

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

## **Cancro da Mama no Homem**

Autor: **Mariana Cardoso Mota**

Orientador: **Prof. Dr. Franklim Peixoto Marques**

Porto, Junho de 2010  
Largo Prof. Abel Salazar, 2. 4099-003 Porto

## **Resumo**

**Introdução:** O cancro da mama no homem é uma doença rara, representando menos de 1% de todos os tumores masculinos e cerca de 1% de todos os cancros da mama, mas a incidência tem aumentado. O cancro da mama no homem partilha bastantes semelhanças com o da mulher, mas existem importantes diferenças.

**Objectivos:** O presente trabalho tem como objectivo realizar uma revisão da literatura, acerca das suas causas, meios de diagnóstico, tratamento e seguimento, sublinhando as grandes diferenças e similaridades entre o cancro da mama na mulher e no homem.

**Desenvolvimento:** Embora o cancro da mama em ambos os géneros reparta certas características, existem notáveis diferenças. Os casos familiares têm geralmente mutações BRCA2 e não BRCA1. O Síndrome de Klinefelter é o mais forte factor de risco para desenvolvimento de carcinoma da mama no homem. O homem tende a ser diagnosticado numa idade mais tardia. Quando a sobrevivência é ajustada para a idade no diagnóstico e estadió da doença, o prognóstico para o homem e mulher é similar. A cirurgia é geralmente a mastectomia com esvaziamento ganglionar ou biopsia do gânglio sentinela. O tamoxifeno é a terapêutica adjuvante standard. As indicações para radioterapia e quimioterapia são similares às do cancro na mulher. Na doença metastizada, a terapêutica hormonal é a base do tratamento, mas a quimioterapia também pode ter papel de palição.

**Conclusões:** As tendências de incidência do cancro da mama similar no homem e na mulher sugerem haver factores de risco comuns que afectam ambos os sexos, especialmente o cancro da mama com receptores hormonais positivos. As taxas de mortalidade e sobrevivência do cancro da mama têm melhorado significativamente com o tempo tanto no homem como na mulher, mas os progressos no homem estão aquém da mulher. São necessários ensaios clínicos que avaliem questões essenciais no tratamento do cancro da mama no homem.

## **Palavras-chave**

Cancro da mama – Homem – Factores de Risco – Receptores Hormonais – Hormonoterapia – Radioterapia – Quimioterapia

## **Introdução**

O cancro da mama, é uma doença rara no homem, representando menos de 1% de todos os cancros da mama e menos 1% de todos os tumores masculinos, a sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. O estudo da *Review of Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER)*<sup>(1)</sup>, mostrou um aumento da incidência do cancro da mama no homem (CMH) de 1,0 em 100,000 homens no fim da década de 70 para 1,2 em 100,000 nos anos de 2000 a 2004. Um estudo da *United Kingdom Association of Cancer Registries (UKACR)*<sup>(2)</sup>, mostrou uma tendência semelhante. Existem variações na sua incidência por áreas geográficas e raças<sup>(3-6)</sup>. Dois estudos na Índia e Paquistão mostraram um incidência de 2,5% e 5,9% respectivamente<sup>(7)</sup>.

Dada à sua raridade, sabe-se pouco sobre a sua etiologia, no entanto, factores hormonais, ambientais e genéticos têm sido relatados como estando envolvidos na sua patogénese. Por falta de estudos, o acompanhamento do cancro da mama no homem é na generalidade igual ao da mulher<sup>(8,9)</sup>. Do ponto de vista clínico e biológico o cancro da mama no homem e na mulher diferem principalmente, na frequência do

tipo histológico, na expressão de receptores hormonais e receptores de factores de crescimento epidermal 2 (HER2). Sem dados baseados na evidência a suportar uma extrapolação mulher para o homem, as comparações epidemiológicas são uma alternativa<sup>(10)</sup>. Cerca de 90% dos CMH são do tipo carcinoma ductal invasivo e expressam receptores hormonais.

