



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**PAULO FRANCISCO MASCARENHAS BENDER**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E SOBREVIVÊNCIA APÓS TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE HOMENS E MULHERES**

RIO DE JANEIRO  
2015

**PAULO FRANCISCO MASCARENHAS BENDER**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E SOBREVIDA APÓS TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE HOMENS E MULHERES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anke Bergmann

RIO DE JANEIRO  
2015

B458 Bender, Paulo Francisco Mascarenhas.  
Complicações neurológicas e sobrevida após tratamento do câncer de mama. Estudo comparativo entre homens e mulheres / Paulo Francisco Mascarenhas Bender, 2015.  
100 f. ; 30 cm

Orientador: Luiz Claudio Santos Thuler.

Coorientadora: Anke Bergmann.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

1. Mamas - Câncer. 2. Neoplasias de mama. 3. Câncer - Complicações e sequelas. 4. Prognóstico. 5. Sobrevida. I. Thuler, Luiz Claudio Santos. II. Bergmann, Anke. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD - 616.99449

**PAULO FRANCISCO MASCARENHAS BENDER**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E SOBREVIDA APÓS TRATAMENTO DO  
CÂNCER DE MAMA. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE HOMENS E MULHERES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Luiz Cláudio dos Santos Thuler  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anke Bergmann  
Instituto Nacional de Câncer - INCA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Eduardo Camargo Millen  
Instituto Nacional de Câncer - INCA

## DEDICATÓRIA

À memória de Maurílio Arthur Martins.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos amigos e colegas que me ajudaram a escrever esta dissertação, gostaria de destacar:

Dra. Neyle Maia e Dr. Pedro Aurélio O. do Carmo, lhes agradeço a oportunidade do estágio de um ano na clínica de dor do HC I/INCA, nos idos de 2002, onde o contato com pacientes portadores de dor crônica pós cirúrgica despertou o interesse por este conhecimento tão desafiador.

A minha enorme gratidão aos Drs. Luiz Cláudio Thuler e Anke Bergmann pela amizade, estímulo e paciência constantes, sempre prontos a compartilhar o saber.

Dra. Regina Alvarenga e ao colega Alonço Viana Jr., fundamentais para a continuidade do mestrado, meu agradecimento profundo e reconhecimento.

No ambiente de trabalho, gostaria de manifestar o meu agradecimento a toda a equipe do Serviço de Anestesiologia, pela permanente compreensão e apoio quando as demandas do mestrado nos exigiam a ausência por algumas horas; enfermeira Wilza Barbosa Felipe, a equipe que conduz o RHC, especialmente o Alexandre, os funcionários do Arquivo Médico, em especial o Yuri, a Mônica, o Alcemir, o João e ao Paulo; a Íris de Souza Carvalho, o Pedro Martins e demais funcionários da Biblioteca.

À Suzana Sales de Aguiar e à Dra. Célia Regina Costa, minha gratidão inestimável pela ajuda a tempo e à hora, que não se traduz em algumas palavras deste texto.

À Erika Senna da Silva, pela prestimosa colaboração nos ordenamentos e finalizações deste trabalho, obrigado.

E a minha querida amiga Maria Denise Teixeira da Silva, infalível no estímulo e carinho que sempre proporcionou persistência e fé no ser humano.

A todos o meu muito obrigado.

“Tudo isto é nada,  
Mas numa estrada  
Como é a vida  
Há muita coisa  
Incompreendida...”

(Fernando Pessoa)

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama masculina (CMM) é uma doença rara e frequentemente comparada ao câncer de mama feminino (CMF). O tratamento cirúrgico e as terapias adjuvantes podem acarretar complicações neurológicas, bem como influenciar na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Analisar e comparar a incidência de complicações neurológicas e a sobrevida em homens e mulheres submetidos ao tratamento de câncer de mama. **Metodologia:** Estudo do tipo coorte em pacientes com CM, diagnosticados entre 1999 e 2013, cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Instituto Nacional de Câncer. Os casos de CMM (98) foram pareados por idade, ano de diagnóstico e estágio clínico com os casos de CMF (294), um homem para cada três mulheres (1:3). As informações foram obtidas dos dados disponíveis no RHC, nos prontuários físico e eletrônico dos pacientes; e empregado um instrumento de coleta das informações especialmente concebido para este estudo. A análise descritiva foi realizada utilizando a média e o desvio padrão da idade (variável contínua), a determinação de distribuição da frequência para as variáveis categóricas e o teste qui-quadrado para comparar os gêneros. Por meio de odds ratio (OR) bruta, assumindo-se intervalo de 95% de confiança (IC95%), avaliou-se a associação entre os grupos e as complicações neurológicas. O teste de Kaplan-Meier visou identificar as possíveis diferenças de sobrevida entre os gêneros. E a análise de regressão de Cox bruta estimou a associação entre estes e a sobrevida pelo hazard ratio (HR) (IC95%). Foram considerados estatisticamente significantes valores de  $p < 0,05$ . **Resultados:** A incidência de dor no membro superior (21,1% vs. 31,6%), assim como as alterações sensitivas agudas (40,8% vs. 50,2%) e crônicas (35,2% vs. 36,7%) do nervo intercostobraquial e as alterações motoras agudas (46,5% vs. 43,7%) e crônicas (8,5% vs. 9,3%), do nervo torácico longo não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os homens e mulheres, respectivamente. A sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos foi de 80,0% e 71,4% e em 10 anos 51,4% e 63,5% ( $p = 0,26$ ); e a sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 65,0% e 56,5% e em 10 anos 47,5% e 41,4% ( $p = 0,22$ ), em homens e mulheres, respectivamente, foram similares para ambos os gêneros. **Conclusão:** A incidência das complicações neurológicas e também da SLD e da SG revelaram não haver

diferença entre os gêneros, e dá a evidência de que gênero não é um fator preditor de complicações e de sobrevida no CM.

**Palavras-chave:** Neoplasias de mama. Masculino. Complicações. Sobrevida. Prognóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Male breast cancer (MBC) is a rare disease frequently compared to female breast cancer (FBC). Surgical treatment and adjuvant therapies can cause neurological complications as well as have an influence both in survival rates and in the patients' quality of life. **Objective:** To analyze and compare the incidence of neurological complications and survival rates in men and women submitted to breast cancer treatment. **Methodology:** Cohort study in patients with BC, diagnosed between 1999 and 2013, registered in the Hospital Cancer Registry (HCR) of the Brazilian National Institute of Cancer. Cases of MBC (98) were paired with cases of FBC (294) by age, year of diagnosis, and clinical situation, one man for every three women (1:3). The information was obtained from data available at the RHC, and from the electronic and physical medical charts of the patients. An information-gathering tool conceived specially for this study was used. The descriptive analysis was done using average and standard deviation of age (continuous variable), the determination of frequency distribution for the categorical variables, and the chi-square test to compare the genders. The evaluation of the association between groups and neurological complications was done through crude odds ratio (OR), assuming an interval of confidence of 95% (CI 95%). The Kaplan-Meier estimator aimed to identify the possible differences in survival rate between genders. Finally, crude Cox regression analysis estimated the association between the sexes and survival rate through the hazard ratio (HR) (CI 95%). Results of  $p < 0.05$  were considered statistically significant. **Results:** The incidence of pain in the upper limb (21,1% vs. 31,6%), as well as acute (40,8% vs. 50,2%) and chronic (35,2% vs. 36,7%) sensitive alterations of the Intercostobrachial nerve, and the acute (46,5% vs. 43,7%) and chronic (8,5% vs. 9,3%) motor alterations of the Long Thoracic nerve did not present a significant statistical difference between men and women, respectively. The Disease Free Survival (DFS) rate in five years was 80,0% and 71,4%, and in ten years 51,4% and 63,5% ( $p = 0,26$ ); the Overall Survival (OS) rate in five years was 65,0% e 56,5%, and in ten years 47,5% and 41,4% ( $p = 0,22$ ), in men and women, respectively, thus similar for both sexes. **Conclusion:** The incidence of neurological complications and the DFS and OS rates reveal no difference between men and women, and gives evidence that gender is not a predicting factor of complications and survival rate in BC.

**Keywords:** Breast neoplasia. Male. Complications. Survival analyses. Prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Composição da população conforme o gênero e tipo de tratamento .....	38
Figura 2	Curva de Sobrevida livre de doença ( $p = 0,24$ ) .....	49
Figura 3	Curva de sobrevida global ( $p = 0,22$ ) .....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo gênero (todos os pacientes) .....	40
Tabela 2	Distribuição das características tumorais, segundo gênero (todos os pacientes) .....	42
Tabela 3	Tratamento oncológico, segundo gênero (todos os pacientes) .....	43
Tabela 4	Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo gênero (pacientes submetidos à cirurgia) .....	44
Tabela 5	Distribuição das características tumorais, segundo gênero (pacientes submetidos à cirurgia) .....	45
Tabela 6	Complicações neurológicas (pacientes submetidos à cirurgia) .....	47
Tabela 7	Sobrevida livre de doença (SLD) .....	48
Tabela 8	Sobrevida global (SG) .....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA 1	Breast Cancer 1
BRCA 2	Breast Cancer 2
CM	Cancer de Mama
CMF	Cancer de Mama Feminina
CMM	Cancer de Mama Masculina
EA	Escapula Alada
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2
HR	Hazard Ratio
HT	Hormônio terapia adjuvante
IA	Inibidores da aromatase
LA	Linfadenectomia Axilar
IASP	International Association For The Study of Pain
MR	Mastectomia Radical
MRM	Mastectomia Radical Modificada
MS	Membro Superior
NI	Neuralgia Intercostobraquial
NICB	Nervo Intercostobraquial
PO	Pós Operatório
POI	Pós Operatório Imediato
QT	Quimioterapia adjuvante
RE	Expressão de Receptor de Estrogênio
RH	Receptor Hormonal
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RP	Expressão de Receptor de Progesterona
RT	Radioterapia adjuvante
SBR	Scarff Bloom Richardson
SDPM	Síndrome de Dor Pós-Mastectomia
SED	Sobrevida Específica de Doença
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
2	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA .....	15
2.2	CÂNCER DE MAMA EM HOMENS .....	16
2.3	TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA .....	18
2.4	COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA .....	20
2.4.1	<b>Complicações neurológicas após o tratamento do câncer de mama</b> .....	20
2.4.1.1	Dor após o tratamento cirúrgico do câncer de mama .....	21
2.4.1.2	Parestesia em membro superior após o tratamento cirúrgico do câncer de mama .....	25
2.4.1.3	Escapula alada (EA) após o tratamento cirúrgico do câncer de mama .....	25
2.5	PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA EM HOMENS .....	26
3	<b>OBJETIVO</b> .....	32
3.1	OBJETIVO GERAL .....	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
4	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	33
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	33
4.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	33
4.3	COLETA DOS DADOS .....	33
4.4	DEFINIÇÃO DOS DESFECHOS .....	34
4.5	VARIÁVEIS INDEPENDENTES E DESCRITIVAS .....	35
4.6	TAMANHO DA AMOSTRA .....	38
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	38
5	<b>RESULTADOS</b> .....	40
5.1	COMPARAÇÃO ENTRE HOMENS E MULHERES .....	40
5.2	COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS-OPERATÓRIAS .....	44
5.3	SOBREVIDA .....	48
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	53
6.1	COMPARAÇÃO ENTRE HOMENS E MULHERES .....	53
6.2	COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS OPERATÓRIAS .....	61

6.3	<b>SOBREVIDA</b> .....	64
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	68
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	69
	<b>APÊNDICE A - Revisão sistemática publicada</b> .....	80
	<b>APÊNDICE B - Instrumento de Coleta</b> .....	94
	<b>ANEXO A - Justificativa da ausência do TCLE</b> .....	99

## 1 INTRODUÇÃO

Devido a sua raridade, o câncer de mama masculino (CMM) é com bastante frequência comparado com o câncer de mama feminino (CMF). Similarmente a outras doenças órfãs, o estudo do CMM é mal delimitado, dispõe de escassos recursos para pesquisa e é pouco divulgado à população em geral (GIORDANO, 2005), tendo como resultados o retardo no diagnóstico, o estadiamento avançado e prognóstico adverso (GIORDANO et al., 2004).

As complicações neurológicas decorrentes do tratamento cirúrgico do câncer de mama representam um importante problema de saúde, devido a alta incidência e repercussões funcionais, psicológicas e sociais. O conhecimento sobre a incidência e fatores de risco das complicações nos pacientes tratados para câncer de mama (CM), bem como a comparação das consequências entre homens e mulheres, poderá auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção dessas complicações (JUNG et al., 2003).

A inexistência de informação relativa às complicações neurológicas decorrentes da abordagem cirúrgica do CM em homens, e a extrapolação de condutas oriundas das observadas no tratamento das mulheres com esse câncer, bem como a falta de consenso nos estudos comparando a sobrevida entre homens e mulheres apontou para a necessidade de desenvolver um estudo de prognóstico abrangente (BENDER et al., 2014).

Partindo das evidências empíricas do elevado percentual de complicações após o tratamento do CMF, seu impacto e desdobramentos na qualidade de vida das pacientes, e diante da falta de consenso em tópicos relevantes e do desconhecimento de publicações que informem dessas complicações no homem com CM, nos propomos a investigar os tópicos supracitados por meio de um estudo tipo coorte retrospectiva pareada, utilizando como fonte primária pacientes homens e mulheres tratados no Instituto Nacional de Câncer/ Hospital de Câncer III (INCA/HCI) entre os anos 1999 e 2013.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o Câncer de Mama é o segundo câncer mais frequente no mundo, com incidência de 1.670.000 casos em 2012, correspondendo a 25% de todos os cânceres. Sendo o câncer mais comum entre mulheres suas taxas de incidência variam aproximadamente quatro vezes entre as regiões do mundo, com taxas de 27 por 100.000 na África central e leste asiático a 96 por 100.000 na Europa ocidental (IARC, Globocan, 2012). No Brasil, as taxas variam bem mais, de 10,18 por 100.000 na Região Norte a 96,47 na Região Sudeste e a estimativa de casos novos é de 57.120 em 2014 (INCA ESTIMATIVA, 2014; INCA MAMA, 2014).

O câncer de mama ocupa a quinta causa de morte entre todos os cânceres no mundo, ocasionando 522.000 mortes, sendo a maior causa de morte por câncer nas regiões menos desenvolvidas (324.000, mortes 14,3% do total), e é a segunda causa de morte por câncer nas regiões mais desenvolvidas (198.000 mortes, 15,4%), após o câncer pulmonar. A variação das taxas de mortalidade entre as regiões do mundo é menor do que as da incidência, isto em decorrência da melhor sobrevida nas regiões mais desenvolvidas. A taxas variam de 6 por 100.000 no leste asiático a 20 por 100.000 na África ocidental (IARC, 2012). No Brasil o número de mortes em 2011 foi de 13.345, sendo 13.225 mulheres e 120 homens (INCA MAMA, 2014; DATASUS, 2014).

A incidência do CMM varia bastante entre diferentes etnias e continentes e as publicações especializadas revelam incidência estável ou crescente ao longo das últimas décadas (CONTRACTOR et al., 2008; FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; OTTINI et al., 2010). Em países ocidentais, particularmente EUA e Europa, o CMM tem prevalência anual de 1/100.000, e representa menos de 1% de todos os cânceres em homens (FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006). Nos Estados Unidos, foi estimado para 2013, cerca de 2.240 homens com diagnóstico de CM e 410 mortes por esta doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013-14). Em uma metanálise recente sobre CMM, na África, a razão do CM entre homens e mulheres foi de 0,042, significativamente maior do que 0,01 observada em outras populações mundiais

(NDOM et al., 2012).

Entre 1973 e 1998 um importante estudo de base populacional realizado nos EUA, conduzido por Giordano e colaboradores (2004) revelou que a incidência do CMM aumentou em 26%, enquanto que o CMF elevou-se em 52%. Contudo, as tendências da incidência ainda mostram-se controversas. A Sociedade Americana de Câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY), em outra publicação de base populacional, referiu que embora as taxas de incidência e mortalidade do CMF estejam declinando, o número de casos de câncer de mama em homens tem permanecido estável nos últimos 30 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2012).

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade/Ministério da Saúde (SIM/MS), na década passada (2001 - 2010) a mortalidade de CMM foi 0,97%. Entretanto, este percentual variou amplamente entre 0,85 (2001 - 2003) e 1,12 (2008 - 2010), representando um aumento relativo de 31%. Dados do Registro de Câncer de São Paulo concernentes a diferentes períodos de tempo mostraram que as taxas de incidência de CMM ajustadas, por 100.000 homens, aumentaram três vezes nas duas últimas décadas: de 0,5 (1988) a 1,4 (1997-2008) (THULER; BERGMANN, 2014).

Esses números têm importantes implicações para os homens, uma vez que 15% a 20% dos homens com câncer de mama possuem parentes consanguíneos com história da doença. O aumento da incidência do CMM tem feito crescer o interesse pela doença no gênero (GIORDANO; BUZDAR; HORTOBAGYI, 2002; GIORDANO et al., 2004; THOMAS, 2010; WEISS; MOYSICH; SWEDE, 2005).

## 2.2 CÂNCER DE MAMA EM HOMENS

Mesmo similares, sabe-se que há várias diferenças relativas ao gênero no CM quanto a aspetos epidemiológicos, biologia tumoral, comportamento clínico, tipos histológicos, tratamento, prognóstico e sobrevida. As diferenças são mais evidentes quanto à idade no diagnóstico (homens têm idade mais avançada), nos subtipos histológicos (o sub tipo lobular é raramente encontrado), e na expressão de receptores hormonais (os tumores no homem têm mais positividade para receptores de estrogênio e progesterona). Na mulher, a presença do Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 (HER2) está associada ao prognóstico desfavorável, mas

não necessariamente no homem. Com relação às similaridades do CM entre os gêneros, as mutações no gen supressor de tumores BRCA-2 (breast câncer 2) predis põem ao alto risco para ambos os sexos, assim como os fatores de prognóstico e a sobrevida são semelhantes quando pareados por idade e/ou por estágio (CONTRACTOR et al., 2008; FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; OTTINI et al., 2010).

De modo geral, o CMM é descrito como tendo comportamento similar ao CM na mulher pós-menopausa (ANDERSON et al., 2010; FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006). No entanto, ainda que a etiologia multifatorial do CM seja parcialmente compreendida na mulher, no homem é menos caracterizada, embora se saiba que fatores hormonais, genéticos, estilo de vida e ambientais estejam envolvidos na patogenia em ambos os gêneros. Há também a similaridade da história natural, sugerindo que ambos possam dividir uma origem comum (BORGEM et al., 1992; KAMILA et al., 2007; OTTINI et al., 2010). Quanto à idade de apresentação, o pico da incidência no CMM é unimodal, ocorre aos 71 anos; já o CMF é bimodal, com picos aos 52 e 71 anos (ANDERSON et al., 2010). Uma revisão de 229 pacientes tratados entre 1955-1996, em Toronto, apresenta 63 anos como a mediana das idades no diagnóstico (GOSS et al., 1999). Giordano (2005) em revisão não sistemática cita que o CMM tem sido descrito em pacientes com idades que variam de 5 a 93 anos.

