



Tratamento do câncer de mama em homens



Daniel F. Argolo

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



Jorge H. Leal

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



1. Introdução e epidemiologia

O câncer de mama masculino (CMM) é uma doença rara, representando menos de 1% de todos os carcinomas mamários¹. O risco de desenvolver o câncer de mama é de cerca de 1:1 mil nos homens, enquanto é de aproximadamente 1:8 nas mulheres. Nos Estados Unidos, para 2024, a American Cancer Society projeta 2.790 casos novos e 530 mortes atribuídas a câncer de mama masculino².

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CMM³⁻⁷:

- Idade mais avançada (≥ 65 anos);
- Etnia (negros têm maior incidência);
- Uso de estrogênio;
- Doenças associadas a alterações da relação estrogênio/androgênio (por exemplo, síndrome de Klinefelter e cirrose);
- Exposição à radiação torácica;
- Histórico familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau;
- Mutações genéticas hereditárias.

Em homens portadores de mutações de BRCA, o risco absoluto em vida para câncer de mama é de aproximadamente 2% para BRCA-1 e de 8% para BRCA-2. Mutações em outros genes também estão associadas à predisposição ao CMM, incluindo PTEN (Cowden), TP53 (Li-Fraumeni), PALB2 e mutações de genes de reparo de incompatibilidade (Lynch)^{4,5}. Apesar dessas condições aumentarem o risco de câncer de mama nos homens, ele não é suficientemente alto para justificar rastreamento ou cirurgia profilática.

2. Apresentação clínica, diagnóstico e aspectos moleculares

Quando comparado ao câncer de mama em mulheres, o CMM é diagnosticado em estágios mais avançados (II, 54%; III, 14%; IV, 5,8%), tem maior incidência de invasão linfática e envolvimento da pele e de mamilo, além de metástase axilar e à distância^{1,7}, apresentando sobrevida 14,6% menor^{8,9}. Ao exame físico, apresenta-se mais frequentemente como massa palpável, indolor e firme em região retroareolar⁷. Outros sinais podem incluir retração e/ou sangramento do mamilo, ulceração da pele e adenopatia axilar. O diagnóstico diferencial mais comum é ginecomastia, condição benigna altamente prevalente^{1,10}.

A abordagem diagnóstica para homens com suspeita de câncer de mama é parecida com a das mulheres. Diante de um exame clínico alterado, é recomendado seguir a investigação por imagem com mamografia e ultrassom¹¹. Lesões suspeitas devem ser submetidas à biópsia para confirmação e avaliação dos marcadores prognósticos na imuno-histoquímica¹⁰. Uma vez feito o diagnóstico, deve-se seguir as mesmas orientações para exames de estadiamento utilizadas no câncer de mama feminino¹.

O carcinoma ductal *in situ* é menos comum nos homens que nas mulheres, ocorrendo em aproximadamente 10% dos casos. Os demais casos são atribuídos, em sua maioria, a carcinoma ductal infiltrante (84,8% a 90%)⁸. Outras histologias, como lobular, tubular, lesões medulares e tumores neuroendócrinos, são muito raras nos homens¹².

A maioria dos CMM apresenta grau histológico 2 e receptores hormonais positivos⁸. Os subtipos HER-2 positivo e triplo-negativo são menos prevalentes que nas mulheres, representando cerca de 10% a 15% e 3% a 5% dos casos, respectivamente^{10,11,13}. A expressão do receptor de andrógeno é mais frequente no CMM quando comparado no câncer de mama feminino (97% *versus* 77%)¹⁴, o que pode trazer implicações terapêuticas no futuro.

Análises moleculares utilizando amostras do The Cancer Genome Atlas (TCGA) compararam resultados de expressão gênica, mutações somáticas e número de cópias entre homens e mulheres com câncer de mama¹⁵. O CMM foi caracterizado por uma frequência maior do subtipo intrínseco luminal e pela ausência de mutações no gene TP53. Em uma outra publicação, as mutações mais frequentes no CMM foram PIK3CA (20%) e GATA3 (15%)⁵.