O sintoma mais comum, é um nódulo sub-aureolar palpável e indolor<sup>(11)</sup>. Os principais factores de risco incluem a idade, patologia benigna prévia da mama, patologia testicular e mutações cromossómicas, como o Síndrome de Klinefelter<sup>(12,13)</sup>. A exposição a radiação, terapêuticas à base de estrogénio e patologias associadas a hiperestrogenismo, como por exemplo cirrose hepática, tem um papel importante na predisposição ao CMH<sup>(3)</sup>, assim como a obesidade<sup>(14)</sup>.

O CMH é geralmente diagnosticado num estadio bastante avançado, devido a um diagnóstico tardio<sup>(5,15)</sup>. As taxas de sobrevivência global no homem com cancro da mama são inferiores às das mulheres, mas se ajustadas para a idade e estágio o CMH tem taxas de cura semelhantes ao das mulheres<sup>(16,17)</sup>.

## **Epidemiologia**

O CMH representa menos de 1% de todos os cancros da mama, mas a sua incidência varia consideravelmente consoante a área geográfica e a raça<sup>(5,18)</sup>. As diferenças entre zonas geográficas assemelham-se às das mulheres com cancro da mama, sendo mais frequente na América do Norte e na Europa e menos frequente na Ásia. Tem sido também identificado, altas taxas de incidência na África, de cerca de 5% a 15%<sup>(3)</sup>. Estas taxas relativamente altas parecem estar relacionadas com o elevado número de doenças infecciosas endémicas (hepatites B e C, e bilharziose), que levam a uma lesão crónica do fígado, com um hiperestrogenismo<sup>(3)</sup>.

Estudos epidemiológicos recentes demonstram que a incidência do CMH está a aumentar gradualmente<sup>(1)</sup>. A sua incidência aumenta com a idade, e apresenta um pico na década dos 60 anos<sup>(3)</sup>. Em geral, devido à ausência de programas de rastreio no homem, o cancro da mama é diagnosticado numa idade mais tardia e num estadio mais avançado do que na mulher, com um diâmetro superior a um 1cm, e envolvimento mais frequente dos gânglios linfáticos<sup>(19,20)</sup>. A idade média ao diagnóstico de CMH é de 63 anos<sup>(21)</sup> e nos dados do SEER, a idade média de diagnóstico foi 67anos no homem e 62 na mulher<sup>(3)</sup>. A taxa de mortalidade nos homens tem-se mantido estável<sup>(5)</sup>. O prognóstico é similar tanto para o homem como para a mulher.

As taxas de sobrevivência global são mais baixas para os homens, devido à idade mais tardia no diagnóstico e ao estadio mais avançado na apresentação<sup>(19)</sup>. As taxas específicas de sobrevivência à doença são mais altas do que as taxas de sobrevivência global, devido a idade média mais avançada e morte por outras comorbilidades<sup>(22)</sup>.

## **Factores de Risco**

### **Factores hormonais**

À semelhança das mulheres, o cancro da mama nos homens é sensível a desequilíbrios hormonais. O excesso de estrogénio aumenta o risco desta patologia. O CMH apresenta maiores taxas e quantidade de receptores de estrogénios do que o cancro da mama na mulher. Uma mulher pós-menopausa sofre uma diminuição acentuada na produção de estrogénio com nível plasmático

mais baixo do que no homem (0,04 nmol/l de estradiol numa mulher pós-menopausa e 0,1 no homem)<sup>(23)</sup>. A quantidade de testosterona no homem é 20 vezes maior do que na mulher pós-menopausa. Este desequilíbrio dos níveis hormonais contribui para um aumento do risco de cancro da mama<sup>(23)</sup>. Existem vários locais extra-gonadais de produção de estrogénio, entre os quais, células mesenquimatosas do tecido adiposo e da pele, osteoblastos do osso, células do músculo liso da aorta e do endotélio vascular, hipotálamo e amígdala, e no homem também as células de Leydig e outras células dos testículos<sup>(24-29)</sup>. Este excesso de estrogénio pode ter origem endógena, devido a patologias dos testículos (ex., orquites, orquiectomias e criptoquidia)<sup>(30)</sup> e patologias hepáticas (ex. cirrose)<sup>(31)</sup>. Geralmente, as patologias crónicas do fígado afectam a sua função resultando em hiperestrogenismo.