O CMM é comumente associado a um pior prognóstico devido ao usual atraso na detecção da doença, com os consequentes estádios mais avançados, uma possível biologia tumoral mais agressiva e a menor expectativa de vida pela idade elevada quando do diagnóstico. Além desses fatores, o impacto das comorbidades existentes e de outras neoplasias, acarretam não só desfechos menos favoráveis, como também induzem a vieses nos estudos comparativos com o CMF (CONTRACTOR et al., 2008; CUTULI et al., 2010; FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; GNERLICH et al., 2011; OTTINI et al., 2010). Neste contexto, algumas variáveis comuns são enfatizadas quanto à sua importância no prognóstico do CMM: o tamanho do tumor e o status nodal axilar, pois demonstraram ser, como no CMF, os mais relevantes fatores preditivos independentes da sobrevida global (GIORDANO et al., 2004).

A taxa de sobrevida global (SG) em 5 e 10 anos dos pacientes com CMM foi de 63% e 41% respectivamente. Contudo, os estudos com pareamento por idade e

estádio não evidenciam diferença entre os sexos (GIORDANO et al., 2004; WILLISHER et al., 1997). Já estudos chineses pareados referem pior SG no CMM quando comparado ao CMF e atribuem as diferenças, possivelmente, ao tratamento ou a biologia do tumor (BAOJIANG et al., 2012; CHEN et al., 2013). Gnerlich e colaboradores (2011) relatam pior sobrevida específica de doença (SED) no Estádio I e uma pior SG em todos os estádios do CMM, exceto no Estádio IV. Contrariamente, El-Tamer e colaboradores (2004) descrevem melhor sobrevida em 5 e 10 anos em homens quando comparados às mulheres, nestas a SED foi de 81% e 70% enquanto que nos homens foi de 90% e 90%, respectivamente. Portanto, nos estudos publicados nas duas últimas décadas, não há consenso na comparação entre gênero de paciente e prognóstico do CM.

### 2.3 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Na sua maioria, o CMM apresenta-se com estágio clínico avançado, com mais de 40% dos pacientes nos estádios III ou IV, isto, provavelmente devido à pouca atenção à doença. O diagnóstico clínico é associado à mamografia/ultrassom e punção aspirativa ou core biópsia. O tratamento é similar para ambos os sexos, de acordo com o tipo histológico, resultado da imunohistoquímica e estágio da doença, no momento do diagnóstico (KAMILA et al., 2007).

Segundo as características clínicas e tumorais, cirurgia, terapia neoadjuvante e adjuvante, quimioterapia, radioterapia, terapias endócrinas ou inibidores da aromatase, terapia com trastuzumab e orquidectomia são utilizadas para pacientes com doença local, localmente avançada e ou à distância (KAMILA et al., 2007; TABER et al., 2010).

A cirurgia é ainda o tratamento primário para o CM em ambos os gêneros. O procedimento cirúrgico mais comum para os homens é a mastectomia radical modificada com dissecação axilar (linfadenectomia axilar - LA). Contudo, cirurgias conservadoras com ou sem radioterapia complementar ou procedimentos cirúrgicos mais radicais também são descritos (GIORDANO, 2005; TABER et al., 2010).

Na mastectomia radical modificada são removidos pele e o tecido mamário e os linfonodos axilares. Embora a remoção do músculo peitoral menor estivesse incluída na técnica original, atualmente é retirado em raros casos. Nisto consiste a

diferença da mastectomia radical (Halsted), quando são extirpados os músculos peitorais maior e menor, técnica adotada quando há invasão das estruturas musculares (JUNG et al., 2003). Não há diferença na sobrevida dos pacientes com CMM tratados com procedimentos radicais ou menos radicais como mastectomia radical modificada ou simples (AGRAWAL et al., 2007).

Nas cirurgias conservadoras (tumorectomias, segmentectomias) ocorre a remoção do tumor primário com a margem do tecido normal, acompanhada ou não da linfadenectomia axilar realizada através de uma incisão separada na axila. A tumorectomia com biópsia do linfonodo sentinela (i.e. o primeiro linfonodo axilar a receber a drenagem da mama), é uma técnica menos invasiva, procedendo-se a linfadenectomia nos casos de linfonodo sentinela positivo para malignidade. No CMM a cirurgia conservadora é pouco indicada devido a relação entre o tamanho da mama e tamanho do tumor (FLYNN et al., 2008; GENTILINI et al., 2007; JUNG et al., 2003).

A radioterapia adjuvante pós mastectomia está prevista nos casos de envolvimento cutâneo e dos músculos peitorais, invasão linfática peritumoral, multifocalidade, margens cirúrgicas exíguas, envolvimento nodal, tumores de alto grau. Nas abordagens conservadoras, a radioterapia pós operatória é administrada em todos os pacientes. Tem como objetivo complementar o tratamento da mama e do leito tumoral (OTTINI et al., 2010).

As reconstruções mamárias em homens são reservadas para os casos de grandes excisões que deformam a parede torácica, decorrentes da apresentação avançada das lesões (AGRAWAL et al., 2007).

Quanto à terapia sistêmica, o uso do tamoxifeno é aceito como padrão no tratamento do CMM, hormônio receptor positivo (FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; OTTINI et al., 2010). Os pacientes cujos tumores são receptores hormonais negativos, com linfonodos axilares comprometidos, ou com estadiamento II ou maior, parecem ser beneficiados pelo uso da quimioterapia (FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006). Ela também é utilizada no tratamento neo adjuvante, em pacientes com doença localmente avançada, bem como no carcinoma inflamatório, com vistas à cito redução e viabilizar o procedimento cirúrgico. A terapia endócrina em tumores receptores positivos e a quimioterapia em doença com receptores de estrogênio negativo e/ou doença nodal positiva têm mostrado benefício no controle local e na sobrevida

quando comparada à ausência de terapia adjuvante (AGRAWAL et al., 2007; JUNG et al., 2003).

## 2.4 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Após o tratamento do câncer de mama várias complicações são relatadas na literatura científica, entre elas as cicatriciais (seroma, deiscência, necrose, infecção e hematoma), neurológicas (dor, parestesias, escápula alada), linfedema, fadiga, alterações da mobilidade do braço e do ombro ipsilaterais (BERGMANN et al., 2012; BEVILACQUA et al., 2012; FABRO et al., 2012).

Fabro e colaboradores (2012) em um estudo prospectivo que incluiu 174 mulheres submetidas a algum tipo de tratamento cirúrgico para câncer de mama observaram alterações cicatriciais agudas tais como necrose (19,7%), hematoma (7,4%), infecção (11,8%), seroma (38,5%) e deiscência (30%). A sensação subjetiva de edema de membro superior ocorreu em 38,4% e 29,5% na primeira avaliação pós-cirúrgica e após 6 meses, respectivamente. À avaliação objetiva do edema de membro superior homolateral, linfedema (maior que 200 ml em relação ao membro superior contralateral) foi observado em 4,7% após 6 meses da cirurgia, assim como a frequência de alterações tardias da cicatrização como aderência, fibrose e retração que atingiram 60,9% e 59,3% das pacientes, respectivamente.

### 2.4.1 Complicações neurológicas após o tratamento do câncer de mama

A inervação das estruturas da mama, somáticas e autonômicas, da pele e tecido subcutâneo, basicamente provém dos ramos ventrais do terceiro ao sexto nervos intercostais. O nervo intercostobraquial (NICB), ramo cutâneo lateral sensorial de T1 - T2 divide-se em três ramos: um ramo superior para o nervo cutâneo medial do braço e dois ramos inferiores (lateral e anterior), que inervam a axila, a pele do braço, o tórax anterior e a parte superior das costas. Sua lesão, além de produzir dor em uma minoria dos pacientes, fica caracterizada pela dormência na porção superior interna do braço. T3 inerva a pele da axila bem como o torso anterior e posterior; T4 inerva o mamilo, enquanto T5 e T6 são restritos ao torso

(JUNG et al., 2003; STEVENS; DIBBLE; MIASKOWSKI, 1995). Loukas e Louis (2007) realizaram um estudo anatômico do percurso do NICB detectando as diferentes contribuições que esta estrutura recebe dos nervos intercostais (T1, T2, T3 e T4). Os autores identificaram oito tipos de variações desses nervos na formação do NICB. Essas, talvez expliquem as múltiplas queixas dolorosas referidas pelos pacientes (LOUKAS; LOUIS, 2007).

A dissecação axilar tem o risco de lesar o nervo intercostobraquial e outros nervos como o cutâneo medial do braço, que contém fibras de C8-T1 e provém do cordão medial do plexo braquial. A perda sensorial da porção medial inferior do braço tipifica tal lesão. Dor acompanhada de alteração sensorial em uma destas áreas provê o diagnóstico de injúrias nestes nervos específicos (JUNG et al., 2003).

Os nervos motores mais vulneráveis na área incluem os nervos peitoral medial e lateral, lesados quando da ressecção dos músculos peitorais menor e maior. O nervo torácico longo (nervo de Bell), cuja lesão manifesta-se na escápula alada (EA), inerva o músculo serrátil anterior. A lesão do nervo toracodorsal manifesta-se na atrofia do músculo grande dorsal. Sua preservação é muito importante para a reconstrução da mama e o bom desempenho na abdução do braço (JUNG et al., 2003; STEVENS; DIBBLE; MIASKOWSKI, 1995).

#### 2.4.1.1 Dor após o tratamento cirúrgico do câncer de mama

Dor por lesão nervosa decorre do dano de axônios nociceptivos. Danos em nervos motores têm menos chance de causar dor crônica. Entretanto, mesmo os nervos motores possuem inervação sensorial e vascular (JUNG et al., 2003).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) convencionou definir dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável com dano tecidual real ou potencial, ou descrito em termos como tal” (MERSKEY et al., 1979). A dor apresenta, portanto, dimensão sensitivo-discriminativa (identifica no tempo/espaço), afetiva-motivacional (atribui conotação aversiva desagradável) e cognitivo-avaliativa (quantifica e atribui valor simbólico individual), que interagem entre si na percepção e nas reações frente à sua ocorrência. Enquanto a dor por nocicepção, especialmente a aguda, é essencial para a preservação do indivíduo (“dor fisiológica”), porque é um sintoma que alerta para a ocorrência de lesões no

organismo, a dor crônica não possui esse valor biológico e é uma importante causa de incapacidade (“dor patológica”) (TEIXEIRA, 2003).

A dor crônica, o terceiro maior problema de saúde pública global, permanece um tópico negligenciado em medicina. Queixas de dor e câncer são crescentes quanto mais pessoas sobrevivem ao câncer e as doenças crônicas. Nos Estados Unidos, dor é a mais frequente causa de incapacidade e a segunda causa de visita aos médicos, e é associada com depressão, ansiedade e distúrbios do sono (GREEN et al., 2011). Definir quando a dor torna-se crônica é sempre difícil. A mesma convenção da IASP estabeleceu que pode ser considerada dor crônica quando persiste além do tempo normal de cicatrização, usualmente seis ou três meses (IASP, 1994; MACRAE, 2001). Outros ainda postulam como dor após cirurgia e que possua, pelo menos, 2 meses de duração, devendo ser excluídas da definição doenças que cursam com dor crônica estabelecida e preexistente no momento da cirurgia (MACRAE, 2001; MANZONI, 2011).

A dor pós-mastectomia é uma síndrome dolorosa (SDPM) tipo desafferentação (lesão na estrutura nervosa), usualmente localizada na axila, região medial superior do braço, e/ou parede anterior do tórax no lado afetado. Caracteriza-se por sensação dolorosa tipo choque sobrepondo-se a uma dor contínua e em queimação, usualmente com disestesia. Em geral piora com o movimento (IASP, 1994; STEVENS; DIBBLE; MIASKOWSKI, 1995).

A dor neuropática é descrita como a dor causada ou iniciada por lesão primária ou disfunção no sistema nervoso e tem merecido grande atenção clínica e em pesquisa, não só porque pode persistir indefinidamente, mas por ser bastante comum (IASP, 1994).

Hoje, tem-se o conhecimento que amputações ou ressecções experimentam sensações dolorosas, fantasmas ou não, após a retirada de um membro. Sensações fantasmas não dolorosas raramente se tornam um problema clínico. No entanto, o sítio operado pode se transformar num local de dor grave e de muito difícil manejo. Um regime de tratamento claro e racional é complicado de ser estabelecido tanto quanto a fisiopatologia do fenômeno doloroso não é de todo entendida. Após inúmeros estudos em modelos animais mimetizando condições neuropáticas, juntamente com pesquisas em várias outras condições dolorosas, torna-se mais fácil aceitar que à injúria nervosa segue-se uma série de alterações na periferia e no sistema nervoso central e que estas transformações podem ter um efeito tanto de

induzir quanto de manter a dor crônica (NIKOLAJSEN; JENSEN, 2001).

Mulheres submetidas à cirurgia de mama experimentam dores na parede torácica, mama, ou cicatriz cirúrgica (variando de 11 a 57%), dor da mama fantasma (13 a 24%), e dor no braço e ombro (12 a 51%). A incidência em um ou mais destes lugares é perto de 50% após 1 ano da cirurgia na mama (PERKINS; KEHLET, 2000). Kudel e colaboradores (2007) distinguiram em três categorias as dores pós-mastectomia: dor da mama fantasma, dor na escara e outras dores relacionadas à mastectomia.

Jung e colaboradores (2003) distinguiram e classificaram em quatro, os diferentes tipos de síndromes dolorosas neuropáticas crônicas após cirurgia por CM:

- Dor da mama fantasma - experiência da mama removida que é ainda presente e dolorosa. É importante distinguir sensações fantasmas não dolorosas das dolorosas;

- Neuralgia Intercostobraquial (NI) - originalmente denominada síndrome de dor pós mastectomia (SDPM) - Dor acompanhada de alterações sensoriais, na área do nervo intercostobraquial (NICB), consequente a cirurgia para CM com ou sem dissecação axilar. A dor é tipicamente localizada na axila, braço medial superior, e/ou parede anterior do tórax ipsilateral (STEVENS; DIBBLE; MIASKOWSKI, 1995). A causa principal tem sido atribuída à lesão do NICB, que ocorre quando da dissecação dos linfonodos axilares, apesar das cirurgias conservadoras serem um procedimento corrente, se reconhece que a dor crônica também ocorre após lumpectomias.

- Dor por neuroma - dor na região da cicatriz cirúrgica da mama, tórax ou braço que é provocada ou exacerbada pela percussão local (sinal de Tinel). Neuroma que é um enovelado de axônios na cicatriz tecidual, palpável (macroneuroma) ou não (microneuroma), pode ocorrer em qualquer nervo periférico seccionado ou lesado.

- Dores por injúria em outros nervos - outras razões para dores neuropáticas seguidas a cirurgias na mama são lesões nos nervos intercostais, peitorais lateral e medial, torácico longo, ou toracodorsal, estruturas que são usualmente poupadas, mas que podem ser lesadas durante trações ou afastamentos das partes anatômicas durante o procedimento cirúrgico.

Com relação à prevalência desses fenômenos existem muitos estudos que não especificam o tipo de dor crônica resultante da cirurgia por CM. Estimativas de prevalência da sensação de mama fantasma têm sido em torno de 60 a 80%.

Relatos de prevalência da dor da mama fantasma variam de 13 a 44%. Quanto a NI sua prevalência também é bastante variável. Stevens, Dibble e Miaskowski (1995) relata que foi de 20%, enquanto Kwekkeboom (1996) refere 55%. Estimativas do desenvolvimento de dor por neuroma, da mesma forma, variaram amplamente de 23 a 49%. Muito provavelmente, a variabilidade das estimativas da incidência/prevalência de dor crônica das citadas síndromes se deve a múltiplos fatores, incluindo tipo e duração da cirurgia, método de pesquisa (retrospectivo ou prospectivo), nomenclatura e critérios de diagnóstico, métodos de mensuração da dor, e características clínicas e demográficas das amostras estudadas (idade, uso de quimioterapia e/ou radioterapia, recorrência da doença entre outros) (JUNG et al., 2003; MACRAE, 2001).

Estudos retrospectivos apontam dor pré-operatória como um fator de risco para dor crônica pós-operatória (por exemplo, tumor mamário ulcerado prévio). Em contraste, outros não encontraram significância para tal fator. A depressão e a ansiedade foram queixas comuns em pacientes com dor crônica, entretanto sem significância estatística comparada às que não desenvolveram o sintoma (PERKINS; KEHLET, 2000; TASMUTH et al., 1995).

O tipo de procedimento cirúrgico é passível de ser causa da dor. Cirurgias conservadoras, mastectomias combinadas com implante de próteses, dissecação axilar e secção do NICB são apontadas em diversos estudos como tendo maior potencial de serem possíveis responsáveis pelas queixas entre as pacientes consultadas, entretanto há controvérsias (PERKINS; KEHLET, 2000; TASMUTH et al., 1995; WALLACE et al., 1996).

A intensidade da dor aguda e o número de solicitações por analgésicos no pós-operatório (PO) imediato foram os mais evidentes preditores da possibilidade do desenvolvimento de dor crônica em cirurgia por CM em uma análise multivariada. Associam-se também os riscos da radioterapia e quimioterapia adjuvantes PO (PERKINS; KEHLET, 2000; TASMUTH et al., 1995).

Resumidamente são fatores de risco relevantes para o desenvolvimento da dor crônica pós-cirúrgica no CM: depressão e ansiedade pré-operatórias, presença de dor prévia à cirurgia, tipo de cirurgia, lesão do NICB, intensidade da dor aguda no PO imediato e radioterapia adjuvante.

#### 2.4.1.2 Parestesia em membro superior após o tratamento cirúrgico do câncer de mama

O tecido linfático axilar, principal via de propagação metastática no CM, é frequentemente abordado nas cirurgias mamárias. A linfadenectomia axilar (LA) é realizada a fim de se obter informações acuradas sobre o estadiamento, ter um melhor controle local da doença e planejar a terapia sistêmica a ser empregada. Várias complicações têm sido relatadas na literatura decorrentes da linfadenectomia. A lesão do NICB está relacionada com alterações sensitivas, e sua lesão parcial (neuropraxia) ou secção (neurotmesa) além de gerar os sintomas dolorosos já mencionados, pode produzir também transtornos da sensibilidade superficial como sensação de anestesia, que não cessa além do tempo esperado, hipoestesia, hiperestesia e dormência (NOGUEIRA et al., 2010).

Em um estudo prospectivo que avaliou 1.004 mulheres, realizado no INCA, no Rio de Janeiro, foi observado alta prevalência de alterações sensitivas (parestesia) no trajeto do NICB (55,3%) (BERGMANN et al., 2007a).

#### 2.4.1.3 Escápula alada (EA) após o tratamento cirúrgico do câncer de mama

O nervo torácico longo se origina das raízes espinhais de C5, C6 e C7, que formam o plexo braquial, e em algumas pessoas compõe-se também com a raiz de C8 (SAHIN et al., 2007). Durante o ato cirúrgico, podem ocorrer lesões parciais (neuropraxia) ou lesões totais (neurotmesa) desse nervo, levando ao quadro de escápula alada, que é uma fraqueza ou paralisia do músculo serrátil anterior. Uma revisão sistemática da literatura descreve sua incidência variando de 0,6% a 74,6%, segundo o método da coleta dos dados. Costuma ser bastante frequente na prática dos serviços de fisioterapia (MASTRELLA et al., 2009).