Testes de assinaturas genômicas têm sido amplamente utilizados em mulheres com diagnóstico de câncer de mama inicial (pN0 ou pN1), receptor de hormônio (RH) positivo e HER-2 negativo, com o objetivo de melhor estratificar o risco de recorrência e definir o benefício adicional da quimioterapia além da terapia endócrina^{16,17}. Apesar da vasta literatura na população feminina, as evidências dessas plataformas nos homens são bem escassas.

Um estudo israelense analisando dados clínicos e demográficos de 65 pacientes masculinos referenciados para realização do OncoType DX demonstrou que a proporção de pacientes com escore de recorrência (RS) < 18, entre 18–31 e > 31 foi de 44%, 41,5% e 13,9%, respectivamente¹⁸, e essa distribuição de RS foi semelhante à observada em coorte de mulheres testadas na mesma época nessa mesma população¹⁹.



3. Tratamento

Apesar da baixa representatividade nos estudos clínicos, o tratamento do CMM se baseia nas diretrizes para o tratamento do câncer de mama em mulheres^{1,20} e isso ocorre devido à escassez de evidências científicas de alto nível avaliando estratégias terapêuticas específicas para CMM. Utilizando o banco de dados do ClinicalTrials.gov, Duma N *et al* analisaram a inclusão e a representatividade de pacientes do sexo masculino em estudos terapêuticos em câncer de mama entre 1º de janeiro de 2000 e 30 de abril de 2017²¹. Dos 426 estudos identificados, 277 (65%) excluíram homens dos critérios de inclusão. No geral, 0,42% dos participantes dos estudos eram do sexo masculino, com menor representatividade nos estudos de hormonioterapia e de terapia-alvo (0,1% em ambos os casos)²¹.

Cirurgia

O tratamento primário de escolha na doença inicial do câncer de mama em homens é a mastectomia^{22,23}. Apesar da maioria dos homens ter pouco volume de tecido mamário, alguns apresentam tecido suficiente para permitir cirurgia conservadora e essa pode ser uma alternativa aceitável, desde que seja possível a obtenção de margens adequadas.

Arzanova *et al* descrevem taxas de sobrevida de pacientes com CMM tratados com cirurgia conservadora e radioterapia não inferiores aos tratados com mastectomia²⁴. No entanto, as mamografias de acompanhamento podem ser desafiadoras para homens com quantidade mínima de tecido glandular residual²³. Além disso, como a maioria das lesões são retroareolares, a cirurgia conservadora pode não atender resultados estéticos adequados^{22,23}. As mastectomias contemporâneas com preservação de pele e mamilo, amplamente utilizadas para tratamento do câncer feminino, não foram estudadas na população masculina, gerando preocupação adicional pela habitual localização da doença e maior chance de envolvimento do mamilo.

A cirurgia no câncer de mama metastático em geral é indicada no contexto paliativo, especialmente nos casos de sangramento, ulceração e lesões sintomáticas. Alguns estudos retrospectivos têm sugerido uma melhora na sobrevida após tratamento cirúrgico no CMM EC IV. No entanto, esses dados são bastante controversos diante do número pequeno de pacientes do sexo masculino nesses estudos²⁵. Portanto, recomenda-se que a indicação cirúrgica no CMM nesse cenário seja, também, a mesma preconizada no câncer de mama feminino²⁶.

Assim como nas mulheres, a avaliação linfonodal axilar nos homens é parte essencial da abordagem cirúrgica. Em mulheres com câncer de mama precoce

e linfonodo axilar clinicamente negativo, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) está respaldada por ensaios randomizados multicêntricos, como National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 e o American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011^{27,28}. A BLS também se mostrou como alternativa confiável à dissecação axilar no CMM, estando associada a menor taxa de morbidade, com redução da incidência de linfedema quando realizada por um cirurgião experiente²⁹. Porém, assim como nas mulheres, achados de linfonodos axilares clinicamente positivos no CMM, confirmados com biópsia por aspiração de agulha fina (PAAF), a indicação de dissecação axilar é necessária^{30,31}.