A obesidade é considerada como a causa mais comum de hiperestrogenismo no homem, porque aumenta a aromatização periférica dos androgénios, aumentando para o dobro, o risco de desenvolver cancro da mama<sup>(13,32,33)</sup>. Alguns estudos recentes, tem verificado que o primeiro filho, masculino, tem um risco 1,71 maior de ter cancro da mama, dos que os seus irmãos mais novos, devido a exposição intra-uterina a maiores quantidades de estrogénio<sup>(34)</sup>. O Síndrome de Klinefelter, patologias testiculares, ginecomastia, concentrações baixas de testosterona e gonadotrofinas aumentadas, estão associados ao risco de desenvolver cancro da mama no homem<sup>(35)</sup>. Indivíduos com síndrome Klinefelter têm um risco de 20-50 vezes maior do que a população masculina em geral<sup>(36)</sup>. Situações que aumentem a exposição ao estrogénio ou que diminuam a exposição ao androgénio, como por exemplo o uso prolongado de anti-androgénios e estrogénios no tratamento do cancro da próstata, também estão implicados como factores de risco de CMH<sup>(37-39)</sup>.

### **Dieta**

À semelhança das mulheres, um consumo superior a 10g/dia de álcool aumenta em 16% o risco de CMH<sup>(40)</sup>.

Em relação aos outros componentes da dieta, não existem estudos conclusivos.

### **História familiar ou pessoal de cancro**

Uma história familiar positiva para cancro da mama está associada a um aumento do risco para o CMH. Estudos demonstram que 20% dos homens com cancro da mama têm história familiar positiva para cancro da mama<sup>(32, 33,41-43)</sup>. O risco aumenta, quanto maior for o número de familiares de primeiro grau com cancro da mama.

Homens que sobreviveram ao cancro da mama têm um risco mais elevado de desenvolver um segundo tumor primário da mama. O risco de desenvolver cancro, na mama contralateral é mais elevado nos homens do que nas mulheres. Num estudo do SEER, 0,7% dos homens desenvolveram cancro da mama contralateral<sup>(44)</sup>. Homens com cancro da mama tem um risco de 93 vezes superior de desenvolver cancro, da mama contralateral do que os homens sem história de cancro da mama.

### **Genética**

Mutações no gene BRCA aumenta o risco de desenvolver CMH, embora o risco seja menor do que na mulher<sup>(45)</sup>. O risco tende a ser mais elevado com mutações no gene BRCA2 do que no gene BRCA1<sup>(46)</sup>. Em séries, constituídas por homens com cancro da mama não selectivo para história familiar positiva, mostraram que entre 5 a 15% tinham mutações no gene BRCA2, enquanto que apenas 0 a 4 % tinham mutação no gene BRCA1<sup>(40,41,47,48)</sup>. Por isto, todos os homens

diagnosticados com cancro da mama devem ser referenciados para uma consulta de aconselhamento genético e pesquisa dos genes BRCA.

Homens com mutação no gene BRCA2 possuem um risco de 6% de desenvolver cancro da mama ao longo da sua vida, geralmente em idade mais jovem e com pior prognóstico<sup>(48)</sup>. Nas recomendações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a pesquisa dos genes BRCA deve ser feita a todos os homens que desenvolvem cancro da mama, todos os que têm familiares com uma mutação conhecida do gene BRCA, todos os que têm casos familiares de CMH e todos os que têm familiares com história de cancro mama e/ou ovário que sugerem algum síndrome hereditário.

## **Diagnóstico e Estadiamento**

A apresentação mais frequente do CMH é um nódulo sub-aureolar indolor e mais frequente na mama esquerda do que a direita.

O primeiro exame a fazer a um nódulo mamário suspeito no homem, é uma mamografia. A sua sensibilidade e especificidade são de 92% e 90%, respectivamente<sup>(49)</sup>. E na maioria das vezes, faz a distinção entre ginecomastia e patologia maligna. Os achados radiológicos sugestivos de malignidade são lesões excêntricas em relação ao mamilo e margens espiculadas<sup>(50)</sup>. As microcalcificações são menos frequentes nos homens do que nas mulheres<sup>(46)</sup>. A ecografia mamária pode ser útil como exame complementar à mamografia. Na imagem ecográfica, os carcinomas invasivos são tipicamente sólidos, e todas as lesões sólidas requerem biopsia.

