e Tratamento do Cancro da Mama* (pp. 287-292). Sociedade Portuguesa de Oncologia
- [13] Fentiman, I. S. (2023). Review Article Risk factors for male breast cancer. In *Am J Transl Res* (Vol. 15, Issue 12). [www.ajtr.org](http://www.ajtr.org)
- [14] Dershaw, D. D., Borgen, P. I., Deutch, B. M., & Liberman, L. (1993). Mammographic findings in men with breast cancer. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 160(2), 267-270. <https://doi.org/10.2214/ajr.160.2.8424331>
- [15] Billa, E., Kanakis, G. A., & Goulis, D. G. (2021). Imaging in gynecomastia. In *Andrology* (Vol. 9, Issue 5, pp. 1444–1456). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/andr.13051>
- [16] Expert Panel on Breast Imaging; Niell, B. L., Lourenco, A. P., Moy, L., Baron, P., Didwania, A. D., diFlorio-Alexander, R. M., Heller, S. L., Holbrook, A. I., Le-Petross, H. T., Lewin, A. A., Mehta, T. S., Slanetz, P. J., Stuckey, A. R., Tuscano, D. S., Ulaner, G. A., Vincoff, N. S., Weinstein, S. P., & Newell, M. S. (2018). ACR Appropriateness Criteria®

Evaluation of the Symptomatic Male Breast. *Journal of the American College of Radiology*, 15(11S), S313-S320. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.09.017>

[17] Woods, R. W., Salkowski, L. R., Elezaby, M., Burnside, E. S., Strigel, R. M., & Fowler, A. M. (2020). Image-based screening for men at high risk for breast cancer: Benefits and drawbacks. In *Clinical Imaging* (Vol. 60, Issue 1, pp. 84–89). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.11.005>

[18] Adibelli, Z. H., Oztekin, O., Postaci, H., & Uslu, A. (2009). The diagnostic accuracy of mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease: A new algorithm. *Breast Care*, 4(4), 255–259. <https://doi.org/10.1159/000226284>

[19] Arzanova, E., & Mayrovitz, H. N. (2021). Male Breast Cancer: Treatment Trends, Reported Outcomes, and Suggested Recommendations. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.18337>

[20] Hassett, M. J., Somerfield, M. R., & Giordano, S. H. (2020). Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. *JCO Oncology Practice*, 16, e839-e843.

[21] Makdissi, F. B. A., Santos, S. S., Bitencourt, A., & Campos, F. A. B. (2022). An introduction to male breast cancer for urologists: epidemiology, diagnosis, principles of treatment, and special situations. *International Braz J Urol*, 48(5), 760–770. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0828>

[22] Sociedade Portuguesa de Senologia. (2022). *X Consenso Nacional De Cancro Da Mama - Sociedade Portuguesa de Senologia 2022*. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/368451160\\_X\\_Consenso\\_Nacional\\_De\\_Cancro\\_Da\\_Mama\\_-\\_Sociedade\\_Portuguesa\\_de\\_Senologia\\_2022](https://www.researchgate.net/publication/368451160_X_Consenso_Nacional_De_Cancro_Da_Mama_-_Sociedade_Portuguesa_de_Senologia_2022)

[23] Safak, K. Y. (2015). Mammography Findings of Male Breast Diseases. *Journal of Breast Health*, 11(3), 106–110. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.2565>

[24] Yuan, W. H., Li, A. F. Y., Chou, Y. H., Hsu, H. C., & Chen, Y. Y. (2018). Clinical and ultrasonographic features of male breast tumors: A retrospective analysis. *PLoS ONE*, 13(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194651>

- [25] Chen, L., Chantra, P. K., Larsen, L. H., Barton, P., Rohitopakarn, M., Zhu, E. Q., & Bassett, L. W. (2006). Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics*, 26(4), 993-1006. <https://doi.org/10.1148/rg.264055116>
- [26] Hofbauer, L. C., Rachner, T. D., Coleman, R. E., & Jakob, F. (2014). Endocrine aspects of bone metastases. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 2, Issue 6, pp. 500–512). Elsevier Limited. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70203-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70203-1)
- [27] Leibowitz, S., Leibowitz, S. B., Garber, J. E., Fox, E. A., Loda, M., Kaufman, D. S., Kantoff, P. W., & Oh, W. K. (2003). Male Patients with Diagnoses of Both Breast Cancer and Prostate Cancer. In *The Breast Journal* (Vol. 9, Issue 3).
- [28] Clézardin, P., Coleman, R., Puppò, M., Ottewill, P., Bonnelye, E., Paycha, F., Confavreux, C. B., & Holen, I. (2021). BONE METASTASIS: MECHANISMS, THERAPIES, AND BIOMARKERS. *Physiological Reviews*, 101(3), 797–855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>