Radioterapia

As recomendações para radioterapia adjuvante no CMM se assemelham às do câncer de mama feminino, estando indicada após cirurgia conservadora para todos os casos, salvo contraindicações clínicas²³. Nas mulheres, para os casos pós-mastectomia, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda o uso de radioterapia para tumores acima de 5cm ($\geq$ pT3) e/ou presença de linfonodo axilar metastático. Nos homens, séries retrospectivas sugerem benefício da radioterapia em redução de recorrência locorregional no contexto pós-mastectomia, mas sem resultados definitivos quanto ao impacto em sobrevida dessa estratégia.

Em uma série de casos com 75 pacientes com CMM para os quais mastectomia radical modificada foi indicada, por exemplo, houve redução significativa na sobrevida livre de recorrência para os 46 pacientes submetidos à radioterapia, mas sem diferença em sobrevida global³². Na ausência de resultados de estudos com alto nível de evidência, recomenda-se extrapolação da literatura feminina também nesse tópico.

Terapia sistêmica

Tamoxifeno

O tamoxifeno é a terapia endócrina de escolha na adjuvância para o CMM, dado o benefício de sobrevida visto em estudos observacionais. Um estudo de coorte prospectivo que analisou 316 homens com câncer de mama RH positivo constatou que a taxa de recidiva ou morte foi pior em pacientes que não receberam tamoxifeno adjuvante (22,6% *versus* 13,9%), com acompanhamento mediano de 39 meses³³. Recomenda-se uso de tamoxifeno por cinco anos inicialmente, com opção de aumentar a duração para dez anos com base em fatores prognósticos estabelecidos³, extrapolando os resultados dos estudos aTTOM e ATLAS^{34,35}.



Os efeitos colaterais incluem problemas gastrointestinais, cardiovasculares, transtornos psiquiátricos, disfunção erétil, ginecomastia, fadiga, distúrbios musculoesqueléticos e eventos tromboembólicos³³. Esses efeitos podem impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes, podendo ainda contribuir com redução da adesão ao tratamento e consequente aumento do risco de recorrência e morte^{3,12}.

No cenário de CMM metastático *de novo* ou nos casos de recorrência sistêmica após o tratamento adjuvante, recomenda-se o tamoxifeno na primeira linha para pacientes com receptor hormonal positivo e HER-2 negativo^{3,10}. No entanto, em pacientes com progressão de doença na vigência do tamoxifeno (ou dentro de um ano após o término da adjuvância), a combinação de inibidor de aromatase com o análogo de GnRH pode ser uma boa opção quando o paciente não apresenta crise visceral. O sequenciamento de terapias endócrinas no CMM avançado ainda é um desafio pela falta de evidências de ensaios clínicos exclusivos para essa população.

Inibidores de aromatase

Os inibidores de aromatase (IA) anastrozol, letrozol e exemestano apresentam melhor desempenho na terapia endócrina adjuvante para mulheres na pós-menopausa quando comparados ao tamoxifeno³⁶. A eficácia, entretanto, é menos evidente na população masculina. Nos homens, 80% do estrogênio é derivado da conversão periférica e 20% é secretado diretamente dos testículos³⁷. O análogo de GnRH pode ajudar a superar a falta de supressão completa de estradiol, que pode ser observada em homens tratados apenas com IA³. Por essa razão, os IA são associados ao análogo de GnRH e o uso deles é a alternativa aceitável, especialmente para homens que apresentem contraindicações ao tamoxifeno ou que tiveram progressão da doença após seu uso.

Degradadores seletivos do receptor de estrogênio (SERDs)

O fulvestranto é o SERD mais conhecido, cuja eficácia foi bem demonstrada no câncer de mama metastático feminino. Apesar de dados científicos limitados, há estudos que sugerem atividade do fulvestranto também no CMM RH positivo. Análise agrupada de dados para 23 homens tratados com fulvestranto mostrou que 26% tiveram resposta parcial e 48%, doença estável. Essas taxas são semelhantes às reportadas para mulheres, podendo, portanto, ser opção aceitável no sequenciamento terapêutico do CMM avançado RH positivo³⁸.

O elacestranto é um SERD oral não esteroidal com eficácia comprovada no câncer de mama metastático RH positivo. No estudo pivotal que levou à aprovação dessa droga pelo FDA, havia seis pacientes homens no braço experimental. No

geral, o estudo demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) em favor do elacestranto quando comparado à endocrinoterapia isolada, especialmente no subgrupo com mutação do gene ESR1³⁹.