Qualquer nódulo suspeito requer biopsia para a confirmação de diagnóstico. A pesquisa de receptores de estrogénios, progesterona e HER2 devem ser avaliados em todos os pacientes. A *core* biopsia é o procedimento de eleição, por permitir fazer um diagnóstico definitivo de um carcinoma invasivo<sup>(5)</sup>.

O método de diagnóstico e estadiamento para o CMH é o mesmo utilizado no cancro da mama na mulher. A avaliação da extensão da doença é feita por: análises laboratoriais, RX do tórax, cintilograma ósseo e TAC abdominal e pélvico. O estadiamento é feito pelo sistema de classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*<sup>(51)</sup>, em que o “T” corresponde ao tamanho do tumor, o “N” ao envolvimento dos gânglios linfáticos e o “M” às metástases à distância. Apenas 48% dos CMH são diagnosticados no estágio I/II, assim em comparação com as mulheres os homens são diagnosticados num estágio mais avançado<sup>(5)</sup>.

## **Tratamento**

### **Cirurgia**

A mastectomia radical modificada ou simples é usada para tratar o CMH. A mastectomia radical é usada nos tumores de grande tamanho e que envolvem a pele e músculo. Em todos os casos de cancro da mama invasivo, deve ser feito esvaziamento ganglionar. E como este procedimento provoca vários efeitos secundários, como dor, perda de sensibilidade e edema, poderá optar-se pela pesquisa do gânglio sentinela se a axila é clinicamente negativa. O *European Institute of Oncology at Milan* propôs que esta técnica seja aplicada a todos os pacientes com um tumor de tamanho inferior a 2,5 cm e sem evidência clínica de envolvimento axilar<sup>(13,52,53)</sup>.

### **Radioterapia**

Muitos estudos provaram a utilidade da radioterapia adjuvante locoregional (RT) no CMH, na redução da recidiva local e sobrevivência global. Como os homens apresentam mais frequentemente envolvimento do mamilo e pele, a radioterapia da área de mastectomia é mais frequentemente indicada do que nas mulheres.

Após mastectomia radical modificada e esvaziamento ganglionar ou pesquisa do gânglio sentinela, as indicações de radioterapia são semelhantes às da mulher pós-menopausa. Vários estudos demonstraram que os homens que fizeram RT após a cirurgia, tiveram uma diminuição na recidiva locoregional, mas em relação à sobrevivência, o benefício não está demonstrado <sup>(54,55)</sup>. Em suma, a RT é recomendada a homens com envolvimento dos gânglios linfáticos, tumor maior que 5cm, margens positivas ou envolvimento da pele, mamilo e musculo.

### **Hormonoterapia**

Visto que cerca de 90% dos CMH expressam receptores hormonais, a hormonoterapia é essencial no tratamento desta doença <sup>(35)</sup>. Muitos estudos retrospectivos avaliaram a utilidade do Tamoxifeno como terapêutica, e provaram o seu grande benefício na diminuição da recorrência local e mortalidade <sup>(13,56,57)</sup>. *Goss et al* <sup>(13)</sup> verificaram num estudo com 229 doentes, um aumento significativo na sobrevivência específica da doença e na sobrevivência global, tratados com hormonoterapia por menos de 2 anos. Outros estudos semelhantes também obtiveram os mesmos resultados. Contudo, é de salientar que em todos estes estudos o tratamento foi mais curto do que o usado nas mulheres com cancro da mama, em que a duração standard é de 5 anos, por isso podemos estar a sobrestimar os dados sobre o benefício do tamoxifeno nos homens.

Está provado em mulheres com cancro da mama com receptores hormonais positivos, que o tamoxifeno aumentou a taxa de sobrevivência e que pode ser também considerado como tratamento adjuvante de eleição para tratar cancro da mama no homem hormono-dependente. A tolerância dos homens a este tratamento ainda não foi suficientemente estudada, mas pode provocar vários efeitos secundários como: tromboembolismo, ganho ponderal, depressão, perda da libido, alterações de humor e sintomas vasomotores <sup>(58)</sup>.