O quadro clínico se dá pela limitação do ombro na elevação do braço entre 80° e 120°, principalmente na flexão. Ou o paciente pode queixar-se de fraqueza no movimento de elevação a 90° e também de dor. Entretanto, a principal característica é a protuberância da borda medial da escápula e a rotação do ângulo inferior na linha média (MASTRELLA et al., 2009). Danos nesse nervo resultam numa desestabilização de toda estrutura escapuloumeral, podendo trazer consequências

permanentes como alterações posturais, diminuição da amplitude de movimento no braço operado e quadros algicos na articulação do ombro e na região periescapular (BERGMANN et al., 2006).

A realização de cirurgias menos agressivas e os novos conhecimentos sobre o pré e o pós-operatório têm proporcionado diminuição gradativa na frequência e na gravidade dessas complicações (CERQUEIRA; BARBOSA; BERGMANN, 2009).

## 2.5 PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA EM HOMENS

O Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América (NCI/EUA) estima que mais de 60% dos pacientes diagnosticados com câncer estarão vivos em cinco anos (GREEN; HART-JOHNSON; LOEFFLER, 2011). Apesar do incremento do conhecimento no CM, persiste a controvérsia relacionada à sobrevida na comparação entre os gêneros e uma lacuna nas publicações relativo às complicações do tratamento e seus potenciais desdobramentos nos sobreviventes do CMM. É verossímil pensar que a razão de tanta controvérsia, nos variados tópicos do tema CMM, esteja na raridade da patologia. Isso, não só impede a realização de ensaios clínicos randomizados, para melhor entender a doença, mas também de elaborar recomendações formais quanto ao diagnóstico e ao tratamento, como torna inevitável a extrapolação dos conhecimentos a partir do CMF (CONTRACTOR et al., 2008; FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; KAMILA et al., 2007; OTTINI et al., 2010).

Foi realizada uma revisão sistemática (BENDER et al., 2014) com interesse no prognóstico do CMM, complicações do tratamento e sobrevida, por meio de uma pesquisa online nos bancos de dados Pubmed e Lilacs, em 2011, usando as palavras-chave “câncer de mama em homens” em combinação com os termos “tratamento” e “complicações”. Estudos em seres humanos, na população masculina diagnosticada com câncer de mama, com resumo disponível nas bases de dados, com delineamento observacional (coorte, caso-controle e transversal), tendo como desfechos de interesse: sobrevida, resposta ao tratamento e complicações do tratamento, foram os critérios adotados para seleção dos artigos publicados entre 2006 e 2011. Vinte artigos atenderam aos parâmetros previamente estabelecidos.

Os dados relativos às características da população estudada e métodos

utilizados nos estudos identificados para esta revisão, encontram-se descritos na tabela 1. Os 20 artigos selecionados contemplaram todos os continentes, exceto América Latina e Oceania, sendo sete deles oriundos dos Estados Unidos, três da França e dois da China e Turquia. Suécia, Finlândia, Coréia, Índia, Japão e Líbia tiveram uma publicação cada. Os estudos selecionados incluíram casos de câncer de mama, diagnosticados e tratados entre os anos de 1969 e 2009. O total de pacientes nos 20 estudos foi de 1.152.593 sendo 9.634 homens (1%) e 1.142.032 mulheres (99%). Oito estudos recorreram a bases de dados exclusivamente primárias, enquanto dez deles analisaram bases exclusivamente secundárias; dois estudos utilizaram ambos os tipos. No que diz respeito à origem dos pacientes, oito estudos eram multicêntricos e 12 provenientes de uma única instituição.

Quanto ao delineamento, os estudos foram predominantemente de coortes retrospectivas (85%). Foram também identificados dois estudos do tipo caso-controle pareados (MARCHAL et al., 2009; XIA et al., 2010). O estudo de Walshe e colaboradores (2007) embora descrito como um ensaio clínico prospectivo, apresentava dados que sugeriam tratar-se de uma coorte prospectiva, posteriormente comparada com dados secundários do *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* (NCI SEER).

Os 10 estudos de base primária somaram 888 homens com câncer de mama cujas idades variaram de 22 a 94 anos. Quanto à etnia, apenas dois autores analisaram esta característica. Walshe e colaboradores (2007) descrevem 10% de afroamericanos em sua série, enquanto que Schaub e colaboradores (2008) apontam uma variação entre 54% e 61% de afroamericanos nas duas coortes analisadas.

Em quatro estudos Cutuli e colaboradores (2010), El-Habbash e Alwindi (2009), Schaub e colaboradores (2008) e Yoney, Kucuk e Unsal (2009) a distribuição por estadiamento clínico foi contemplada, compreendendo 606 pacientes, 76 dos quais (13%) sem registro determinado. É de se notar que, naqueles com estágio conhecido, em 67% dos casos os estádios eram II a IV (53% estágio II, 13% estágio III e 2% estágio IV), ou seja, maiores que 2,0 cm. O estágio I foi descrito em 33% dos pacientes. Nove estudos Cutuli e colaboradores (2010), El-Habbash e Alwindi (2009), Fogh e colaboradores (2011), Lara e colaboradores (2008), Liukkonen e colaboradores (2010), Park e colaboradores (2008), Schaub e colaboradores (2008), Walshe e colaboradores (2007) e Yoney, Kucuk e Unsal (2009) descreveram o tipo

histológico (n=780), sendo o carcinoma ductal infiltrante predominante, representando 96% dentre os casos analisados. O carcinoma ductal *in situ* representou apenas 2% dos tumores, segundo as informações disponíveis.

Relativo ao *status* nodal, três estudos não contemplaram essa característica. Walshe e colaboradores (2007), em sua série, selecionou apenas pacientes com linfonodos comprometidos expostos à quimioterapia adjuvante para determinar a sobrevida global no longo prazo. Nas demais séries a proporção de pacientes com comprometimento axilar variou entre 94% (74 de 79 pacientes) Crew e colaboradores (2007) e 28% (5 de 18 pacientes) Park e colaboradores (2008).

O grau de diferenciação tumoral foi referido em apenas 50% dos estudos envolvendo 661 pacientes com dados válidos; 261 casos (29%) não tinham classificação conhecida Cutuli e colaboradores (2010), Fogh e colaboradores (2011), Lara e colaboradores (2008), Liukkonen e colaboradores (2010) e Park e colaboradores (2008). Observou-se que 54% foram classificados como G2 (moderadamente diferenciado). Os demais casos eram bem diferenciados (G1 - 22%) ou pouco diferenciados (G3 - 24%); 9 casos (2%) foram classificados como G2/G3. Dos 719 tumores submetidos à dosagem de receptores de estrogênio, 91% eram positivos e 9% negativos. Apenas 3 autores descreveram o estadiamento patológico em suas séries, totalizando 518 casos Cutuli e colaboradores (2010), Foch e colaboradores (2011) e Park e colaboradores (2008). A maior parte dos casos foi classificada como pE I (estádio um / patologia TNM) (46%), seguida de pE III e IV (30%) e pE II (23%). Por sua vez, a pesquisa do marcador biológico HER2 foi realizada numa das coortes de Schaub e colaboradores (2008) e no estudo de Liukkonen e colaboradores (2010), com distribuições muito desiguais: 60% (3 positivos de 5 casos) e 11% (2 positivos de 19 casos), respectivamente.

Os estudos informaram as modalidades terapêuticas empregadas em 759 homens com câncer de mama, prevalecendo a mastectomia radical (86%). Cirurgia conservadora e mastectomia simples foram realizadas em 8% e 5%, respectivamente. Linfadenectomia axilar foi realizada em 90% e biópsia de linfonodo sentinela em 4%. Em apenas 1% dos casos não foi empregado tratamento cirúrgico. Quanto aos tratamentos adjuvantes, foram empregadas radioterapia (72%), quimioterapia (40%), hormonioterapia (65%), além de 9 casos tratados com orquidectomia e 1 com trastuzumab (CUTULI et al. 2010; EL-HABBASH; ALWINDI, 2009; FOGH et al., 2011; LARA et al., 2008; LIUKKONEN et al., 2010; MITRA et al.,

2007; PARK et al., 2008; SCHAUB et al., 2008; WALSHE et al., 2007; YONEY; KUCUK; UNSAL, 2009).

Os 10 estudos de base secundária selecionados abrangeram 8.746 casos de câncer da mama masculina, para os quais os autores utilizaram desde bases de dados nacionais como o SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) nos Estados Unidos (ANDERSON et al., 2010; CREW et al., 2007; GNERLICH et al., 2011), o Registro de Câncer Sueco (THALIB; HALL, 2009), a base de dados regionais como o Osaka Cancer Registry, no Japão (IOKA et al., 2006) ou do Comprehensive Cancer Centre, em Lorraine, na França (MARCHAL et al., 2009), até bases institucionais como a do Centro de Câncer da Universidade de Sun Yat-Sen (XIA et al., 2010; ZHOU et al., 2010), do Departamento de Radiologia da Universidade de Hacettepe, na Turquia (ATAHAN et al., 2006) ou do Registro Central de Câncer dos Veteranos de Guerra, dos Estados Unidos (NAHLEH et al., 2007). O número de casos incluídos por centro variou de 42 (ATAHAN et al., 2006) a 5.494 (ANDERSON et al., 2010).

Na distribuição dos tumores segundo o estadiamento (n= 8.078), houve predomínio do estadio I, representando 39% dos casos, seguido de estadios mal definidos (26%), estadio II com 15% e dos casos in situ com 9%. Os estadios III (4%) e IV (7%) somaram 11% dos casos. O estágio era desconhecido em 8% dos casos. Quanto ao *status* nodal (n= 5.677), houve predominância de axilas não comprometidas (58%), seguidas de axilas positivas (42%). Em mais de um terço dos casos (35%) esse aspecto não era conhecido ou não foi contemplado. Houve certa heterogeneidade quanto à classificação do grau histológico (n= 5.624), sendo que 62% eram bem ou moderadamente diferenciados (G1 ou G2), 38% pouco diferenciados (G3); em 34% dos casos o grau histológico era desconhecido ou não contemplado. O estudo dos receptores de estrogênio nestas séries evidenciou que, dos casos conhecidos, aproximadamente 93% eram positivos; em 47% dos casos essa informação era desconhecida ou não contemplada. A identificação de HER2 foi realizada em apenas 9 casos, 2 dos quais positivos.

Em 75% dos casos provenientes das bases secundárias não foi informado o tratamento cirúrgico adotado. Nos estudos informados (n= 2.162) a mastectomia radical foi o procedimento predominante em 82% casos, seguida da cirurgia conservadora (14%). Em apenas 1 caso foi realizada mastectomia simples e não houve tratamento cirúrgico em 4% dos pacientes (ATAHAN et al., 2006; CREW et

al., 2007; GNERLICH et al., 2011; XIA et al., 2010; ZHOU et al., 2010). Entretanto, a informação referente ao *status* axilar perfex 5.877 casos (95%) com linfadenectomia versus 334 casos (5%) sem linfadenectomia, sem que a pesquisa de linfonodo sentinela tenha sido citada. A radioterapia, a quimioterapia e a hormonioterapia foram aplicadas em 18%, 16% e 13% respectivamente. Tratamentos como a orquidectomia e o uso do trastuzumabe não foram informados.

No que diz respeito ao tempo de sobrevida (Tabela 2), nos estudos de base primária cinco autores contemplaram a SLD em suas análises (CUTULI et al., 2010; FOGH et al., 2011; PARK et al., 2008; MITRA et al., 2007; YONEY; KUCUK; UNSAL, 2009). Esta variou de 42% a 100% e de 43 a 83% em 5 e 10 anos, respectivamente. Este último valor (SLD 83% em 10 anos) foi registrado no grupo de pacientes que recebeu associação de radioterapia e hormonioterapia adjuvantes (FOGH et al., 2011). Na série de Mitra a SLD variou de 54% a 71%, em 5 anos, quando os pacientes eram estratificados conforme a presença de comprometimento nodal (MITRA et al., 2007).

A sobrevida global em 5 anos foi 43% (1972-1991) e 51% (1992-2005) nas duas coortes estudadas por Schaub e colaboradores (2008), chegando a 100% na série de Fogh e colaboradores (2011) com radioterapia e hormonioterapia adjuvantes. A série de Lara apresentou o pior resultado de SG em 10 anos (32%), enquanto a coorte de radioterapia e hormonioterapia adjuvantes de Fogh e a coorte de Pós-menopausa de Xia atingiram 100% (LARA et al., 2008; FOGH et al., 2011; XIA et al., 2010). Walshe e colaboradores (2007) apresentaram em sua série uma probabilidade de SG em 10 anos da ordem de 65%; em 15 anos de 52%; e em 20 anos, 42%. Um estudo multicêntrico onde foram incluídos 489 pacientes, apresentou a SG em 5 e 10 anos de 81% e 59%, respectivamente, e a sobrevida específica da doença (SED) em 5 e 10 anos de 89% e 72%, respectivamente (CUTULI et al., 2010).

Já nos estudos de base secundária, apenas um autor contemplou a sobrevida global, a sobrevida específica e a sobrevida livre de doença, em 5 e 10 anos, observando valores de 59 e 34%, 73 e 55 %, e 67 e 46%, respectivamente (MARCHAL et al., 2009). Para a série descrita por Atahan e colaboradores (2006) a sobrevida global foi de 77% e sobrevida livre de doença de 42%, ambas em 5 anos. Thalib e Hall (2009) descreveram a sobrevida global em 5 e 10 anos com valores de 79% e 75%. Crew e colaboradores (2007) particularizaram a sobrevida por raça e

encontraram 66% e 90% de sobrevida global em 5 anos, para negros e brancos, respectivamente. Nahleh e colaboradores (2007) demonstraram mediana da sobrevida global em 7 anos para os casos de CMM, significativamente inferior aos 10 anos descritos para a população com CMF. Por fim, o total de óbitos decorrentes do câncer de mama na série descrita por Gnerlich e colaboradores (2011) foi de 16% para os homens enquanto para as mulheres este percentual foi de 13%. Também para Anderson e colaboradores (2010) a mortalidade específica foi de 16% em homens e em mulheres. Ioka e colaboradores (2006) descreveram a sobrevida específica em 5 anos de 71%. Zhou e colaboradores (2010) estudaram duas cortes de 35 homens com taxas similares de sobrevida global em 5 anos (69% versus 80%) quando comparavam a mastectomia radical à mastectomia radical modificada (ZHOU et al., 2010). O estudo de Xia e colaboradores (2010) que comparou em um primeiro grupo homens e mulheres com câncer de mama, evidenciou que a sobrevida global em 5 e 10 anos foi maior nas mulheres; num segundo grupo, em que comparou homens com mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, prognóstico similar foi observado entre homens e mulheres.

Esta revisão sistemática da literatura encontra-se apresentada na íntegra no apêndice A.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a incidência de complicações neurológicas e a sobrevida em homens e mulheres submetidos ao tratamento para o câncer de mama.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar as características sociodemográficas, clínicas, tumorais e terapêuticas do CM entre homens e mulheres.

Avaliar a incidência de complicações neurológicas após o tratamento cirúrgico do CM em homens.

Comparar a incidência de complicações neurológicas cirúrgicas entre homens e mulheres após o tratamento do CM.

Comparar a sobrevida livre de doença e sobrevida global entre homens e mulheres.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte em pacientes com câncer de mama, diagnosticados no HCIII/INCA, no período entre 1999 e 2013.

### 4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os casos de câncer de mama em homens foram pareados por idade, período de diagnóstico (ano) e estadiamento clínico com os casos de câncer de mama em mulheres, sendo um homem para cada três mulheres (1:3).

Foram considerados elegíveis os casos masculinos e femininos cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer entre 1999 e 2013, com diagnóstico confirmado de câncer de mama. Foram excluídos os tipos histológicos diferentes de carcinoma de mama.

Foram utilizados controles hospitalares, aleatoriamente selecionados entre as mulheres cadastradas no Registro Hospitalar de Câncer (RHC), pareadas por idade ( $\pm 3$  anos), ano de diagnóstico e estágio clínico. A identificação dos participantes em cada estrato foi realizada por meio da utilização de números aleatórios gerados pelo pacote estatístico SPSS 21 (IBM, São Paulo).

### 4.3 COLETA DOS DADOS

As informações foram coletadas de forma retrospectiva e obtidas a partir dos dados disponíveis no RHC do HCIII/INCA, no prontuário eletrônico, e no prontuário físico dos pacientes. Foi utilizado um instrumento de coleta das informações, especialmente construído para este estudo (APÊNDICE B).

#### 4.4 DEFINIÇÃO DOS DESFECHOS

##### **Complicações neurológicas**

- Dor em membro superior: foi considerada a queixa de dor no membro homolateral à cirurgia, sua intensidade e data de ocorrência a partir do registro em prontuário, pelos profissionais de saúde (fisioterapeutas), durante o acompanhamento na unidade hospitalar. Foi considerada dor crônica aquela registrada após 6 meses do procedimento cirúrgico.

- Alteração da sensibilidade: caracterizada pelo relato de sensação de alfinetada, queimação, choque, pressão ou dormência nas regiões medial do braço, axilar e anterior e lateral do tórax. Foi observada a data de ocorrência, sendo até seis meses o período limítrofe para caracterizar como alteração aguda da sensibilidade. As ocorridas a partir do sexto mês foram consideradas crônicas.

- Escápula alada: caracterizada pela presença de alteração de posicionamento da articulação escapulotorácica relacionada à hipotonia do músculo serrátil anterior, decorre de lesões parciais (neuropraxia) ou totais (neurotmesa) do nervo torácico longo, durante o ato cirúrgico. Para a avaliação da funcionalidade do músculo serrátil anterior, o paciente é colocado em posição ortostática, empurrando a parede com os braços abduzidos a 90°, cotovelos flexionados e mãos apoiadas na parede na altura do esterno gerando a proeminência do ângulo inferior da escápula ipsilateral do lado operado. A percepção ao exame físico da escápula alada em período inferior a seis meses foi considerada neuropraxia, e a neurotmesa designada para os eventos ocorridos em período igual ou superior a seis meses, de acordo com dados anotados no prontuário, conforme rotina institucional.

##### **Evolução da doença**

- Recidiva: foi considerada quando houve reaparecimento de câncer no local de origem, confirmada por exame histopatológico. Foi considerada a data da realização do exame para confirmação diagnóstica.

- Metástase: foi considerada quando houve ocorrência de câncer à distância, confirmada por exames de imagem e/ou histopatológicos. Foram considerados data da realização do exame de confirmação diagnóstica e o sítio da metástase.

- Óbito: foi considerado o óbito relacionado à evolução do câncer, sendo computada a data constante no prontuário do paciente ou obtida pelo RHC a partir de consulta ao sistema de informação de mortalidade do Rio de Janeiro (SIM).

- Sobrevida livre de doença: no caso de ausência de recidiva ou metástase, os casos foram censurados ao final do seguimento. Foi considerado o tempo (em meses) entre o diagnóstico de câncer e a data da realização do exame de confirmação diagnóstica de recidiva ou metástase. Para as perdas de seguimento, o tempo foi censurado na data da última informação constante no prontuário hospitalar.

- Sobrevida global: os casos foram censurados ao final do seguimento, na ausência de óbito. Quando este ocorreu, foi considerado o tempo (em meses) entre o diagnóstico de câncer e a data do óbito. Para as perdas de seguimento, o tempo foi censurado na data da última informação constante no prontuário hospitalar.

#### 4.5 VARIÁVEIS INDEPENDENTES E DESCRITIVAS

##### **Variáveis sociodemográficas e clínicas**

- Idade ao diagnóstico: foram anotadas a data de nascimento completa e a idade em anos na data do diagnóstico de câncer. Na análise estatística a idade foi estudada como variável contínua e dicotômica.