Inibidores de CDK4/6, PIK3CA, AKT e mTOR

O palbociclib, o ribociclib e o abemaciclib tiveram eficácia e segurança muito bem demonstradas no tratamento do câncer de mama avançado RH positivo e HER-2 negativo, nos cenários de doença endocrinossensível e resistente⁴⁰⁻⁴² e, por extrapolação, devem ser considerados como opções preferenciais também para os homens. Dados que suportam o uso dessas drogas especificamente no CMM são, entretanto, muito limitados. Um relato de caso demonstrou, por exemplo, resposta parcial com a combinação de letrozol e palbociclib em paciente masculino já exposto a diversas linhas de tratamento prévias⁴³.

Na doença inicial, o estudo de fase III MonarchE evidenciou resultados positivos para o seu desfecho primário (sobrevida livre de doença invasiva) com o uso de abemaciclib por dois anos em pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo de alto risco clínico (quatro ou mais linfonodos axilares positivos ou um a três linfonodos positivos e qualquer doença de grau 3 e tamanho do tumor $\geq 5\text{cm}$ ou Ki-67 $\geq 20\%$). Apesar de apenas 0,6% da população do MonarchE ter sido representada por homens, dado a elevada chance de recorrência de doença nessa população, o uso de inibidor de CDK4/6 combinado à terapia endócrina deve também ser extrapolado para o cenário adjuvante do CMM⁴⁴.

A inibição da via PTEN-PI3K-AKT-mTOR se mostrou como importante arma terapêutica em pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER-2 negativo endocrinoresistente. A associação de alpelisibe (inibidor específico da subunidade alfa de PI3K) ao fulvestranto dobrou a SLP em pacientes com mutação de PIK3CA no estudo fase III Solar-1⁴⁵. Mais recentemente, a associação de capivasertibe (inibidor das três isoformas de AKT) ao fulvestranto demonstrou redução de 50% do risco de progressão pelo câncer de mama em pacientes com alteração da via AKT no estudo fase III Capitello-291⁴⁶, levando à aprovação dessa droga em diversos países, incluindo o Brasil. Estudos mais antigos também evidenciaram benefício em SLP da associação de everolimus (inibidor de mTOR) à terapia endócrina^{47,48}.

Como era de se esperar, a participação da população masculina nesses estudos também foi muito pequena ou inexistente. No Solar-1, apenas um dos 169 pacientes (0,6%) no grupo do alpelisibe era homem. No Capitello-291, apenas três pacientes do braço do capivasertibe eram homens. Já no Bolero-2,



estudo de fase III que levou à aprovação do everolimus combinado a inibidor de aromatase no câncer de mama metastático RH positivo e HER-2 negativo após falha à terapia endócrina, não houve inclusão de pacientes masculinos. Relatos de casos sugerem o benefício de everolimus no CMM RH positivo e HER-2 negativo⁴⁹.

Quimioterapia, imunoterapia, inibidores da PARP, terapia HER-2 direcionada e ADCs

Um estudo retrospectivo utilizando dados do SEER entre 2010 e 2015 incluiu 514 pacientes com CMM estádios I-III submetidos ou não à quimioterapia adjuvante⁵⁰. O objetivo era avaliar o impacto da quimioterapia adjuvante nas sobrevidas global e câncer de mama específica. O estudo demonstrou benefício estatisticamente significativo para sobrevida global, mas não para sobrevida câncer de mama específica, para os pacientes com tumores maiores que 2cm, linfonodo axilar comprometido, RH positivo e HER-2 negativo⁵⁰.

Na doença metastática, o uso de quimioterapia em CMM tem se mostrado eficaz para o controle de sintomas e para o aumento de sobrevida. Uma análise retrospectiva com dados de 50 pacientes com CMM coletados entre 1978 e 2013 mostrou taxas de resposta objetiva da ordem de 56%, SLP de 7,2 meses e SG de 14,2 meses⁵¹.