Em suma, cinco anos de terapêutica adjuvante com tamoxifeno estão recomendados para homens com receptores hormonais positivos após mastectomia, assim como na doença metastática. Actualmente, há dados insuficientes para recomendar o uso dos inibidores da aromatases (IA) como terapêutica adjuvante no homem.

### **Quimioterapia**

Os benefícios da quimioterapia (QT) ainda não estão bem estabelecidos no homem. Como mais de 30% dos doentes dos CMH tem mais de 70 anos, problemas relacionados com a toxicidade da quimioterapia é bastante frequente, dificultando a sua aplicação <sup>(59)</sup>. Os protocolos de QT incluem ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo (CMF) ou baseados em antraciclinas (FAC/FEC) ou taxanos (TAC/TC) <sup>(22)</sup>. Num estudo com 24 doentes com doença no estágio II e tratados com CMF, obtiveram uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 80%, enquanto que num estudo com 11 doentes apenas, com doença no estágio II e III tratados com FAC, obtiveram taxa de sobrevivência específica de doença de 64% e uma taxa de sobrevivência aos 4 anos de 91% <sup>(6,60)</sup>. The *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group* (EBCTCG) <sup>(75)</sup> recomenda o tratamento com QT em doente com menos de 70 anos, com envolvimento dos gânglios axilares e nos negativos para os receptores de estrogénios.

### **Prognóstico**

A semelhança da mulher, os factores de prognóstico mais importantes para o CMH são: o tamanho do tumor e o envolvimento dos gânglios linfáticos <sup>(3)</sup>. Homens com tumores de tamanho entre os 2 e 5cm têm um risco 40% maior de morte, do que os homens com tumores menores que 2cm <sup>(3)</sup>. Os homens com envolvimento dos

gânglios linfáticos têm um risco de 50% maior de morte, dos que não têm envolvimento ganglionar <sup>(3)</sup>. Quanto maior for o número de gânglios linfáticos afectados, pior é o prognóstico <sup>(61)</sup>. A taxa de sobrevivência específica de doença é significativamente mais alta do que a taxa de sobrevivência global por causa da idade avançada dos pacientes e das mortes associadas a outras co-morbilidades. A taxa de sobrevivência global é mais baixa nos homens do que nas mulheres devido ao diagnóstico numa idade mais avançada e num estágio mais avançado à apresentação <sup>(3,16,62)</sup>. Tal como nas mulheres, os homens de raça negra com cancro da mama têm um pior prognóstico do que os homens caucasianos <sup>(63)</sup>. Mutações no gene BRCA2 associado a CMH são também indicativas de um mau prognóstico <sup>(48)</sup>.