- Alcoolismo: foram coletadas conforme dados disponíveis no RHC. Refere-se à história de consumo de bebida alcoólica. As categorias disponíveis foram: sim; não; não se aplica e sem informação.

- Tabagismo: foram coletadas conforme dados disponíveis no RHC. Refere-se ao uso do tabaco. As categorias disponíveis foram: sim; não; não se aplica e sem informação.

- Raça/Cor/Etnia: referiam-se aos dados de identificação conforme atributos adotados pelo IBGE que classifica raça/cor nas seguintes categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena e sem informação. Foram coletadas conforme dados disponíveis no RHC.

- Estado conjugal: refere-se ao estado conjugal do paciente no momento da matrícula hospitalar. As categorias disponíveis foram: casado; solteiro;

desquitado/separado/divorciado; viúvo e sem informação. Para análise estatística foi considerado: com companheiro (casado) e sem companheiro (solteiro/desquitado/separado/divorciado/viúvo).

- Grau de Instrução: refere-se à escolaridade do paciente no momento da matrícula: analfabeto; 1º grau incompleto; 1º grau; 2º grau, superior e sem informação. Foram coletadas conforme dados disponíveis no RHC.

- Presença de comorbidades: foi verificado o relato em prontuário de hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melitus, hepatopatias, outras (neurológicas, psiquiátricas, respiratórias e vasculares).

### **Variáveis relacionadas ao tumor**

- Data do diagnóstico: foi considerada a data do exame realizado para obtenção de material para confirmação histopatológica, conforme disponível no RHC.

- Estadiamento clínico (TNM): refere-se à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para planejamento da terapêutica e prognóstico, conforme a Classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer - UICC. Foram coletadas conforme dados disponíveis no RHC.

- Tipo Histológico: refere-se à caracterização da estrutura celular do tumor (morfologia do tumor) ao exame microscópico. A codificação do tipo histológico foi feita utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. Foi obtido a partir do laudo histopatológico contido no prontuário eletrônico ou físico.

- Grau Histológico: refere-se ao Sistema de Classificação de Nottingham combinado (gradação histológica de Scarf - Bloom - Richardson modificado por Elston - Ellis). Classificados em: grau I (leve), grau II (moderado) e grau III (acentuado).

- Tamanho do tumor: foi definido conforme a Classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer - UICC, sendo classificados em TX, T0, Tis, T1, T2, T3 e T4, de acordo com o tamanho descrito. Foi obtido do prontuário eletrônico ou físico.

- Linfonodos Regionais: foi definido conforme a Classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer - UICC, sendo classificados

em NX, N1, N2 e N3, de acordo com o histopatológico descrito. Foi obtido do prontuário eletrônico ou físico.

- Número de linfonodos comprometidos: foi obtido a partir do exame histopatológico, sendo dicotomizado na análise bivariada em positivo e negativo.

- Metástase à distância: foi definido conforme a classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer - UICC, sendo classificados em MX, M0 e M1, de acordo com o exame histopatológico descrito. Foi obtido do prontuário eletrônico ou físico.

- Expressão de receptor hormonal de estrogênio (RE): positivo (quando presente em mais de 1,0% das células) ou negativo.

- Expressão de receptor hormonal de progesterona (RP): positivo (quando presente em mais de 1,0% das células) ou negativo.

- Expressão de HER2 (erbB-2, neu): é um proto-oncogene que codifica uma proteína transmembrana com atividade tirosina-quinase, mas sem ligante identificado. Foi obtido a partir dos dados contidos no laudo histopatológico e interpretado imunohistoquimicamente em negativo, indeterminado e positivo.

### **Variáveis relacionadas ao tratamento oncológico**

- Tipo de cirurgia: conforme descrito no relatório cirúrgico, sendo classificadas em cirurgia conservadora (segmentectomia, centralectomia) ou mastectomia (à Halsted, mastectomia radical modificada à Patey, mastectomia radical modificada à Madden, mastectomia higiênica, mastectomia simples e linfadenectomia axilar exclusiva).

- Linfadenectomia axilar: foi verificado o nível do esvaziamento axilar, segundo descrição feita pelo cirurgião responsável, sendo classificado em nível I, II ou III. O número de linfonodos retirados foi documentado de acordo com o resultado de exame histopatológico.

- Biópsia do linfonodo sentinela (BLS): foi verificada a realização da BLS e o número de linfonodos retirados para biópsia.

- Radioterapia (RXT): com base nas anotações constantes nos prontuários, preenchidas pelo médico radioterapeuta, após o término do tratamento, classificada como neo-adjuvante, adjuvante, paliativa ou ausente. Foi verificado o local irradiado (plastrão, mama residual, cadeias de drenagem).

- Hormonioterapia: com base em anotações em prontuário, estratificada em neo-adjuvante, adjuvante, paliativa ou ausente.
- Quimioterapia: em caráter adjuvante/neoadjuvante (curativa), paliativa, ausente. Os dados foram coletados conforme relato em prontuário pela oncologia clínica.

#### 4.6 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram cadastrados 20.208 casos de câncer de mama no Registro Hospitalar de Câncer, no período de 1999 a 2013, sendo 105 masculinos, dos quais foram excluídos 07 casos por terem sido tratados em outra instituição ou por apresentarem outros tumores primários. Portanto, a população foi composta pelo total de 98 homens e 294 mulheres (1:3).

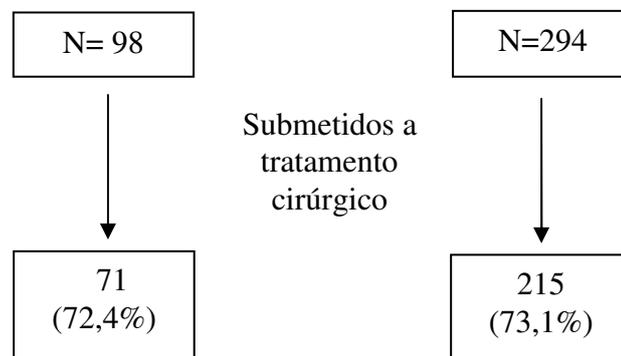


Figura 1: Composição da população conforme o gênero e tipo de tratamento

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado um estudo descritivo, utilizando a média e desvio padrão para as variáveis contínuas e a distribuição da frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. O teste qui-quadrado foi utilizado para assegurar a comparabilidade entre gêneros quanto às variáveis da coorte pareada.

A avaliação da associação entre as variáveis independentes e os desfechos foi realizada pela análise bivariada, por meio de odds ratio (OR) brutas e ajustadas,

assumindo-se intervalos de 95% de confiança.

Para avaliação exploratória inicial foi realizada análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier visando identificar possíveis diferenças no tempo de sobrevida entre os grupos de exposição sócio-demográfica, clínica e molecular. Foi considerado como censura aqueles que completaram 5 e 10 anos de seguimento livres da ocorrência de desfecho (recidiva e/ou metástase) e aqueles que foram perdidos durante o seguimento. Foi considerada falha o diagnóstico de recidiva, metástase e óbito. O teste de *log rank* foi usado para medir a diferença de sobrevida entre os grupos.

A análise de regressão de Cox, pelo método *Enter*, foi efetuada com o objetivo de estimar a associação entre os diferentes grupos de exposição e os desfechos. O efeito do gênero na sobrevida foi estimado pelo hazard ratio (HR) e seus 95% de intervalo de confiança (95% IC). Foram inseridos no modelo de regressão todas as variáveis cujo valor de p foi  $< 0,05$  na análise univariada de Cox. A ordem de entrada das variáveis no modelo de regressão foi definida pela significância estatística. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de  $p < 0,05$ . O software utilizado para a análise estatística foi o SPSS versão 21.0 (IBM, São Paulo).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 COMPARAÇÃO ENTRE HOMENS E MULHERES

Foram analisados 98 homens e 294 mulheres. A média de idade foi de 63,4 (DP  $\pm$ 12,7) anos para os homens e 63,2 (DP  $\pm$ 12,6) anos para as mulheres. Quanto ao ano do diagnóstico, 35,7% dos homens foram diagnosticados entre 1999 e 2003, 40,8% entre 2004 e 2008 e 23,5% entre 2009 e 2013. A distribuição do estadiamento clínico foi idêntica nos dois grupos, graças ao pareamento (1:3), como se segue: E0 - 1,0 %; E1 - 13,3 %; EIIA - 16,3 %; EIIB - 10,2 %; EIIIA - 6,1%; EIIIB - 34,7 %; EIV - 16,3 %; Estadiamento desconhecido - 2%.

O tempo de seguimento mediano dos 14 anos de estudo foi de 41 meses (variando de 1 -181 meses) para os homens e 46 meses (variando de 0 - 187 meses) para as mulheres.

As características sociodemográficas e clínicas demonstradas na tabela 1 evidenciam que o *status* marital, o consumo de álcool, o tabagismo e a hipertensão arterial apresentaram significância estatística na comparação entre os grupos. Entre os homens, 63,3% tinham companheiras enquanto que 36,4% das mulheres tinham companheiros ( $p < 0,001$ ); 45,9% dos homens eram consumidores ou ex-consumidores de bebida alcoólica ( $p < 0,001$ ) e 50% deles eram ou foram tabagistas ( $p < 0,001$ ); 63,6% das mulheres eram hipertensas enquanto que entre os homens, 48% apresentavam esta característica ( $p = 0,012$ ).

Tabela 1: Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo gênero (todos os pacientes)

Variável	Masculino N (%)	Feminino N (%)	Valor de p*
<b>Raça/cor da pele</b>			
Branca	48 (49,0)	142 (48,3)	0,708
Não branca	37 (37,7)	124 (42,2)	
Sem informação	13 (13,3)	28 (9,5)	
<b>Status marital</b>			
Sem companheiro	32 (32,7)	172 (58,5)	<0,001
Com companheiro	62 (63,3)	107 (36,4)	
Sem informação	4 (4,0)	15 (5,1)	
<b>Anos de estudo</b>			
0-7 anos	46 (46,9)	160 (54,4)	0,381
8 anos ou mais	40 (40,8)	110 (37,4)	
Sem informação	12 (12,3)	24 (8,2)	

Variável	Masculino N (%)	Feminino N (%)	Valor de p*
<b>Etilista</b>			
Consumidor	29 (29,6)	59 (20,1)	<0,001
Ex-consumidor	16 (16,3)	4 (1,4)	
Não	40 (40,8)	201 (68,4)	
Sem informação	13 (13,3)	30 (10,2)	
<b>Tabagista</b>			
Consumidor	20 (20,4)	45 (15,3)	<0,001
Ex-consumidor	29 (29,6)	38 (12,9)	
Não	37 (37,7)	189 (64,3)	
Sem informação	12 (12,3)	22 (7,5)	
<b>Hipertensão arterial</b>			
Sim	47 (48,0)	187 (63,6)	0,012
Não	49 (50,0)	107 (36,4)	
Sem informação	2 (2,0)	0 (0)	
<b>Diabetes</b>			
Sim	20 (20,4)	55 (18,7)	0,656
Não	76 (77,6)	239 (81,3)	
Sem informação	2 (2,0)	0 (0)	
<b>Cardiopatias</b>			
Sim	11 (11,2)	35 (11,9)	1,000
Não	85 (86,7)	259 (88,1)	
Sem informação	2 (2,0)	0 (0)	
<b>Hepatopatias</b>			
Sim	2 (2,0)	8 (2,7)	1,000
Não	94 (96,0)	286 (97,3)	
Sem informação	2 (2,0)	0 (0)	
<b>Outras comorbidades**</b>			
Sim	32 (32,7)	126 (42,9)	0,119
Não	64 (65,3)	168 (57,1)	
Sem informação	2 (2,0)	0 (0)	

\* Valor de p somente para dados válidos

\*\*Outras comorbidades: psiquiátricas, neurológicas, respiratórias e vasculares.

A tabela 2 contempla a distribuição das características tumorais segundo o gênero. Em ambos os grupos o tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal invasivo (80%, aproximadamente). Houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) nos subtipos histológicos com destaque para o carcinoma lobular invasivo, ausente na população masculina, e o carcinoma papilífero (10,2% nos homens e 2,4% nas mulheres). Nos homens, quando comparados às mulheres, o status do receptor de estrogênio foi positivo em 78,6% ( $p=0,003$ ) e progesterona em 63,3% ( $p=0,006$ ) e nenhum apresentou expressão de HER2 positivo ( $p=0,002$ ).

Nesta série foram diagnosticados com um segundo tumor primário: dois homens 2/98 (2,0%), um câncer de pulmão e um câncer de próstata, e dezenove mulheres 19/294 (6,5%), três câncer de pele não melanoma, três câncer de

estômago, duas câncer de pâncreas e em uma mulher houve câncer de endométrio, uma câncer de pulmão, uma câncer de rim, uma câncer de cabeça e pescoço e uma câncer de reto. Seis mulheres apresentaram CM contralateral com o diagnóstico de segundo primário (dados não representados em tabela).

Tabela 2: Distribuição das características tumorais, segundo gênero (todos os pacientes)

Variável	Masculino N (%)	Feminino N (%)	Valor de p*
<b>Tipo histológico</b>			
Carcinoma ductal invasivo	79 (80,6)	247 (84,0)	0,001
Carcinoma lobular invasivo	0	19 (6,5)	
Carcinoma papilífero	10 (10,2)	7 (2,4)	
Outros	8 (8,2)	20 (6,8)	
Sem informação	1 (1,0)	1 (0,3)	
<b>Grau histológico</b>			
Alto grau (III)	23 (23,5)	79 (26,9)	0,258
Baixo grau (I-II)	50 (51,0)	119 (40,5)	
Sem informação / Não se aplica	25 (25,5)	96 (32,7)	
<b>Tamanho do tumor**</b>			
< 2 cm	34 (34,7)	86 (29,3)	0,138
2 - 5 cm	22 (22,4)	94 (32,0)	
> 5 cm	15 (15,3)	33 (11,2)	
Sem informação	27 (27,6)	81 (27,6)	
<b>Comprometimento linfonodal**</b>			
Negativo	32 (45,1)	112 (52,1)	0,527
1-4 linfonodos positivos	21 (29,6)	51 (23,7)	
> 4 linfonodos positivos	16 (22,5)	46 (21,4)	
Sem informação	2 (2,8)	6 (2,8)	
<b>Receptor de Estrogênio</b>			
Positivo	77 (78,6)	195 (66,3)	0,003
Negativo	14 (14,3)	88 (29,9)	
Sem informação	7 (7,1)	11 (3,7)	
<b>Receptor de Progesterona</b>			
Positivo	62 (63,3)	151 (51,4)	0,006
Negativo	26 (26,5)	130 (44,2)	
Sem informação	10 (10,2)	13 (4,4)	
<b>HER2</b>			
Positivo	0	20 (6,8)	0,002
Negativo	27 (27,6)	70 (23,8)	
Indeterminado	5 (5,1)	3 (1,0)	
Sem informação	66 (67,3)	201 (68,4)	

\* Valor de p somente para dados válidos

\*\*Somente paciente submetidos a cirurgia

A tabela 3, que se refere ao tratamento oncológico segundo o gênero, evidencia diferenças significantes na utilização da cirurgia conservadora, que nas mulheres foi de 24,0% ( $p < 0,001$ ), enquanto os homens não foram contemplados

nessa abordagem; o uso da quimioterapia neoadjuvante ( $p = 0,02$ ) correspondeu a 26,0% nas mulheres versus 14,0% nos homens; a radioterapia adjuvante ( $p = 0,02$ ) foi mais utilizada nas mulheres (46,0 %) do que nos homens (33,0 %). O tratamento paliativo com bifosfonatos ( $p < 0,005$ ) predominou nos homens (94,0 %) comparados às mulheres (82,0 %).

Tabela 3: Tratamento oncológico, segundo gênero (todos os pacientes)

Variável	Masculino N (%)	Feminino N (%)	Valor de p*
<b>Cirurgia</b>			
Sim	71 (72,4)	215 (73,1)	0,896
Não	27 (27,6)	79 (26,9)	
<b>Cirurgia na mama*</b>			
Mastectomia	71 (100,0)	161 (74,9)	<0,001
Conservadora	0	54 (24,2)	
<b>Abordagem axilar*</b>			
Linfadenectomia axilar	64 (90,1)	171 (79,5)	0,080
Biopsia de linfonodo sentinela	5 (7,0)	39 (18,1)	
Não realizada	2 (2,8)	5 (2,3)	
<b>Quimioterapia neoadjuvante</b>			
Sim	14 (14,3)	77 (26,2)	0,018
Não	84 (85,7)	217 (73,8)	
<b>Radioterapia neoadjuvante</b>			
Sim	4 (4,1)	13 (4,4)	1,000
Não	94 (95,9)	281 (95,6)	
<b>Hormonioterapia neoadjuvante</b>			
Sim	9 (9,2)	20 (6,8)	0,503
Não	89 (90,8)	274 (93,2)	
<b>Quimioterapia adjuvante</b>			
Sim	32 (32,7)	81 (27,6)	0,368
Não	66 (67,3)	213 (72,4)	
<b>Radioterapia adjuvante</b>			
Sim	32 (32,7)	136 (46,3)	0,019
Não	66 (67,3)	158 (53,7)	
<b>Hormonioterapia adjuvante</b>			
Sim	50 (51,0)	143 (48,6)	0,727
Não	48 (40,0)	151 (51,4)	
<b>Quimioterapia paliativa</b>			
Sim	72 (73,5)	218 (74,1)	0,895
Não	26 (26,5)	76 (25,9)	
<b>Radioterapia paliativa</b>			
Sim	77 (78,6)	236 (80,3)	0,771
Não	21 (21,4)	58 (19,7)	
<b>Hormonioterapia paliativa</b>			
Sim	80 (81,6)	227 (77,2)	0,398
Não	18 (18,4)	67 (22,8)	
<b>Bifosfonato paliativo</b>			
Sim	92 (93,9)	242 (82,3)	0,005
Não	6 (6,1)	52 (17,7)	

\*Somente pacientes submetidos a cirurgia

## 5.2 COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS-OPERATÓRIAS

O grupo de pacientes submetido a tratamento cirúrgico, 71 homens e 215 mulheres apresenta as suas características sociodemográficas e clínicas expostas na tabela 4. Foram significantes estatisticamente *status* marital ( $p < 0,001$ ), consumo de álcool ( $p < 0,001$ ), tabagismo ( $p = 0,001$ ), hipertensão arterial ( $p = 0,03$ ) e outras comorbidades ( $p = 0,006$ ).