Dados de segurança e eficácia em CMM para indicação de imunoterapia, inibidores da PARP, terapias anti-HER-2 e anticorpos droga-conjugados (ADCs) são escassos, pois essa população não foi devidamente representada nos diversos estudos clínicos. Considerações sobre alguns desses agentes e seus respectivos estudos foram sumarizadas abaixo:

- O atezolizumabe foi o primeiro inibidor de *checkpoint* imunológico aprovado na Oncologia mamária após os dados iniciais do Impassion130. Nesse estudo de fase III, que evidenciou ganho em SLP em favor da combinação de atezolizumabe e nab-paclitaxel para pacientes com câncer de mama triplo-negativo avançado com PD-L1 positivo, foram randomizados apenas três pacientes do sexo masculino para o braço do anti-PD-L1⁵².
- O pembrolizumabe foi incorporado ao manejo do câncer de mama triplo-negativo nos cenários da doença inicial e metastática, após dados de segurança e eficácia terem sido muito bem demonstrados nos estudos KEYNOTE-522 E KEYNOTE-355^{53,54}. Desses estudos, apenas o 522

faz referência à alocação de paciente masculino no grupo com pembrolizumabe.

- Dois inibidores da PARP se mostraram ativos no câncer de mama metastático com mutação germinativa em BRCA-1 e BRCA-2. Nos estudos que levaram à aprovação dessas drogas nesse cenário, apenas cinco pacientes tratadas com olaparibe no OlympiAD⁵⁵ e quatro pacientes que receberam talazoparibe no EMBRACA eram do sexo masculino⁵⁶. O olaparibe também demonstrou o seu papel no manejo do câncer de mama inicial HER-2 negativo de alto risco, com mutação germinativa BRCA-1 e BRCA-2. Nesse estudo, apenas dois homens foram randomizados para o braço do olaparibe⁵⁷.
- O CLEOPATRA, estudo de fase III que consolidou trastuzumabe e pertuzumabe associados a um taxano na primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo, randomizou dois pacientes homens para o braço do duplo bloqueio anti-HER-2⁵⁸. Existem ainda relatos de casos reportando atividade da combinação de trastuzumabe com quimioterapia ou hormonioterapia no CMM^{59,60}.
- Os estudos Destiny-Breast-02, 03 e 04 são os principais ensaios clínicos que respaldam o uso de trastuzumabe-deruxtecano (TDXd), um ADC de segunda geração, para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo^{61,62} ou com baixa expressão de HER-2 (HER-2 *low*)⁶³. Como esperado, a inclusão de pacientes masculinos nesses estudos foi muito pequena. Por exemplo: no Destiny-Breast-04, no qual foi observado benefício do TDXd em SLP e em SG quando comparado à quimioterapia em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 *low*, houve a inclusão de apenas dois pacientes masculinos⁶³.
- O sacituzumabe-govitecano é um anticorpo droga-conjugado (ADC) anti-TROP-2 cuja eficácia em câncer de mama avançado triplo-negativo e RH positivo foi comprovada nos estudos de fase III ASCENT e TROPICS-2, respectivamente^{64,65}. Em cada um desses estudos, apenas dois pacientes do sexo masculino foram incluídos no braço que recebeu o ADC.

Diante das limitações expostas acima, as recomendações das principais sociedades de especialidades para as indicações de quimioterapia, imunoterapia, inibidores da PARP, terapias direcionadas à via do HER-2 e ADCs se baseiam em dados de segurança e de eficácia publicados em pacientes com câncer de mama do sexo feminino^{3,20,26}.



FICA A DICA!

- Doença rara, com diagnóstico em estágios mais avançados que nas mulheres.
- Menor prevalência dos subtipos triplo-negativos e HER-2 positivo.
- Mastectomia deve ser considerada como padrão, mas a cirurgia conservadora pode ser indicada, dependendo do volume mamário, da possibilidade de margens cirúrgicas satisfatórias e das preferências do paciente.
- Biópsia de linfonodo sentinela é alternativa aceitável à linfadenectomia axilar, utilizando-se de critérios de elegibilidade semelhantes aos aplicados na mulher.
- Diante da baixa representatividade nos estudos clínicos em geral e do precário nível de evidência da literatura dedicada exclusivamente à população masculina, o tratamento sistêmico, na maioria das vezes, deve seguir a lógica do câncer de mama feminino.