## **Conclusão**

O CMH possui muitas semelhanças com o cancro da mama na mulher, mas existem algumas diferenças que devem ser valorizadas. Vários estudos evidenciam que a incidência de cancro da mama na mulher começa a diminuir, enquanto que no homem está a aumentar <sup>(1,2,64)</sup>. No entanto, o CMH aparece 8 a 10 anos mais tarde do que na mulher <sup>(5,17,52)</sup>; como consequência disso, o impacto das co-morbilidades e o aparecimento de um segundo tumor é maior e por isso pode originar dificuldades na comparação dos resultados. Embora a incidência do CMH esteja a aumentar, esta é uma doença rara. Um conhecimento mais pormenorizado do cancro da mama no homem associado a um conhecimento mais detalhado sobre a utilização dos tratamentos sistémicos e loco-regionais, faz com que as taxas de sobrevivência global e sobrevivência específica de doença estejam a subir, com tendência a igualar-se às das mulheres <sup>(62)</sup>. Em relação aos factores de risco podemos salientar os desequilíbrios hormonais (excesso de estrogénio e a falta de androgénios), síndrome de Klinefelter ou a história familiar positiva. O risco é mais alto nos portadores de mutação no gene BRCA2 do que no gene BRCA1. Os homens tendem a ser diagnosticados mais tarde e com um estadio mais avançado da doença. A mastectomia radical modificada com esvaziamento ganglionar continua a ser o tratamento standard do CMH, com a excepção de alguns casos seleccionados (tumor de tamanho menor ou igual que 2 cm e sem envolvimento clínico dos gânglios axilares) em que a biopsia do gânglio sentinela pode ser uma opção <sup>(65-68)</sup>. A RT locoregional tem um papel muito importante na prevenção de recorrência local e possivelmente também na sobrevivência global <sup>(69-72)</sup>, no entanto, ainda não se conseguiu provar estes factos no homem. Devido à grande expressividade de receptores hormonais no CMH, o tamoxifeno continua a ser considerado o tratamento hormonal adjuvante standard. A quimioterapia é útil em doentes com idade inferior a 70 anos, com envolvimento dos gânglios axilares e em especial, nos casos com receptores hormonais negativos <sup>(22,73)</sup>. Homens com cancro da mama que expressem receptores HER2 positivos, devem ser tratados com trastuzumab, embora não existam estudos randomizados no homem. No futuro para melhor compreender o cancro da mama no homem, investigações e colaborações a nível internacional são necessários para melhorar o tratamento e prognóstico destes doentes.

**Agradecimentos:** Agradeço ao Dr. Franklim Marques todo o seu apoio e dedicação na realização deste trabalho.

## **Bibliografia**

1. Stang A, Thomssen C. Decline in breast cancer incidence in the United States: what about male breast cancer? *Breast Cancer Res Treatment* 2008;112:595-6.
2. Speirs V, Shaaban A. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment* 2009; 115:429-30.

3. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Inter Med* 2002; 137:678-87.
4. Ewertz M, Holmberg L, Karjalainen S et al. Incidence of male breast cancer in Scandinavia, 1943-1982. *Int J Cancer* 1989; 43:27-31.
5. Fentinam IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
6. Thalib L, Hall P. Survival of male breast cancer patients: population-based cohort study. *Cancer Sci* 2009;100:292-5.
7. O'Malley C, Shema S, White E, et al. Incidence of male breast cancer in California, 1988-2000:racial/ethnic variation in 1979 men. *Breast Cancer Res Treatment* 2005;93:145-50.
8. Giordano SH. Male breast cancer:It's time for evidence instead of extrapolation. *Onkologie* 2008;31:505-506.
9. English JC 3<sup>rd</sup>, Middleton C, Patterson JW, et al. Cancer of the male breast . *Int J Dermatol* 2000; 39:881-886.
10. Berry Da, Ravdin PM. Breast cancer trends. A marriage between clinical trial evidence and epidemiology. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1139-1141.
11. Peate I. Caring for men with breast cancer: causes, symptoms and treatment. *Br J Nurs* 2001;10(15):975-81.
12. D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male cancer. *Br J Cancer* 1995;71(6):1359-62.
13. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years. 1995-1996. *Cancer* 1999;85:629-39.
14. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, et al. Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:269-75.
15. Pant K, Dutta U. Understanding and management of male breast cancer. A critical review. *Med Oncol* 2008;25:294-298.
16. Scott-Connor CE, Jochimsen PR, Menk HR, et al. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999;126(4):775-80.
17. Donegan WL. Cancer of male breast. *J Gend Specif Med* 2000;3(4):55-8.
18. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:20-6.
19. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-7.
20. Joshi MG, Lee AKC, Loda M, et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer* 1996;77:490-8.
21. Ying MWL, Agrawal A, Cheung K-L. The other half of breast cancer: a review of male breast cancer. *J Men's Health* 2005;2:406-13.
22. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10:471-9.
23. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:225-30.
24. Simpson E, Rubin G, Clyne C, et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:131-7.
25. Shozu M, Simpson ER. Aromatase expression of human osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol* 1998;139:117-29.
26. Shozu M, Zhao Y, Simpson ER. Estrogen biosynthesis in THP1 cells is regulated by promoter switching of the aromatase (CYP19) gene. *Endocrinology* 1997;138:5125-35.
27. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, et al. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1997;52:185-213;discussion-213-4.