Tabela 4: Distribuição das características sociodemográficas e clínicas segundo gênero (pacientes submetidos à cirurgia)

Variável	Masculino N=71 (24.8) N (%)	Feminino N=215 (75.2) N (%)	Valor de p*
<b>Raça/cor da pele</b>			
Branca	33 (46,5)	104 (48,4)	0,884
Não branca	28 (3,4)	95 (44,2)	
Sem informação	10 (14,1)	16 (7,4)	
<b>Status marital</b>			
Sem companheiro	16 (22,5)	121 (56,3)	<0,001
Com companheiro	52 (73,2)	87 (40,5)	
Sem informação	3 (4,2)	7 (3,3)	
<b>Anos de estudo</b>			
0-7 anos	32 (45,1)	117 (54,4)	0,256
8 anos ou mais	33 (46,5)	87 (40,5)	
Sem informação	6 (8,5)	11 (5,1)	
<b>Etilista</b>			
Consumidor	19 (26,8)	46 (21,4)	<0,001
Ex-consumidor	11 (15,5)	3 (1,4)	
Não consumidor	32 (45,1)	147 (68,4)	
Sem informação	9 (12,7)	19 (8,8)	
<b>Tabagista</b>			
Consumidor	12 (16,9)	28 (13,0)	0,001
Ex-consumidor	22 (31,0)	31 (14,4)	
Não consumidor	30 (42,3)	144 (67,0)	
Sem informação	7 (9,9)	12 (5,6)	
<b>Hipertensão arterial</b>			
Sim	37 (52,1)	143 (66,5)	0,034
Não	34 (47,9)	72 (33,5)	
<b>Diabetes</b>			
Sim	15 (21,1)	42 (19,5)	0,864
Não	56 (78,9)	173 (80,5)	
<b>Cardiopatias</b>			
Sim	6 (8,5)	27 (12,6)	0,400
Não	65 (91,5)	188 (87,4)	

Variável	Masculino N=71 (24.8) N (%)	Feminino N=215 (75.2) N (%)	Valor de p*
<b>Hepatopatias</b>			
Sim	0	5 (2,3)	0,337
Não	71 (100,0)	210 (97,7)	
<b>Outras comorbidades</b>			
Sim	19 (26,8)	95 (44,2)	0,006
Não	52 (73,2)	120 (55,8)	

\* Valor de p somente para dados válidos

\*\*Outras comorbidades: psiquiátricas, neurológicas, respiratórias e vasculares.

A tabela 5 trata da distribuição das características tumorais onde o valor de  $p$  foi estatisticamente significativo para o tipo histológico ( $p = 0,001$ ), *status* de receptores de estrogênio ( $p = 0,01$ ), progesterona ( $p = 0,002$ ) e HER2 ( $p = 0,003$ ).

Tabela 5: Distribuição das características tumorais, segundo gênero (pacientes submetidos à cirurgia)

Variável	Masculino N=71 (24.8) N (%)	Feminino N=215 (75.2) N (%)	Valor de p*
<b>Tipo histológico</b>			
Carcinoma ductal invasivo	55 (77,5)	177 (82,3)	0,001
Carcinoma lobular invasivo	0	14 (6,5)	
Carcinoma papilífero	9 (12,7)	5 (2,3)	
Outros	7 (9,9)	19 (8,8)	
<b>Grau histológico</b>			
Alto grau (III)	18 (25,4)	70 (32,5)	0,189
Baixo grau (I-II)	43 (60,6)	100 (46,5)	
Sem informação / Não se aplica	10 (14,0)	45 (21,0)	
<b>Tamanho do tumor</b>			
< 2 cm	34 (47,9)	86 (40,0)	0,199
2 - 5 cm	22 (31,0)	94 (73,7)	
> 5 cm	15 (21,1)	33 (15,3)	
Sem informação	0	2 (0,9)	
<b>Comprometimento linfonodal</b>			
Negativo	32 (45,1)	112 (52,1)	0,733
1-4 positivos	21 (29,6)	51 (23,7)	
> 4 linfonodos positivos	16 (22,5)	46 (21,4)	
Sem informação	2 (2,8)	6 (2,8)	
<b>Receptor de Estrogênio</b>			
Positivo	61 (85,9)	147 (68,4)	0,010
Negativo	8 (11,3)	63 (29,3)	
Sem informação	2 (2,8)	5 (2,3)	

Variável	Masculino N=71 (24.8) N (%)	Feminino N=215 (75.2) N (%)	Valor de p*
<b>Receptor de Progesterona</b>			
Positivo	50 (70,4)	111 (51,6)	0,002
Negativo	16 (22,5)	98 (45,6)	
Sem informação	5 (7,0)	6 (2,8)	
<b>HER2</b>			
Positivo	0	16 (7,4)	0,003
Negativo	23 (32,4)	61 (28,4)	
Indeterminado	5 (7,0)	2 (0,9)	
Sem informação	43 (60,6)	136 (63,3)	

\* Valor de p somente para dados válidos

A tabela 6 compara as complicações neurológicas do tratamento cirúrgico nos homens e mulheres e exibe as incidências de dor (21,1% vs. 31,6%) e alterações da sensibilidade decorrente das lesões transitórias (40,8% vs. 50,2%) ou permanentes (35,2% vs. 36,7%) do nervo intercostobraquial e das lesões transitórias (46,5% vs. 43,7%) ou permanentes (8,5% vs. 9,3%) do nervo torácico longo. Nenhuma dessas variáveis apresentou diferença estatisticamente significativa entre os gêneros. Entretanto, comparando-se a reversibilidade das lesões nervosas temporárias com as permanentes, observa-se menor reversibilidade das lesões do nervo intercostobraquial (35,2% vs. 36,7%) comparadas às do nervo torácico longo (8,5% vs. 9,3%) em homens e mulheres, respectivamente.

Tabela 6: Complicações neurológicas (pacientes submetidos à cirurgia)

Variável	Masculino N=71 (24,8) N (%)		Feminino N=215 (75,2) N (%)		OR	Análise Bruta		Valor de p
						IC 95%		
<b>Dor</b>								
Sim	15 (21,1)		68 (31,6)		0,578	0,278-1,199		0,141
Não	39 (54,9)		110 (51,2)		Referência			
Sem informação	17 (23,9)		37 (17,2)					
<b>Lesão do nervo Intercostobraquial (&lt;6meses)</b>								
Sim	29 (40,8)		108 (50,2)		0,680	0,300-1,543		0,357
Não	19 (26,8)		48 (22,3)		Referência			
Sem informação	23 (32,4)		59 (27,4)					
<b>Lesão do nervo Intercostobraquial (≥ 6meses)</b>								
Sim	25 (35,2)		79 (36,7)		1,432	0,471-4,355		0,527
Não	6 (8,5)		28 (13,0)		Referência			
Sem informação	40 (56,3)		108 (50,2)					
<b>Neuropaxia do nervo Torácico Longo (&lt;6meses)</b>								
Sim	33 (46,5)		94 (43,7)		1,549	0,700-3,430		0,280
Não	13 (18,3)		67 (31,2)		Referência			
Sem informação	25 (35,2)		54 (25,1)					
<b>Neurotmesa do nervo Torácico Longo (≥ 6meses)</b>								
Sim	6 (8,5)		20 (9,3)		2,886	0,517-16,115		0,227
Não	22 (31,0)		84 (39,1)		Referência			
Sem informação	43 (60,6)		111 (51,6)					

### 5.3 SOBREVIDA

A sobrevida livre de doença (SLD) é apresentada na tabela 7. Catorze (19,7%) homens apresentaram metástase comparados com sessenta e seis casos (29,3%) em mulheres. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa relativa ao gênero ( $p=0,24$ ), com valores de 80,0% para homens e 71,4% para as mulheres em 5 anos e de 51,4% e 63,5% em 10 anos para homens e mulheres, respectivamente.

O tipo histológico ( $p = 0,01$ ), o grau histológico ( $p = 0,03$ ), o *status* de receptores hormonais de estrogênio ( $p < 0,001$ ) e progesterona ( $p = 0,02$ ), o estadiamento clínico ( $p < 0,001$ ), o tamanho do tumor ( $p < 0,001$ ), status nodal ( $p < 0,001$ ) e uso de quimioterapia ( $p = 0,01$ ), de radioterapia ( $p = 0,049$ ) e de hormonioterapia ( $p < 0,001$ ) adjuvantes foram as variáveis que apresentaram significância estatística. As metástases foram preferencialmente para osso, pulmão, fígado, pele e sistema nervoso (compressão medular e cérebro), nessa ordem.

Tabela 7: Sobrevida livre de doença (SLD)

Variável	Metástase		SLD 5 anos	SLD 10 anos	Valor de p
	N	%			
<b>Gênero</b>					
Masculino	14	19,7	80,0	51,4	0,245
Feminino	66	29,3	71,4	63,5	
<b>Raça/cor</b>					
Branca	42	29,2	71,6	59,4	0,372
Não Branca	30	24,2	76,8	66,8	
<b>Status marital</b>					
Sem companheiro	41	28,5	72,4	58,9	0,489
Com companheiro	37	25,9	74,6	66,3	
<b>Anos de estudo</b>					
0-7 anos	44	28,6	72,6	63,5	0,555
8 anos ou mais	31	25,2	74,4	60,3	
<b>Idade</b>					
≥ 60 anos	51	26,0	72,8	64,2	0,872
< 60 anos	29	29,0	74,6	61,4	
<b>Tipo histológico</b>					
Carcinoma ductal invasivo	74	30,3	70,4	57,1	0,011
Outros	6	11,5	88,1	88,1	
<b>Grau histológico</b>					
Alto (grau III)	28	32,2	68,1	55,5	0,039
Baixo (I-II grau)	29	20,3	79,7	68,1	
<b>Receptor de estrogênio</b>					
Positivo	48	22,4	78,1	59,3	<0,001
Negativo	30	41,7	66,7	49,7	
<b>Receptor de progesterona</b>					
Positivo	34	20,5	79,1	65,8	0,024
Negativo	42	36,2	66,6	56,9	

Variável	Metástase N	SLD %	SLD 5 anos	SLD 10 anos	Valor de p
<b>HER2</b>					
Positivo	5	31,3	62,9	62,9	0,510
Negativo	12	14,6	82,6	75,1	
Indeterminado	1	14,3	85,7	85,7	
<b>Estadiamento clínico</b>					
≥ 2B	67	37,9	61,7	51,4	<0,001
≤ 2A	13	10,9	90,6	78,7	
<b>Tamanho do tumor*</b>					
< 2cm	12	10,3	90,8	86,4	<0,001
2-5 cm	29	27,1	74,2	61,8	
> 5 cm	21	45,7	53,1	22,4	
Não fez cirurgia/sem informação	18	66,7	13,4	13,4	
<b>Comprometimento Linfonodal</b>					
Positivo	47	38,2	65,4	43,3	<0,001
Negativo	15	10,8	88,7	85,3	
Não fez cirurgia/sem informação	18	52,9	33,3	33,3	
<b>Quimioterapia adjuvante</b>					
Sim	23	21,1	82,1	69,6	0,011
Não	57	30,5	67,7	58,5	
<b>Radioterapia adjuvante</b>					
Sim	40	24,7	78,9	63,6	0,049
Não	40	29,9	66,2	63,9	
<b>Hormonioterapia adjuvante</b>					
Sim	38	20,4	81,9	69,2	<0,001
Não	42	38,2	57,6	51,2	

\*Somente pacientes submetidos a cirurgia

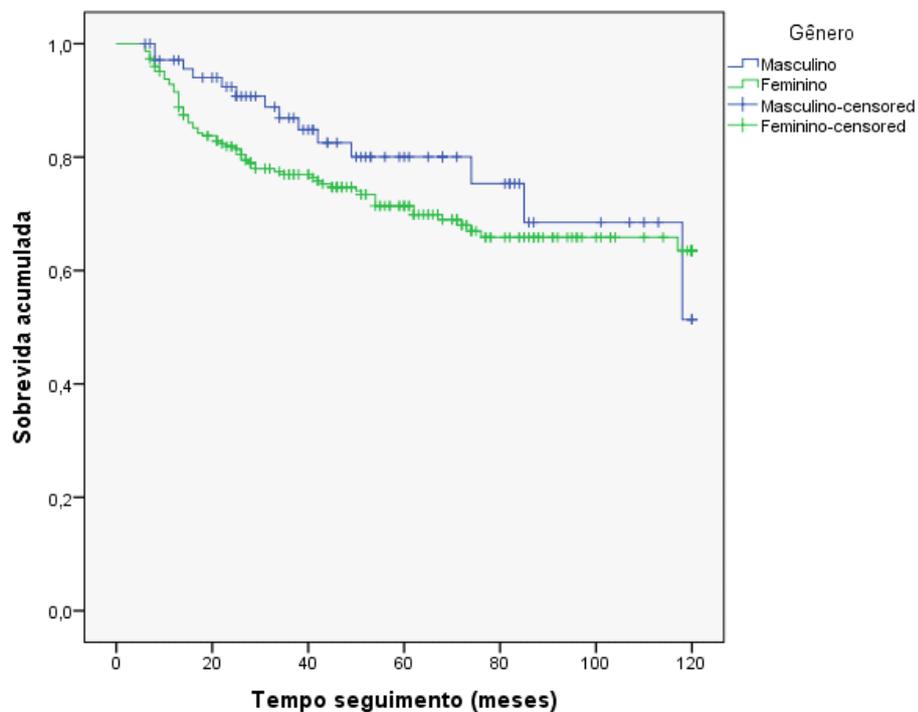


Figura 2: Curva de Sobrevida livre de doença (p = 0,24)

A tabela 8 mostra que 33 óbitos ocorreram nos homens (33,7%) e 133 (45,2%) nas mulheres. Na sobrevida global, contemplada nessa tabela, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,22$ ) entre gêneros, com valores de 65,0% para homens e 56,5% para mulheres em 5 anos e em 10 anos 47,5% e 41,4% para homens e mulheres, respectivamente.

O *status* marital ( $p < 0,001$ ), os anos de estudo ( $p = 0,03$ ), o tipo histológico ( $p = 0,004$ ), o *status* de receptores hormonais de estrogênio ( $p < 0,001$ ) e progesterona ( $p = 0,01$ ), o estadiamento clínico ( $p < 0,001$ ), o tamanho do tumor ( $p < 0,001$ ), o comprometimento linfonodal ( $p < 0,001$ ), o uso de quimioterapia ( $p < 0,001$ ), de radioterapia ( $p < 0,001$ ) e de hormonioterapia ( $p < 0,001$ ) adjuvantes foram as variáveis que apresentaram significância estatística.

Tabela 8: Sobrevida global (SG)

Variável	Óbito		SG	SG	Valor de p
	N	%	5 anos	10 anos	
<b>Genero</b>					
Masculino	33	33,7	65,0	47,5	0,221
Feminino	133	45,2	56,5	41,4	
<b>Raça/cor</b>					
Branca	85	44,7	57,5	38,0	0,526
Não Branca	61	37,9	61,3	51,4	
<b>Status marital</b>					
Sem companheiro	101	49,5	50,7	36,8	<0,001
Com companheiro	56	33,1	69,5	50,7	
<b>Anos de estudo</b>					
0-7 anos	94	45,6	57,9	39,3	0,031
8 anos ou mais	51	34,0	64,2	50,9	
<b>Idade</b>					
≥ 60 anos	102	40,6	60,4	44,0	0,656
< 60 anos	64	45,4	55,4	39,1	
<b>Tipo histológico</b>					
Carcinoma ductal infiltrante	149	45,7	55,4	38,8	0,004
Outros	15	23,4	77,2	66,4	
<b>Grau histológico</b>					
Alto (grau III)	40	39,2	58,4	52,3	0,153
Baixo (I-II grau)	55	32,5	71,7	47,4	
<b>Receptor de estrogênio</b>					
Positivo	98	36,0	65,4	48,2	<0,001
Negativo	58	56,9	44,2	30,3	
<b>Receptor de progesterona</b>					
Positivo	74	34,7	67,3	37,7	0,014
Negativo	79	50,6	50,0	43,8	
<b>HER2</b>					
Positivo	8	40,0	53,8	53,8	0,231
Negativo	18	18,6	77,0	77,0	
Indeterminado	2	25,0	75,0	75,0	

Variável	Óbito		SG	SG	Valor de p
	N	%	5 anos	10 anos	
<b>Estadiamento Clínico</b>					
≥ 2B	150	56,8	41,7	30,7	<0,001
≤ 2A	16	13,3	93,9	68,5	
<b>Tamanho do tumor*</b>					
< 2cm	19	15,8	88,5	70,1	<0,001
2-5 cm	32	27,6	74,4	59,3	
> 5 cm	24	50,0	50,1	29,1	
Não fez cirurgia/sem informação	91	84,3	9,8	0,0	
<b>Comprometimento Linfonodal</b>					
Positivo	56	41,8	63,2	37,8	<0,001
Negativo	17	11,8	89,7	80,7	
Não fez cirurgia/sem informação	93	81,6	13,2	4,7	
<b>Quimioterapia adjuvante</b>					
Sim	21	18,6	81,8	45,9	<0,001
Não	145	52,0	48,4	28,0	
<b>Radioterapia adjuvante</b>					
Sim	46	27,4	76,5	59,3	<0,001
Não	120	53,6	44,0	28,9	
<b>Hormonioterapia adjuvante</b>					
Sim	43	22,3	81,8	64,0	<0,001
Não	123	61,8	34,1	20,7	

\*Somente pacientes submetidos a cirurgia

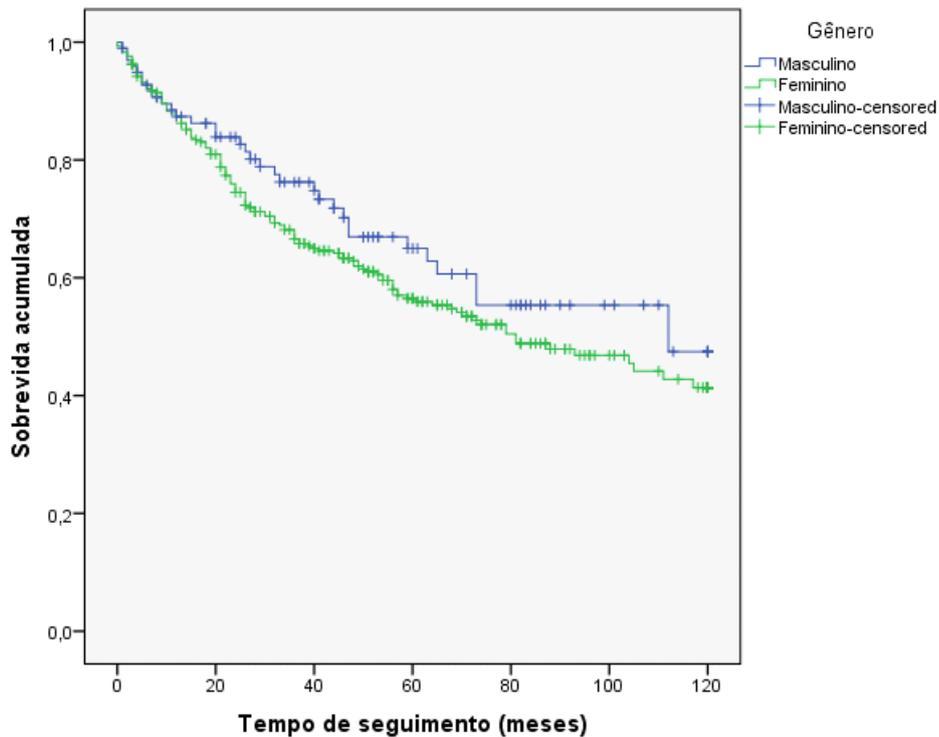


Figura 3: Curva de sobrevida global (p = 0,22)

A regressão de Cox para a análise bruta da sobrevida livre de doença mostrou o hazard ratio (HR) de 0,71 (IC95% 0,40 - 1,26),  $p = 0,24$  quando os homens foram comparados com as mulheres. O valor para a análise bruta da sobrevida global foi HR 0,78 (IC95% 0,53 - 1,15),  $p = 0,22$ , quando os homens foram comparados com as mulheres.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 COMPARAÇÃO ENTRE HOMENS E MULHERES

Um painel multidisciplinar sobre CMM concluiu que muito se necessita aprender sobre a doença, e a chave para o entendimento está na associação dos dados procedentes de variadas fontes (KORDE et al., 2010). Este estudo pretende contribuir com essas fontes de dados.