Referências

1. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2114-22.
2. American Cancer Society: cancer facts and figures 2024. [Internet]. Acesso em: 7 ago 2024. Disponível em: <www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>.
3. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1849-63.
4. Gao Y, Heller SL, Moy L. Male breast cancer in the age of genetic testing: an opportunity for early detection, tailored therapy, and surveillance. *Radiographics*. 2018;38(5):1289-311.
5. Piscuoglio S, Ng CK, Murray MP et al. The genomic landscape of male breast cancers. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4045-56.
6. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F et al. Pathological characterisation of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer*. 2017;82:219-27.
7. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(2):193-202.
8. Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D et al. Male breast cancer: a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg*. 1978;188(1):60-5.
9. Wang F, Shu X, Meszoely I et al. Overall mortality after diagnosis of breast cancer in men vs women. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1589-96.
10. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1385-6.
11. Mainiero MB, Lourenco AP, Barke LD et al. ACR Appropriateness criteria evaluation of the symptomatic male breast. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(7):678-82.
12. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37-48.
13. Leone JP, Leone J, Zwenger AO et al. Prognostic significance of tumor subtypes in male breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):601-9.

14. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol.* 2018;29(2):405-17.
15. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160-7.
16. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-47.
17. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.
18. Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M et al. The 21-gene recurrence score assay (OncoType DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology.* 2014;87(1):1-6.
19. Liebermann NN, Klang S, Soussan-Gutman L et al. Evaluation of recurrence score, nodal status and traditional clinicopathologic metrics in a large ER positive patient cohort. *Eur J Cancer.* 2011;47(suppl.1):S175.
20. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
21. Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(2):pky018.
22. Borgen PI, Wong CY, Vlamis V et al. Current management of male breast cancer: a review of 104 cases. *Ann Surg.* 1992;215(5):451-7.
23. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002;137(8):678-87.
24. Arzanova E, Mayrovitz HN. Male breast cancer: treatment trends, reported outcomes, and suggested recommendations. *Cureus.* 2021;13(9):e18337.
25. Muzaffar M, Kachare S, Vohra N. Impact of primary tumor surgery in stage IV male breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(3):e143-e149.
26. Natioal Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in Oncology: breast cancer. Version 4.2024. [Internet] Acesso em: 1º ago 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
27. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.
28. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-26.
29. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer.* 2001;91(2):319-23.
30. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol.* 2004;86(2):74-7.
31. 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(4):475-80.
32. Yu E, Suzuki H, Younus J et al. The impact of post-mastectomy radiation therapy on male breast cancer patients: a case series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):696-700.
33. Eggemann H, Brucker C, Schrauder M et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(1):33-7.
34. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen-to offer more? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1776-83.
35. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
36. Eggemann H, Altmann U, Costa SD et al. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(2):337-41.



37. Eggenmann H, Ignatov A, Smith BJ et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):465–70.
38. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(1):269–75.
39. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3246–56.
40. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–36.
41. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738–48.
42. Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–46.
43. Sorscher S. A first case of male breast cancer responding to combined aromatase inhibitor/palbociclib therapy. *Int J Cancer Clin Res.* 2016;3(5):069.
44. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (MonarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987–98.
45. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–40.
46. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058–70.
47. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10):870–84.
48. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2357–62.
49. Ballatore Z, Pistelli M, Battelli N et al. Everolimus and exemestane in long survival hormone receptor positive male breast cancer: case report. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):497.
50. Li WP, Gao HF, Ji F et al. The role of adjuvant chemotherapy in stage I-III male breast cancer: a SEER-based analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920958358.
51. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M et al. Efficacy of chemotherapy in metastatic male breast cancer patients: a retrospective study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):26.
52. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–21.
53. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(3):217–26.
54. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556–67.
55. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–33.
56. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–63.
57. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–405.
58. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–19.
59. Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer. *Breast.* 2007;16(3):323–5.

60. Hayashi H, Kimura M, Yoshimoto N et al. A case of HER2-positive male breast cancer with lung metastases showing a good response to trastuzumab and paclitaxel treatment. *Breast Cancer*. 2009;16(2):136–40.
61. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143–54.
62. Andre F, Hee Park Y, Kim SB et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773–85.
63. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20.
64. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41.
65. Rugo HS, Bardia A, Marme F et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10411):1423–33.