28. Agarwal Vr, Ashanullah CI, Simpson Er, Bulun SE. Alternatively spliced transcripts of the aromatase cytochrome P450 (CYP19) gene in adipose tissue of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:70-4.
29. Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR, Simpson ER. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene. *Endocrinology* 1996;137:5739-42.
30. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992;135:734-48.
31. Sorensen HT, Frii S, Olsen JH, et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:231-3.
32. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, et al. Risk factors for male breast cancer – a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001;40:467-71.
33. Johnson KC, Pan S, Mao Y. Risk factors for male breast cancer in Canada 1994-1998; *Eur J Cancer Prev* 2002;11:253-63.
34. Sorensen HT, Olsen ML, Møllerjkaer L, et al. The intrauterine origin of male breast cancer: a birth order study in Denmark. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:185-6.
35. Ottini L, et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2009), doi:10.1016/j.critrevonc.2009.04.003.
36. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, et al. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17:4293-7.
37. Coard K, McCartney T. Bilateral synchronous carcinoma of the male breast in patient receiving estrogen therapy for carcinoma of the prostate: cause or coincidence? *South Med J* 2004;97:308-10.
38. Ganly I, Taylor EW. Breast cancer in trans-sexual man receiving hormone replacement therapy. *Br J Surg* 1995;82:341.
39. Karamanakis P, Mitsiades CS, Lembessis P, et al. Male breast adenocarcinoma in a prostate cancer patient following prolonged anti-androgen monotherapy. *Anticancer Res* 2004;24:1077-81.
40. Guenel P, Raskmark P, Andersen JB, Lynge E. Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electromagnetic fields in Denmark. *Br J Ind Med* 1993;50:758-64.
41. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:R2.
42. Ottini L, Masala G, D'Amico C, et al. BRCA1 e BRCA2 mutations status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003;63:342-7.
43. Palli D, Falchetti m, Masala G, 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.
44. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1330-2.
45. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1126-35.
46. Gomez-Raposo C, et al. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* (2010), doi:10.1016/j.ctrv.02.002.
47. Diez O, Cortes J, Domenech M, et al. BRCA2 germ-line mutations in Spanish male breast cancer patients. *Ann Oncol* 2000;11:81-4.
48. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, et al. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:4452-9.

49. Evans Gf, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181:96-100.
50. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, et al. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics* 1999;19:559.
51. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
52. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2001;8:193-202.
53. Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa Barbara A, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol* 2004; 24:663-70.
54. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995;31A:1960-4.
55. Donegan WL, Redlich PN, Lang Pj, et al. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998;83:498-509.
56. Ribeiro G, Swindell R, Harris M. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996;5:141-6.
57. Giordano SH, Perkins G, Garcia SM, et al. Male breast cancer: the M.D. Anderson experience with adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:S42.
58. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, et al. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994;74:74-7.
59. Giordano SH, Duan Z, Kuo Y-F, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2750-6.
60. Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced males breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:123.
61. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993;71:154-61.
62. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:77.
63. Crew KD, Neugult AI, Wang X, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1089.
64. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing? *World J Surg Oncol* 2008;6:58-59.
65. Goyal A, Horgan K, Kissin M, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:480-3.
66. Port ER, Fey JV, Cody 3<sup>rd</sup> HS, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91:319-23.
67. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:475-80.
68. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The Oncologist* 2007;12:512-5.
69. Pierce LJ. The use of radiotherapy after mastectomy: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2005;23:1706-17.
70. Truong PT, Woodward WA, Buchholz TA. Optimizing locoregional control and survival for women with breast cancer: a review of current developments in post mastectomy radiotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:205-16.
71. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without post mastectomy

- radiotherapy in addition to systemic therapy: long term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-75.
72. Ragaz J, Olivotto I, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the british Columbia randomized trial. *J Natl Inst* 2005;97:116-26.
  73. Walshe JM, Berman AW, Vatas U, et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103:177-83.
  74. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Breast Cancer (Available on-line at <http://www.nccn.org>; last accessed June, 2010).
  75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717