O processo de pareamento, descrito na metodologia, foi baseado em três critérios: mesmo ano de diagnóstico, idade ( $\pm 3$  anos) e mesmo estadiamento clínico, o mais estritamente possível. A homogeneidade dessa coorte deveu-se ao rigor neste processo. Na sequência, nove fatores prognósticos padrão para CM, dentre outras variáveis independentes, puderam ser comparados entre os gêneros tais como ano do diagnóstico, idade, tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral, comprometimento linfonodal, expressão de RE, RP, e de HER2.

A distribuição do estadiamento do CMM na população estudada mostrou que 13,3% encontravam-se no estágio I. Fentiman, Fourquet e Hortobagyi (2006) relatam em sua revisão não sistemática que 37,0% dos homens eram categorizados neste estágio. Os estágios III e IV somados perfizeram 57,1% da coorte, superior aos 42,0% apresentados por Fentiman, Fourquet e Hortobagyi (2006) nessa revisão. Na África, mais incidente em países como Uganda e Zâmbia, a etiologia do CMM é parcialmente atribuída ao hiperestrogenismo decorrente de danos hepáticos causados por doenças infecciosas endêmicas, apresenta proporções elevadas de doença em estágios avançados, que variam de 50,0% - 60,0% (DHIAB et al., 2005; FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; OTTINI et al., 2010). A revisão sistemática conduzida por Bender e colaboradores (2014) descreve que nos estudos de base primária (606 casos) o estadiamento dos tumores obedeceu a seguinte distribuição: Estádio I, 33%; Estádio II, 53%; Estádio III, 13% e Estádio IV, 2%. A síntese dos estudos de base secundária (8.078 casos) mostrou Estádio I, 39%; Estádio II, 15%; Estádio III, 4%; e Estádio IV, 7%; O carcinoma in situ representou 9% dos casos e os estágios mal definidos perfizeram 26%.

A análise das variáveis sociodemográficas e clínicas evidenciou maior consumo de álcool e tabaco entre os homens ( $p < 0.001$ ), características às quais é atribuído maior risco para câncer de mama. Nahleh e colaboradores (2007)

estudando uma população de Veteranos de Guerra, também encontraram diferença estatisticamente significativa no consumo de álcool e tabaco entre os pacientes homens com CM. A obesidade, não contemplada entre as variáveis independentes deste estudo, dobra o risco de CM entre os homens devido ao aumento da aromatização periférica dos androgênios, levando a um estado de hiperestrogenização (FENTIMAN, FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006). Embora controverso nos estudos o uso de álcool, doenças do fígado, obesidade, radiação eletromagnética, e dieta têm sido propostos como fatores de risco (DARKEH; AZAVEDO, 2014; GIORDANO et al., 2005).

A diferença entre gêneros da prevalência da hipertensão arterial (HA) apresentou o valor de  $p = 0,01$  com o predomínio das mulheres (63,6% vs. 48,0%). De acordo com o Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, 2013), um programa de vigilância de doenças crônicas do Ministério da Saúde, os valores encontrados foram de 23,6% e 21,5% em mulheres e homens que auto referiram HA, respectivamente. Esta variável não foi considerada pelos autores das publicações que compõem a referência bibliográfica deste estudo.

O carcinoma ductal infiltrante foi o tipo histológico mais frequentemente encontrado entre homens e mulheres (80,6% vs. 84,0%). Seguiu-se o carcinoma papilífero, encontrado em 10,2% da população masculina e 2,4% das mulheres da coorte, o segundo mais frequente entre os homens. Giordano e colaboradores (2004) encontraram em sua série 2,6% e 0,6% de carcinomas papilíferos em homens e mulheres, respectivamente. O carcinoma lobular, diagnosticado somente em mulheres da corte, é sabidamente raro entre os homens (FENTIMAN, FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006).

O tamanho do tumor, distribuído em 4 subgrupos, < 2cm, de 2 a 5 cm; > 5cm e indeterminado, não mostrou significância estatística entre os gêneros ( $p = 0,14$ ). O sumário do Encontro Multidisciplinar Sobre CMM descreveu que as características relacionadas aos estádios de tumor avançado (T > 2 cm e comprometimento nodal axilar positivo) eram mais comuns em homens do que em mulheres, onde a média do tamanho tumoral era 2,4 cm para os homens e 2,2 cm para as mulheres (ANDERSON et al., 2010; KORDE et al., 2010). Nesta série 37,7% e 43,2% dos tumores eram maiores do que 2,0 cm em homens e mulheres, respectivamente ( $p = 0,13$ ).

A avaliação do *status* nodal revelou que não houve significância estatística entre gêneros ( $p = 0,52$ ). Na população masculina os linfonodos axilares livres de doença compreenderam 45,1%, de 1 a 4 linfonodos comprometidos, 29,6%, e mais de 4 linfonodos comprometidos, 22,5%. Para as mulheres a distribuição encontrada foi 52,1% sem comprometimento axilar, 23,7% de 1 a 4 linfonodos positivos e 21,4% com mais de 4 linfonodos comprometidos. Como nas mulheres, o *status* nodal é estreitamente atrelado ao desfecho do câncer de mama no homem (OTTINI et al., 2010; RUDDY; WINER, 2013).

As variáveis relacionadas à biologia de tumores avançados (expressão de RH negativo e alto grau tumoral) são mais comuns em mulheres (ANDERSON et al., 2010). A distribuição desta série quanto à biologia tumoral mostrou que 51,0% e 40,5% eram tumores de baixo grau (I-II) e 24,0% e 27,0% eram tumores de alto grau em homens e mulheres, respectivamente ( $p = 0,26$ ). Os receptores de estrogênio (RE) positivo foram encontrados em 79,0% e 66,0%, negativos em 14,0% e 30,0%, e desconhecidos em 7,0% e 4,0% em homens e mulheres, respectivamente ( $p = 0,003$ ). A distribuição dos receptores de progesterona (RP) foi de 63,0% e 51,0% positivos, 26,0% e 44,0% negativos e desconhecidos 10,0% e 4,0% em homens e mulheres, respectivamente ( $p = 0,006$ ). Uma investigação com base em dados do SEER mostrou que 92,0% de 5.494 CMM e 78,0% de 838.805 CMF eram receptores de estrogênio positivo (ANDERSON et al., 2010; RUDDY; WINER, 2013). Giordano e colaboradores (2004) em sua série não encontraram significância estatística quando a positividade RE/RP foi associada com a diminuição do risco de morte.

Nesta série a expressão do HER2 foi testada 32 homens e 93 mulheres. Em nenhum dos casos da série masculina o teste foi positivo, em 27 (27,6%) foi negativo e em 5 (5,1%) indeterminado. Nas mulheres, 20 casos (6,8%) foram positivos, 70 (23,8%) foram negativos e em 3 (1,0%) foram indeterminados ( $p = 0,002$ ). O câncer de mama masculina tende a ser de baixo grau, positivo para receptores de estrogênio e progesterona e HER2 negativo (KORDE et al., 2010; GNERLICH et al., 2011; OTTINI et al., 2010). Liukkonen e colaboradores (2010) em sua série de 58 casos obtiveram 11% de testes de HER2 positivos em 19 exames realizados. Dados ausentes ou conflitantes dos estudos de registro retrospectivos limitam conclusões definitivas sobre grau e status de HER2 no CMM (LIUKKONEN et al., 2010; RUDDY; WINER, 2013).

A comparação, segundo o gênero, dos tratamentos instituídos mostrou

diferença significativa ( $p < 0,001$ ) referente ao tratamento cirúrgico conservador, não adotado em nenhum caso de pacientes masculinos. Houve ainda diferença estatisticamente significativa quanto à quimioterapia neoadjuvante ( $p = 0,018$ ) e a radioterapia adjuvante ( $p = 0,019$ ), mais adotadas nas mulheres. O uso dos bifosfonatos em regime paliativo foi mais frequente nos homens ( $p = 0,005$ ).

Os procedimentos cirúrgicos realizados foram similares às outras séries (CUTULI et al., 2010; GIORDANO et al., 2005; SELCUKBIRICIK et al., 2013), que variaram de 55% a 100% de mastectomia radical modificada (MRM). Nesta coorte a MRM foi de 73,3% e 62,4% para homens e mulheres, respectivamente. A MRM é a abordagem cirúrgica considerada padrão para o CMM, seguida da mastectomia radical à Halsted, essa mais associada ao risco de complicações pós-operatórias. Essas técnicas perfazem mais de 70% do total dos tratamentos cirúrgicos no homem com CM. Zhou e colaboradores (2010) em um estudo retrospectivo, não mostraram benefício referente às taxas de recorrência local ( $p = 0,99$ ) ou metástase ( $p = 0,99$ ) quando ambas as modalidades cirúrgicas foram comparadas.

A linfadenectomia axilar neste estudo foi de 90,1% e 79,5% para homens e mulheres, respectivamente ( $p = 0,08$ ). O envolvimento axilar nodal é o maior preditor de recorrência local e do risco metastático e está presente em aproximadamente 50% dos casos de CMM (GIORDANO et al., 2004; NAHLEH et al., 2007). Em aproximadamente 40% dos pacientes com envolvimento dos linfonodos há mais de três gânglios comprometidos (CUTULI, 2007; KORDE et al., 2010).

Assim como a cirurgia da mama, a abordagem cirúrgica dos linfonodos axilares tem variado ao longo dos anos, pois que a dissecação axilar aparece consistentemente associada a complicações tardias. Vários estudos têm demonstrando que a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) pode prever o status dos linfonodos axilares, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, pela menor intervenção regional, recomendada no tratamento dos homens com tumores menores que 2,5 cm, sem suspeita clínica do envolvimento dos linfonodos axilares (BOUGHEY et al., 2006; DARKEH; AZEVEDO, 2014; FLYNN et al., 2008; GENTILINI et al., 2007). Kamila e colaboradores (2007) em seu estudo assinalam que a incidência de linfonodos positivos tende a ser maior em homens (37,0%) comparados às mulheres (22,3%), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p = 0,1$ ). Nesta série a BLS variou de 7,0% para os homens a 18,1% para as mulheres ( $p = 0,08$ ).

A cirurgia conservadora é utilizada num pequeno e crescente percentual de pacientes com CMM, mas esse tratamento não é considerado adequado para homens por suas características anatômicas, isto é, tecido mamário exíguo, proximidade aos planos musculares e localização central da maioria desses tumores, frequentemente grandes, o que pode favorecer recidiva (DARKEH; AZEVEDO, 2014; KAMILA et al., 2007; KORDE et al., 2010; MITRA et al., 2007; OTTINI et al., 2010).

Dos pacientes deste estudo 57,1% foram classificados nos estádios III e IV. Dentre as terapias neoadjuvantes administradas, para a quimioterapia houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,018$ ), com 14,3% e 26,2% para homens e mulheres, respectivamente. Neste tópico, uma vez que não existem dados específicos para o CMM, os protocolos para o CMF devem ser observados. A escolha do tratamento depende essencialmente das características biológicas do tumor. As principais indicações para o uso do tratamento neoadjuvante são a presença de neoplasia ulcerada, a fixação nos tecidos circunjacentes, envolvimento linfonodal avançado e a possibilidade do uso da cirurgia em tumores avançados. A resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante apresenta prognóstico mais favorável (OTTINI et al., 2010).

As indicações de radioterapia adjuvante no CMM são extrapoladas das recomendações para o tratamento do CMF, que inclui tumores grandes, comprometimento cutâneo e do complexo aréolo papilar, além do envolvimento do músculo grande peitoral e dos linfonodos axilares (FENTIMAN; FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; RUDDY; WINER, 2013). Darkeh e Azevedo (2014) descrevem em sua revisão sistemática que homens cujos tumores sejam maiores que 1,0 cm, com mais de um linfonodo axilar comprometido, ou quando houver alto risco de metástase para a parede torácica, devem receber radioterapia adjuvante. A localização retroareolar do tumor assim como a inadequada avaliação das margens cirúrgicas também devem ser consideradas para a indicação da radioterapia adjuvante (KAMILA et al., 2007; KORDE et al., 2010). Após a cirurgia conservadora, a adoção da radioterapia é mandatória devido à alta taxa de recorrência local associada a esse tipo de abordagem isolada (DARKEH; AZEVEDO, 2014). Neste estudo a radioterapia adjuvante foi administrada a 32,7% dos homens e a 46,3% das mulheres ( $p = 0,019$ ).

Dados de 20 anos de seguimento evidenciam que a radioterapia com vistas

ao melhor controle local da doença, levou a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em mais de 20% das mulheres do grupo tratado com radioterapia e quimioterapia. O risco de desenvolver ICC para as mulheres que não receberam a radioterapia foi em torno de 3% (KAMILA et al., 2007; HOONING et al., 2007). Homens com CM são mais velhos e mais propensos a ter problemas cardiovasculares e pulmonares do que mulheres com CM. As técnicas de radioterapia mais sofisticadas devem, portanto, ser utilizadas para evitar exposições desnecessárias do coração e pulmões (DARKEH; AZEVEDO, 2014).

Nesta coorte o tratamento quimioterápico (QT) adjuvante sistêmico foi prescrito a 32,7% e 27,6% ( $p = 0,36$ ) e a hormônio terapia (HT) adjuvante a 51,0% e 48,6% ( $p = 0,72$ ) dos homens e mulheres, respectivamente. A terapia hormonal é o esteio do tratamento sistêmico para CMM com RH positivo. O anti estrogênio tamoxifeno é tido como o tratamento adjuvante hormonal padrão no CMM, sendo o mais extensivamente estudado pelo aumento das taxas de sobrevida em mulheres com CM e RE positivo (FENTIMAN, FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006). Dados da eficácia de outras terapias hormonais ainda não são definitivos, embora tenham sido relatadas experiências positivas. Estudos de caso têm descrito o uso de inibidores da aromatase (IA) com a concomitância ou não dos agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), mas ainda não há dados suficientes em apoio desta abordagem (KORDE et al., 2010).

Uma série francesa com 489 casos de CMM refere que 352 (72%) dos pacientes foram submetidos à hormonioterapia, 85% tratados com TMX, 12%, com Inibidores da Aromatase, e 34% tratados com QT (CUTULI et al., 2010). Em outro estudo, com 135 casos, do M. D. Anderson (Universidade do Texas), aproximadamente 92% (35 de 38 pacientes) que receberam terapia hormonal usaram tamoxifeno. No seguimento de 14 anos, houve um claro benefício em termos de recorrência e sobrevida global em relação aos não tratados (HR de 0,45;  $p = 0,01$ ) (GIORDANO et al., 2005). Outros pequenos estudos retrospectivos também têm sugerido benefícios da terapia endócrina (FOGH et al., 2011; KORDE et al., 2010). Entretanto, vários efeitos secundários foram relatados durante o tratamento, especialmente fogachos, depressão, ganho ponderal, impotência e acidentes tromboembólicos (CUTULI et al., 2010).

Na prática clínica, dados limitados sugerem que o subgrupo de homens de alto risco (jovens, envolvimento nodal e alto grau tumoral) é beneficiado quando

submetido à QT adjuvante (FENTIMAN, FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; WALSHE et al., 2007). O efeito nas taxas de recidiva ou na sobrevida global pela QT é muito menos estudado em homens comparados às mulheres. Diferentes tipos de regimes têm sido descritos no tratamento do CMM. Ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil, antraciclinas e também combinações contendo taxanos têm sido utilizadas (KAMILA et al., 2007).

O estudo retrospectivo de Giordano e colaboradores (2005) demonstraram uma melhora da SLD e SG comparadas às séries históricas utilizando terapias adjuvantes, principalmente antraciclinas e tamoxifeno. A QT adjuvante em 32 pacientes (24%) com axila positiva foi associada com menor risco de morte (HR 0,78), que não foi estatisticamente significativa. Pacientes que receberam tratamento sistêmico adjuvante tinham 43% menos risco de morte, comparados com os que não receberam nenhuma forma de terapia adjuvante. Os resultados foram baseados em poucos pacientes e devem ser interpretados com cautela. Na série de Cutuli a QT foi administrada a 164 dos pacientes (34%), taxa maior do que a da série de Giordano (2005). Contudo, isso se deve ao incremento do uso da QT que se deu após os anos 1990, provavelmente devido ao aumento das indicações nas mulheres, estabelecidas pelos protocolos internacionais (CUTULI et al., 2010).

A partir da experiência com mulheres e dados não randomizados em homens, os pacientes com CMM também deveriam receber QT adjuvante especialmente os com tumores RH negativo e em situações de incerteza. Entretanto, os homens, em geral, no momento do diagnóstico, são mais velhos e têm maior possibilidade de contra indicação a QT convencional (Kamila et al., 2007). Com respeito à QT adjuvante o CMM é provavelmente uma doença subtratada (GIORDANO et al., 2005).

Para homens com CM e superexpressão de HER2, particularmente naqueles com axila positiva (N+), o uso do trastuzumab, cuja prescrição é ainda muito limitada, deveria ser discutido, baseado na extrapolação de dados randomizados do CMF. A superexpressão de HER2 é um fator associado a um pior prognóstico na sobrevida de mulheres com CM (KAMILA et al., 2007; OTTINI et al., 2010).

O tratamento paliativo foi a modalidade mais extensivamente utilizada dado o estadiamento da maioria dos pacientes desta série. Foram empregados em homens e mulheres, respectivamente, quimioterapia: 73,5% e 74,1% ( $p = 0,89$ ),

radioterapia 78,6% e 80,3% ( $p = 0,77$ ), hormonioterapia 81,6% e 77,2% ( $p = 0,39$ ) e bifosfonatos 93,9% e 82,3% ( $p < 0,005$ ).

Historicamente, orquidectomia, adrenalectomia e hipofisectomia eram os tradicionais tratamentos do CMM metastático por alterarem o estado hormonal do homem. De fato, segundo o sucesso do procedimento, levavam a uma resposta positiva em 55 - 80% dos casos (FENTIMAN, FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006). Esses métodos foram substituídos por outros tipos de tratamento hormonal aditivo, sendo o tamoxifeno o mais utilizado. Outras endócrino e anti-endócrino terapias são também utilizadas, como androgênios, anti-androgênios, progestagenos, estrogênios em altas doses, aminoglutetimida e corticosteróides, cujas taxas de resposta variam de 32 a 75%, de acordo com a droga utilizada. Esses tratamentos tem um apelo alternativo às terapias ablativas porque evitam a morbidade cirúrgica, por serem reversíveis e, de um ponto de vista psicológico, são mais aceitáveis que a orquidectomia (FENTIMAN, FOURQUET; HORTOBAGYI, 2006; DARKEH; AZEVEDO, 2014; OTTINI et al., 2010).

Já citado anteriormente, o papel dos inibidores da aromatase no CMM não foi o suficientemente avaliado e ainda não é de todo entendido, embora publicações de instituições isoladas sejam encorajadoras (CUTULI et al., 2010).

No presente, a QT está indicada para doença hormônio refratária, para homens jovens e tumores com metástases viscerais. A escolha de um tratamento depende das características clínicas e biológicas e não deve ser a faixa etária o motivo de exclusão dessa alternativa. Portanto, deve-se ter em mente que a QT pode desempenhar um importante efeito paliativo. Desde que poucos estudos podem ser recuperados da literatura, não há regime de QT padrão, e as taxas de resposta variam segundo o esquema adotado desde o 5-fluorouracil isolado ou combinado com doxorubicina e ciclofosfamida. Nos tumores com superexpressão do HER2, o uso do transtuzumab está indicado, baseado em dados oriundos dos estudos do CMF metastático (OTTINI et al., 2010).

Quando o subgrupo dos 286 pacientes submetidos à cirurgia (Tabela 4) foi comparado com a totalidade da coorte (392 pacientes), segundo as características sociodemográficas e clínicas, a variável "outras comorbidades" adquiriu significância estatística, onde o grupo das mulheres apresentou 44,2% comparado a 26,8% dos homens ( $p = 0,006$ ).

## 6.2 COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS OPERATÓRIAS

A incidência da dor crônica após um ano de cirurgia por CM em mulheres é em torno de 50% (PERKINS; KEHLET, 2000), e a taxa de prevalência das síndromes dolorosas após o tratamento cirúrgico é ao redor de 20% (STEVENS; DIBBLE; MIASKOWSKI, 1995). Nos estudos sobre CM não há comparações sistemáticas entre os gêneros das complicações neurológicas consequentes ao tratamento cirúrgico e ou adjuvante (radioterapia ou quimioterapia). Eventualmente, alguma publicação menciona comparações ou tais ocorrências (MIASKOWSKI; DIBBLE, 1995; MITRA et al., 2007). Usualmente as informações das séries publicadas retém nossos conhecimentos às conclusões sobre o CMF (JUNG et al., 2003).

Neste estudo, a incidência de dor no subgrupo operado foi de 21,1% e 31,6% (OR 0,57;  $p = 0,14$ ) em homens e mulheres, respectivamente. Embora a associação negativa pudesse ser favorável aos homens, a diferença não foi estatisticamente significativa. Do mesmo modo nas demais complicações com associações (OR) negativas ou positivas, as lesões agudas do nervo intercostobraquial (OR 0,68;  $p = 0,35$ ) e do nervo torácico longo (OR 1,54;  $p = 0,28$ ) ou crônicas do nervo intercostobraquial (OR 1,43;  $p = 0,52$ ) e do nervo torácico longo (OR 2,88;  $p = 0,22$ ), tampouco apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Conforme os valores citados, nesta coorte, a incidência das complicações neurológicas foram semelhantes para homens e mulheres. Entretanto, há de registrar que, segundo o protocolo, a fonte exclusiva para a coleta das variáveis relacionadas às complicações eram os dados preenchidos pela rotina do serviço de fisioterapia. Pela ausência de previsão do protocolo e da irregularidade dos registros em prontuário, as informações sobre dor oriundas de outros serviços (emergência, enfermagem e clínica de dor) não foram consideradas. Portanto, a informação oriunda de uma única fonte pode ter acarretado um sub-registro do sintoma álgico.

Seis meses após o ato cirúrgico foi o limite adotado para a consideração da existência da dor aguda ou crônica ainda que tenha havido, pelo menos, uma consulta em cada um dos períodos.

Há muitas revisões e estudos com diferentes metodologias de coleta de dados e análise sobre as síndromes dolorosas pós-mastectomia (SDPM) no CMF

com variados valores de incidência e prevalência (COUCEIRO; MENEZES; VALENÇA, 2009; JUNG et al., 2003; TASMUTH et al., 1995). Kudel e colaboradores (2007) conduziram uma pesquisa, via correio, com 278 mulheres, onde a prevalência de dor foi de 54,7% (em pelo menos um tipo de dor pós-mastectomia), com um possível viés para cima. Considerou que as diferentes SDPM são inter-relacionadas e potencialmente possuem efeitos aditivos entre si.

Fabro e colaboradores (2012) em estudo no Hospital de Câncer III/INCA, Rio de Janeiro, avaliando 174 mulheres relata uma incidência de 61,2% de SDPM e 61,3% de alterações da sensibilidade na axila e área interna do braço aos 50 dias do pós-operatório. O seguimento, 8 meses após a cirurgia, revelou 52,9% de SDPM e de 52,6% de alterações sensitivas em axila e área interna do braço. Bergmann e colaboradores (2007b) avaliaram 1.004 mulheres e observou alta prevalência de alterações sensitivas no trajeto do NICB (55,3%), seguida pelo relato de dor em membro superior (MS) (40,5%), sensação de peso no MS (29,3%) e dor cicatricial (27%).

Segundo Paredes, Puente e Potel (1990) e Pimentel, Santos e Gobbi (2007) a provável ocorrência da lesão do NICB durante o ato cirúrgico decorre da atenção do cirurgião estar voltada para os cuidados com os nervos motores (torácico longo, toracodorsal e peitorais), além da secção do nervo sensitivo por dificuldades técnicas e por desconhecimento dos benefícios de sua integridade. A proposta de preservação do NICB durante a cirurgia é recente (PAREDES; PUENTE; POTEL, 1990; PIMENTEL; SANTOS; GOBBI, 2007).

Ao compararmos a neurotmesa do NICB, 35,2% e 36,7%, com a do nervo torácico longo, 8,5% e 9,3%, em homens e mulheres, respectivamente, observa-se que os percentuais de complicações neurológicas relativos ao nervo motor são menores pela possível lesão parcial com melhor recuperação anatômica dessas estruturas. Confrontados os percentuais permanecem mais elevados os do nervo sensitivo, pela provável secção completa deste quando da dissecação axilar cirúrgica.

Em estudo prospectivo da atividade mioelétrica dos músculos de cintura escapular após linfadenectomia axilar, Pereira e colaboradores (2009) constataram a incidência de 64,9,0% de escápula alada (EA) no pós-operatório imediato baixando para 27,0% um ano após a cirurgia. Bergmann e colaboradores (2005) referem a incidência da complicação em 69,5% no pós-operatório imediato numa série com 599 mulheres submetidas a LA. A prevalência de escápula alada no pós-operatório

tardio tem variação de 1,5% a 13,0% entre diversos autores (BIZZARRI et al., 2001; PACI et al., 1996; SAHIN et al., 2007; SIEGEL et al., 1990).

Numa revisão sistemática da literatura sobre EA pós LA em CM, a incidência de 25,0% foi a média encontrada com ampla flutuação entre os extremos. A discussão enfatiza que os diferentes profissionais, bem como os critérios de análise e detecção podem ter influenciado nessa variação; observa que um aspecto digno de nota é distinguir se houve lesão parcial ou total do nervo torácico longo; que as lesões totais foram provavelmente as consideradas, passando despercebidas as parciais, uma vez que estas se restabelecem entre um mês e dois anos de PO, sendo oito meses o mais comum (MASTRELLA et al., 2009).

Gênero é uma variável importante no estudo da experiência dolorosa. Diferenças na percepção da dor relacionadas ao gênero podem estar associadas à hiperalgesia nas mulheres, como também à hipoatividade do sistema inibitório da dor no sexo feminino. Entretanto, as diferenças exatas, assim como sua relevância, não estão claras (PALMEIRA; ASHMAWI; POSSO, 2011).

Nos últimos anos, diversas evidências surgiram com relação às diferenças da reação a dor entre os sexos, incluindo o limiar e a tolerância às terapias administradas (HURLEY; ADAMS, 2008). Demonstrou-se que as mulheres têm uma percepção maior da dor do que os homens (GREENSPAN et al., 2007) em relação à dor clínica (UNRUH, 1996), à dor experimental em humanos (RILEY et al., 1998) assim como as fêmeas nos modelos animais (ALOISI; CECCARELLI; HERDEGEN, 2000).

As mulheres referem maior frequência de cefaléias, dor musculoesquelética ou visceral, bem como aquelas associadas às doenças autoimunes. Mais comumente vão à consulta médica e relatam dor como queixa (BINGEFORS; ISACSON, 2004; PALMEIRA; ASHMAWI; POSSO, 2011), usam mais amiúde analgésicos, com relação à severidade e frequência da dor (ISACSON; BINGEFORS, 2002).

Sabidamente, os hormônios gonadais influenciam o controle endógeno da dor, não só na sensibilidade à analgesia como no desenvolvimento do organismo (efeito organizacional) e/ou durante o crescimento (efeito de ativação) (CICERO et al., 2002; KRZANOWSKA et al., 2002). Na pesquisa farmacológica, tendo o sexo como uma variável independente, parece evidente que a morfina não tem a mesma qualidade de antinocicepção em machos e fêmeas (KEPLER et al., 1991). O

paradoxal é que enquanto os experimentos em animais deixam perceber uma maior eficácia nos machos, nos estudos humanos é menos nítida essa diferenciação entre os sexos (DAHAN et al., 2008).

Um estudo sobre dor crônica em câncer relata que aproximadamente 20% dos pacientes referiam dor regular. A queixa de dor entre as mulheres era mais frequente desde o diagnóstico, quando comparadas aos homens (56% vs. 30%;  $p < 0,001$ ) (GREEN et al., 2011).

A dor é influenciada por relações complexas entre variáveis biológicas (variações nos circuitos da dor no sistema nervoso central, genética, hormônios gonadais) e variáveis psicossociais (ansiedade, depressão, cultura e meio social). São enormes as variações entre os indivíduos e, no aspecto da interação entre hormônios sexuais e dor, ainda há muito por ser entendido (PALMEIRA; ASHMAWI; POSSO, 2011).

### 6.3 SOBREVIDA

A relação entre prognóstico e gênero dos pacientes no CM é conflituosa, porquanto existem várias diferenças biológicas e epidemiológicas entre o CMM e o CMF (NAHLEH et al., 2007; ZHOU et al., 2010). Alguns estudos mostram que o desfecho da doença é pior nos homens (ANDERSON et al., 2010; BAOJIANG et al., 2012; CHEN et al., 2013; GNERLICH et al., 2011; MÜLLER et al., 2012; NAHLEH et al., 2007; XIA et al., 2010), contrariamente, El-Tamer e colaboradores (2004) referem melhor sobrevida específica da doença (SED) para os homens. Entretanto, outras séries observam desfechos similares para homens e mulheres com CM, e sugerem que o gênero dos pacientes não é fator prognóstico de mortalidade (FOERSTER et al., 2011; GIORDANO et al., 2004; HILL et al., 2005; MARCHAL et al., 2009; THALIB; HALL, 2009; WILLSHER et al., 1997). Este estudo de coorte pareado compartilha desse ponto de vista.

Com um tempo mediano de seguimento de 41 e 46 meses, para homens e mulheres, respectivamente, este estudo evidenciou valores similares de SLD e de SG em 5 e 10 anos. Na análise bruta da regressão de Cox a associação entre gêneros e os desfechos mostrou HR de 0,71 para a SLD ( $p = 0,24$ ) e de 0,78 para a SG ( $p = 0,22$ ). O que poderia parecer uma proteção para os homens em relação às

mulheres não obteve significância estatística. Não tendo havido diferença estatisticamente significativa a variável gênero não foi fator de risco para a sobrevida.

As análises das demais variáveis para SLD e SG foram feitas para ambos os gêneros conjuntamente. Na análise univariada da SLD algumas variáveis mostraram diferença estatisticamente significativa: RE ( $p < 0,001$ ), estadiamento clínico ( $p < 0,001$ ), tamanho tumoral ( $p < 0,001$ ), comprometimento linfonodal ( $p < 0,001$ ), HT adjuvante ( $p < 0,001$ ), tipo histológico ( $p = 0,01$ ), grau histológico ( $p = 0,03$ ), RP ( $p = 0,02$ ), QT adjuvante ( $p = 0,01$ ), RT adjuvante ( $p = 0,04$ ). Na SG as variáveis estatisticamente significantes foram: ter companheiro(a) ( $p < 0,001$ ), RE ( $p < 0,001$ ), estadiamento clínico ( $p < 0,001$ ), tamanho do tumor ( $p < 0,001$ ), comprometimento linfonodal ( $p < 0,001$ ), QT adjuvante ( $p < 0,001$ ), RT adjuvante ( $p < 0,001$ ) e HT adjuvante ( $p < 0,001$ ), anos de estudo ( $p = 0,03$ ), tipo histológico ( $p = 0,004$ ) e RP ( $p = 0,01$ ).

Quanto aos fatores prognósticos podemos fazer uma comparação da análise univariada dos resultados desta coorte com as análises de outros autores visando identificar o que possa haver em comum. Giordano, Buzdar e Hortobagyl (2002) referem que o CM tem comportamento e fatores prognósticos similares no homem e na mulher, quando pareados por idade e estágio. A sobrevida no homem está associada com o grau de diferenciação histológica, evidenciando que menor diferenciação tumoral (G III) implica em pior prognóstico; com o estadiamento clínico, onde tumores com estádios mais avançados apresentam piores prognósticos; com o status de RH, significando que tumores com RE+ e/ou RP+ têm melhor prognóstico; com o tamanho do tumor, redundando que tumores maiores são associados com taxas de sobrevida menores em 5 anos; e o mais importante fator isolado, o envolvimento axilar nodal, também implicando em menor taxa de sobrevida em 5 anos (CUTULI et al., 1995; CUTULI et al., 2010; DARKEH; AZEVEDO, 2014; FOERSTER et al., 2011; FOGH et al., 2011; GIORDANO et al., 2004; GIORDANO; BUZDAR; HORTOBAGYI, 2002; GOSS et al., 1999; KORDE et al., 2010; NAHLEH et al., 2007; WILLSHER et al., 1997).

As variáveis *status* de receptor de estrogênio, estadiamento clínico, tamanho tumoral, comprometimento nodal e hormônio terapia adjuvante, assim como em outros estudos, foram estatisticamente significantes ( $p < 0,001$ ) nas análises das sobrevidas livre de doença e global. As variáveis ter companheiro (a) ( $p < 0,001$ ) e

anos de estudo ( $p = 0,03$ ) apresentaram significância estatística apenas na SG.

As abordagens terapêuticas adjuvantes nesta coorte foram as preconizadas como padrão para o CM, estratificadas em quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia, e todas as modalidades apresentaram associação estatística ( $p < 0,001$ ) apenas para a sobrevida global. Na SLD, a hormonioterapia adjuvante foi significativa, o que reforça o conceito que o tamoxifeno é o tratamento adjuvante padrão para o CMM (CUTULI, 2007), e a quimioterapia e a radioterapia adjuvantes apresentaram um valor de  $p$  de 0,01 e 0,05, respectivamente.

Homens com diagnóstico de CM têm risco aumentado para uma segunda neoplasia (KORDE et al., 2010). Nesta série, dois homens (100%) e dezenove mulheres (100%) desenvolveram um segundo câncer primário. Nos homens, foram diagnosticados um câncer de pulmão e um câncer de próstata. Três mulheres apresentaram câncer de pele não melanoma, três câncer de estômago, duas câncer de pâncreas e em uma mulher houve câncer de endométrio, pulmão, rim, reto e cabeça e pescoço. Seis mulheres (31,6%/100%) apresentaram câncer de mama contralateral, diagnosticado como segundo primário.

Um estudo multicêntrico internacional mostrou que de um total de 3409 homens com CM, 426 (12%) apresentaram um segundo tumor que não o CM, um risco 34% maior para desenvolver outra neoplasia, afetando intestino delgado, reto, pâncreas, pele, próstata e sistema linfo-hematopoiético durante o seguimento (HEMMINKI et al., 2005). Cutuli e colaboradores (2010) apresentam esta incidência em 10-12%. Além disso, muitos homens com CM têm maior prevalência de doenças intercorrentes (cardiovasculares, neurológicas e respiratórias) pela idade elevada, acarretando mais chance de morte por outras causas do que nas mulheres (CUTULI et al., 2010; EL-TAMER et al., 2004). Entretanto, esse dado não se confirmou no presente estudo. Isto é importante para melhor compreendermos as diferenças entre SG e SLD (CUTULI, 2007).

Segundo Korde e colaboradores (2010), a maioria dos estudos de sobrevida abordava majoritariamente SG, embora mais recentemente alguns também analisem SLD. Nesta série retrospectiva a taxa de SLD (80,0%) é maior do que a taxa da SG (65,0%) em 5 anos, assim como nas séries de Selcukbiricik e colaboradores (2013) (72,4% vs. 65,8%) e de Müller e colaboradores (2012) (79% vs. 66%), a diferença das sobrevidas decorre dos óbitos por outros tumores primários, outras doenças intercorrentes, complicações do tratamento ou causas desconhecidas de alguns

pacientes durante o período de seguimento. Por isso, Cutuli e colaboradores (1995) já enfatizavam que a sobrevida específica da doença (SED) seria um marcador mais adequado para estudar o prognóstico do CMM, comparado a SG. Em geral, SED é 10% maior do que SG em pacientes com CMM (DARKEH; AZEVEDO, 2014).

Dentre as possíveis causas das controvérsias e diferenças entre os estudos estão os pequenos grupos de CMM comparados com séries de base populacional do CMF, as dificuldades com o estadiamento, o intervalo de tempo entre a percepção inicial da doença e o diagnóstico do tumor, comorbidades e padrões de tratamento diversos nos diferentes países, onde os estudos são originados (KORDE et al., 2010). Essa ampla variação nas taxas de SG e SLD já havia sido observada em revisão sistemática desenvolvida previamente (BENDER et al., 2014).

Este é um dos primeiros estudos de pareamento do CMM e CMF, incluindo um número relativamente grande de casos. É ainda o primeiro a fazer uma comparação entre gêneros, das complicações neurológicas no tratamento do CM no Brasil, preenchendo a lacuna no conhecimento das complicações pós-cirúrgicas, evidenciada na revisão sistemática (BENDER et al., 2014). Suas limitações incluem o desenho retrospectivo, o elevado percentual de casos nos estádios III e IV, o pequeno número de casos de expressão do HER2 e de pacientes com complicações neurológicas na população estudada.

## 7 CONCLUSÃO

Algumas importantes diferenças entre os gêneros foram detectadas com respeito às características sociodemográficas e clínicas (status marital, etilismo, tabagismo, hipertensão arterial e outras comorbidades); características tumorais (tipo histológico, expressão de receptor de estrogênio e de receptor de progesterona e expressão de HER2) e no tratamento oncológico (tipo de cirurgia na mama, quimioterapia neoadjuvante, radioterapia adjuvante e bifosfonato paliativo). Sem promover, entretanto, diferenças entre os gêneros nos principais desfechos do estudo.

Não foram encontradas diferenças entre os gêneros na dor crônica, nas lesões do NICB e do nervo torácico longo.

Não foram encontradas diferenças entre os gêneros na SLD e na SG, em 5 e 10 anos. A variável gênero não foi fator prognóstico no CMM.

## REFERÊNCIAS

AGRAWAL, A.; AYANTUDE, A.A.; RAMPAL, R.; ROBERTSON, J.F. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat.*, v.103, n.1, p. 11-21, may. 2007.

ALOISI, A. M.; CECCARELLI, I.; HERDEGEN, T. Gonadectomy and persistent pain differently affect hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Neuroscience letters*, v. 281, n. 1, p. 29-32, 2000.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts and figures 2010**. Atlanta, 2010. Disponível em:

<<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2012.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What are the key statistics about breast cancer in men?** Atlanta, 2012. Disponível em:

<[www.cancer.org/acs/cid/groups/cid/documents/webcontent/003091-pdf.pdf](http://www.cancer.org/acs/cid/groups/cid/documents/webcontent/003091-pdf.pdf)> Acesso em: 19 abr.2012.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **How many cases and deaths are estimated to occur in 2013?** p.4, 2013-2014. Disponível em:

<<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042725.pdf>> Acesso em: 14 ago 2014.

ANDERSON, W. F.; JATOI, I.; TSE, J.; ROSEMBERG, P.S. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 2, p. 232-239, 2010.

ATAHAN, L.; YILDIZ, F.; SELEK, U.; SARI, S.; et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: a single institute experience. *Journal of the national medical association*, v. 98, n. 4, p. 559, 2006.

BAOJIANG, L.; TINGTING, L.; GANG, L.; LI, Z. Male breast cancer: A retrospective study comparing survival with female breast cancer. *Oncology letters*, v. 4, n. 4, p. 642-646, 2012.

BENDER, P.; BERGMANN, A.; COSTA, C.R.; THULER, L.C.S. Prognosis of male breast cancer: review of the literature. **British Journal of Medicine and Medical research**, v.4, n.33, p. 5179-5192, 2014.

BERGMANN, A.; DIAS, R. A., FERREIRA, M.G., NOGUEIRA, E. A. Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. **Breast Cancer Research and Treatment**. , v.131, p.987 - 992, 2012.

BERGMANN, A.; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, R. J.; RIBEIRO, M. J. P.; et al. Axillary web syndrome after lymph node dissection: results of 1004 breast cancer patients. **Lymphology**. , v.40, p.198 - 203, 2007a.

BERGMANN, A., MATTOS, I. E., KOIFMAN, R. J., RIBEIRO, M. J. P.; et al. Upper limb lymphedema following breast cancer surgery: prevalence and associated factors. **Lymphology**, v. 40, p. 96-106, 2007b.

BERGMANN, A.; MATTOS, I.E.; KOIFMAN, R.J.; RIBEIRO, M.P.J.; et al. Incidência de complicações no pós-operatório imediato: análise descritiva de 599 mulheres submetidas a linfadenectomia axilar no câncer de mama. In: **Congresso Brasileiro de Mastologia**,13., 2005. Rio de Janeiro, Brasil. p.146.

BERGMANN, A.; RIBEIRO, M.J.P.; PEDROSA E.; NOGUEIRA, E.A.; et al. Fisioterapia em mastologia oncológica: rotinas do Hospital do Câncer III/INCA. **Rev Bras Cancerol.**, v. 52, n. 1, p. 97-109, 2006.

BEVILACQUA, J. L. B., KATTAN, M. W., CHANGHONG, Y., KOIFMAN, S. Nomograms for Predicting the Risk of Arm Lymphedema after Axillary Dissection in Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**. , v.19, p.2580 - 2589, 2012.

BINGEFORS, K.; ISACSON, D. Epidemiology, co morbidity, and impact on health related quality of life of self reported headache and musculoskeletal pain-a gender perspective. **European journal of pain**, v. 8, n. 5, p. 435-450, 2004.

BIZZARRI, F.; DAVOLI, G.; BOUKLAS, D.; ONCCHIO, L.; et al. Iatrogenic injury to the long thoracic nerve: an underestimated cause of morbidity after cardiac surgery. **Texas Heart Institute Journal**, v. 28, n. 4, p. 315-317, 2001.

BORGEN, P.I.; WONG, G.Y.; VLAMIS, M.S.V.; POTTER, C.; et al. Current management of male breast cancer: a review of 104 cases. **Ann Surg.**, v.215, n.5, p. 451-7, discussion 457-459, may. 1992.

BOUGHEY, J.C.; BEDROSIAN, I.; MERIC-BERNSTAM, F.; ROSS, M.I.; et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. **J Am Coll Surg.**, v. 203, n.4, p. 475-480, oct. 2006.

CERQUEIRA, W. A.; BARBOSA, L. A.; BERGMANN, A. Proposta de conduta fisioterapêutica para o atendimento ambulatorial nas pacientes com escápula alada após linfadenectomia axilar; Physiotherapy proposal for the emergency service in patients with winged scapula associated to axillary lymphadenectomy. **Rev. Bras. Cancerol**, v. 55, n. 2, p. 115-120, 2009.

CICERO, T. J.; NOCK, B.; O'CONNOR, L.; MEYER, E.R. Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activational and organizational effects. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 300, n. 2, p. 695-701, 2002.

CHEN, X.; LIU, X.; ZHANG, L.; LI, S.; et al. Poorer survival of male breast cancer compared with female breast cancer patients may be due to biological differences. **Jpn J Clinical Oncol.**, v.43, n. 10, p. 954-963, aug. 2013.

CONTRACTOR, K.B; KAUR, K.; RODRIGUES, G.S.; KULKARNI, D.M.; et al. Male breast cancer: is the scenario changing. **World J Surg Oncol.**, v.16, n.6, p.58, jun. 2008.

COUCEIRO, T.C.M.; MENEZES, T.C.; VALENÇA, M.M. Síndrome dolorosa pós-mastectomia. A magnitude do problema. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.59, n.3, p. 358-365, 3 mai-jun. 2009.

CREW, K. D.; NEUGUT, A.I.; WANG, X.; JACOBSON, J.S.; et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 9, p. 1089-1098, 2007.

CUTULI, B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.*, v.8, n.2, p. 193-202, 2007.

CUTULI, B.; LACROZE, M.; DILHUYDY, J.M.; VELTEN, M.; et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. **Eur J Cancer.**, v.31A, n.12, p. 1960-1964, nov. 1995.

CUTULI, B.; LE-NIR, C.C.; SERIN, D.; KIROVA, Y.; et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. **Crit Rev Oncol Hematol.** v. 73, n. 3, p. 246 -254, mar. 2010.

DAHAN, A.; KEST, B.; WAXMAN, A.R.; SARTON, E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. **Anesthesia & Analgesia**, v. 107, n. 1, p. 83-95, 2008.

DARKEH, M.H.S.E.; AZEVEDO, E. Male breast cancer clinical features, risk factors, and current diagnostic and therapeutic approaches. **Internacional Journal of Clinical Medicine**, v.5, p.1068-1086, 2014.

DATASUS. Sistema de informação sobre mortalidade. **Taxa de mortalidade específica por neoplasias malignas**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/c10.def>>. Acesso em: 20 dez. 2014.

DHIAB, T.B.; BOUZID, T.; GAMOUDI, A.; HASSOUNA, J.B.; et al. [Male breast cancer: about 123 cases collected at the Institute Salah-Azaiz of Tunis from 1979 to 1999]. **Bulletin du cancer**, v. 92, n. 3, p. 281-285, 2005.

EL-HABBASH, M.M.; ALWINDI, A.A. Male breast cancer in Tripoli, Libya. **Saudi medical journal**, v. 30, n. 8, p. 1060-1062, 2009.

EL-TAMER, M.B.; KOMENAKA, I.K.; TROXEL, A.; LI, H.; et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. **Arch Surg.**, v.139, n.10, p. 1079-1082, oct. 2004.

FABRO, E.N.A. ; BERGMANN, A.; SILVA, B.S.; RIBEIRO, A.C.P.; et al. Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. **Breast**, v.21, n.3, p.321-325, jun. 2012.

FENTIMAN, I.S.; FOURQUET, A.; HORTOBAGYI, G.N. Male breast cancer. **Lancet**, v.367, n.9510, p.595-604, feb. 2006. (Erratum in *Lancet*, v.367, n.9525, p.1818, 3 jun. 2006).

FLYNN, L.W.; PARK, J.; PATIL, S.M.; CODY HS 3<sup>rd</sup>; et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. **J Am Coll Surg.**, v.206, n.4, p.616-621, apr. 2008.

FOERSTER, R.; FOERSTER, F.G.; WULFF, V.; SCHUBOTZ, B.; et al. Matched-pair analysis of patients with female and male breast cancer: a comparative analysis. **BMC cancer**, v. 11, n. 1, p. 335, 2011.

FOGH, S.; HIRSCH, A.E.; LANGMEAD, J.P.; GOLDBER, S.I.; et al. Use of Tamoxifen With Postsurgical Irradiation May Improve Survival in Estrogen and Progesterone Receptor - Positive Male Breast Cancer. **Clinical breast cancer**, v. 11, n. 1, p. 39-45, 2011.

GENTILINI, O.; CHAGAS, E.; ZURRIDA, S.; INTRA, M.; et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. **Oncologist**, v. 12, n.5, p.512-515, may, 2007.

GIORDANO, S.H. A review of the diagnostic and management of male breast cancer. **Oncologist**; v.10, n.7, p.471-479, aug. 2005.

GIORDANO, S.H.; BUZDAR, A.U.; HORTOBAGYI, G.N. Breast cancer in men. **Ann Intern Med.**, v.137, n. 8, p. 678-687, oct. 2002.

GIORDANO, S.H.; COHEN, D.S.; BUZDAR A.U.; PERKINS, G.; et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. **Cancer**; v.101, n.1, p.51-57, july, 2004.

GIORDANO, S. H.; PERKINS, G.H.; BROGLIO, K.; GARCIA, S.G.; et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. **Cancer**, v. 104, n. 11, p. 2359-2364, 2005.

GNERLICH, J. L.; DESHPANDE, A.D.; JEFFE, D.B.; SEELAM, S.; et al. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. **Annals of surgical oncology**, v. 18, n. 7, p. 1837-1844, 2011.

GOSS, P.E.; REID, C.; PINTILIE, M.; LIM R.; et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. **Cancer**, v.85, n.3, p.629-639, feb. 1999.

GREEN, C.R.; HART-JOHNSON, T.; LOEFFLER, D.R. Cancer-related chronic pain: examining quality of life in diverse cancer survivors. **Cancer**, v.117, n.9, p. 1994-2003, may. 2011.

GREENSPAN, J. D.; CRAFT, R.M.; LeRESCHÉ, L.; ARENDT-NIELSEN, L.; et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. **Pain**, v. 132, 2007. Suppl 1, p. S26-S45.

HEMMINKI, K.; SCÉLO, G.; BOFFETTA, P.; MELLEMKJAER, L.; et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. **British journal of cancer**, v. 92, n. 7, p. 1288-1292, 2005.

HILL, T.D.; KHAMIS, H.J.; TYCZYNSKI, J.E.; BERKEL, H.J. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. **Annals of epidemiology**, v. 15, n. 10, p. 773-780, 2005.

HOONING, M. J.; BOTMA, A.; ALEMAN, B.M.P.; BAAJIENS, M.H.A.; et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 5, p. 365-375, 2007.

HURLEY, R.W.; ADAMS, M. C.B.A. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. **Anesthesia and analgesia**, v. 107, n. 1, p. 309-317, jul. 2008.

IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Globacan 2012**: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/Pages/facts\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/facts_sheets_cancer.aspx)> . Acesso em: 17 nov. 2014.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa**. Disponível: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=13>>. Acesso em: 26/08/2014.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Mama**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em: 26 ago. 2014.

IASP - INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **Task Force on Taxonomy - Classification of Chronic Pain**: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2 ed. Seattle: IASP Press, 1994.

IOKA, A.; TSUKUMA, H.; AJIKI, W.; OSHIMA, A. Survival of male breast cancer patients: a population-based study in Osaka, Japan. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 36, n. 11, p. 699-703, 2006.

ISACSON, D.; BINGEFORS, K. Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. **Eur J Pain**.,v.26, p.5-15, 2002.

JUNG, B.F.; AHRENDT, G.M.; OAKLANDER, A.L.; DWORKIN, R.H. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. **Pain**. V. 104, n.1-2, p.1-13, jul. 2003.

KAMILA, C.; BERQVIST, J.; HALL, P.; BEGH, J. How to treat male breast cancer. **Breast**., v.16, dec. 2007. Suppl 2, p.S147-154.

KEPLER, K. L.; STANDIFER, K.M.; PAUL, D.; KEST, B.; et al. Gender effects and central opioid analgesia. **Pain**, v. 45, n. 1, p. 87-94, 1991.

KORDE, L. A.; ZUJEWSKI, J.A.; KAMIN, L.; GIORDANO, S.; et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 12, p. 2114-2122, 2010.

KRZANOWSKA, E.K.; OGAWA, S.; PFAFF, D.W.; BODNAR, R.J. Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. **Brain research**, v. 929, n. 1, p. 1-9, 2002.

KUDEL, I.; EDWARDS, R.R.; KOZACHIK, S.; BLOCK, B.M.; et al. Predictors and consequences of multiple persistent postmastectomy pains. **J Pain Symptom Manage.**, v. 34, n. 6, p. 619-627, dec. 2007.

KWEKKEBOOM, K. Postmastectomy pain syndromes. **Cancer Nurs.** v.19, n.1, p.37-43, feb. 1996.

LARA, C.T.; GOUDY, G.; MacGROGAN, G.; DURAND, M.; et al. Male breast cancer: a review of 52 cases collected at the Institute Bergonie (Bordeaux, France) from 1980 to 2004. **Gynecologie, obstetrique & fertilité**, v. 36, n. 4, p. 386-394, 2008.

LIUKKONEN, S.; SAARTO, T.; MAENPAA, H.; SJOSTROM-MATTSON, J. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. **Acta Oncologica**, v. 49, n. 3, p. 322-327, 2010.

LOUKAS, M.; LOUIS, G.G. Wartmann CT – T2 contributions to the braquial plexus, **Neurosurgery**, v. 60,n. 2suppl1, p.ONS3-18. 2007.

MACRAE, W.A. Chronic pain after surgery. **Br J Anaesth.**, v. 87, n. 1, p. 88-98, jul. 2001.

MANZONI, M.H. Dor pós-operatória - preditores de dor pós-operatória crônica. In: **Tópicos de anestesia e dor**. Rio de Janeiro: SAERJ, 2011. p. 457-469.

MARCHAL, F.; SALOU, M.; MARCHAL, C.; LESUR, A.; et al. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. **Annals of surgical oncology**, v. 16, n. 4, p. 972-978, 2009.

MASTRELLA, A.S.; FERITAS JUNIOR, R.; PAULINELLI, R.R.; SOARES, L.R. Escápula alada pós-linfadenectomia no tratamento do câncer de mama. **Rev Bras Cancerologia**, v. 55, n.4, p. 397-404, 2009.

MERSKEY, H.; et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by IASP subcommittee on taxonomy. **Pain**, v.6, p.249-252, 1979.

MIASKOWSKI, C.; DIBBLE, S. L. The problem of pain in outpatients with breast cancer. In: **Oncology nursing fórum**, v.2, n.5, p. 791-797, 1995.

MITRA, D.; MANNA, A.; SIKDAR, S.K.; SUR, P.K. Clinicopathological study and its prognostic implication in male breast carcinoma. **J Indian Med Assoc.**, v.105, n.12, p.681-683, 686, dec. 2007.

MÜLLER, A.C.; GANI, C.; REHM, H.M.E.; BAMBERG, M.; et al. Are there biologic differences between male and female breast cancer explaining inferior outcome of men despite equal stage and treatment?!. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 188, n. 9, p. 782-787, 2012.

NAHLEH, Z. A.; SRIKANTIAH, R.; SAFA, M.; JAZIEH, A.M.; et al. Male breast cancer in the veterans affairs population. **Cancer**, v. 109, n. 8, p. 1471-1477, 2007.

NDOM, P.; UM, G.;BELL, E.M.D.; ELOUNDOU, A.. A meta-analysis of male breast cancer in Africa. **The Breast**, v. 21, n. 3, p. 237-241, 2012.

NIKOLAJEN, L.; JENSEN, T.S. Phantom limb pain. **Br J Anaesth.**, v. 87, n. 1, p. 107-116, jul. 2001.

NOGUEIRA, E.A.; BERGMANN, A.; PAIXÃO, E.; THULER, L.C.S. Alteração sensitiva, tratamento cirúrgico do câncer de mama e nervo intercostobraquial: revisão da literatura. **Rev Bras de Cancerologia**, v. 56, n.1, p. 85-91, 2010.

OTTINI, L.; PALLI, D.; RIZZO, S.; FEDERICO, M.; et al. Male breast cancer. **Crit Rev Oncol Hematol**; v.73, n.2, p.141-155, fev. 2010.

PACI, E.; CARIDDI, A.; BARCHIELLI, A.; BIANCHI, S.; et al. Long-term sequelae of breast cancer surgery. **Tumori**, v. 82, n. 4, p. 321-324, 1995.

PALMEIRA, C.C.A.; ASHMAWI, H. A.; POSSO, I.P. Sexo e Percepção da Dor e Analgesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 6, p.814-829, 2011.

PAREDES, J. P.; PUENTE, J. L.; POTEL, J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve. **The American journal of surgery**, v. 160, n. 5, p. 525-528, 1990.

PARK, S.; KIM, J.H.; KOO, J.; PARK, B.W.; et al. Clinicopathological characteristics of male breast cancer. **Yonsei medical journal**, v. 49, n. 6, p. 978-986, 2008.

PEREIRA, T.H.; BERGMANN, A.; RIBEIRO, A.C.P.; SILVA, J.G.; et al. Padrão da atividade mioelétrica dos músculos da cintura escapular após linfadenectomia axilar no câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 5, p. 224-9, 2009.

PERKINS, F.M.; KEHLET, H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. **Anesthesiology**, v. 93, n.4, p. 1123-1133, oct. 2000.

PIMENTEL, M. D.; SANTOS, L. C.; GOBBI, H. Avaliação clínica da dor e sensibilidade cutânea de pacientes submetidas à dissecação axilar com preservação do nervo intercostobraquial para tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 29, n.6, p. 291-6, 2007.

RILEY III, J. L.; ROBINSON, M.E.; WISE, E.A.; MYERS, C.D.; et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. **Pain**, v. 74, n. 2, p. 181-187, 1998.

RUDDY, K. J.; WINER, E. P. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. **Annals of oncology**, v.24, p.1434-1443, 2013.

SAHIN, F.; YILMAZ, F; AYSAL, F.; KURAN, B. Compressive neuropathy of long thoracic nerve and accessory nerve secondary to heavy load bearing. **Europa medicophysica**, p. 71-74, n.1, 2007.

SCHAUB, N. P.; MALONEY, N.; SCHNEIDER, H.; FELIBERTI, E.; et al. Changes in male breast cancer over a 30-year period. **The American Surgeon**, v. 74, n. 8, p. 707-712, 2008.

SELCUKBIRICIK, F.; TURAL, D.; AYDOGAN, F.; BESE, N.; et al. Male breast cancer: 37-year data study at a single experience center in Turkey. **Journal of breast cancer**, v. 16, n. 1, p. 60-65, 2013.

SIEGEL, B. M.; MAYZEL, K. A.; LOVE, S. M. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. **Archives of Surgery**, v. 125, n. 9, p. 1144-1147, 1990.

STEVENS, P. E.; DIBBLE, S. L.; MIASKOWSKI, C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. **Pain**, v. 61, n. 1, p. 61-68, 1995.

TABER, K.A.J.; MORISY, L.R.; OSBAHR, A.J. 3<sup>rd</sup>; DICKINSON, B.D. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). **Oncol Rep.**, v.24, n.5, p. 1115-1120, nov. 2010.

TASMUTH, T.; VON SMITTEN, K.; HIETANEN, P.; KATAJA M.; et al. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. **Ann Oncol.**; v. 6, n.5, p.453-459, may. 1995.

TEIXEIRA, M.J. Anatomia e fisiologia das unidades nociceptivas e supressoras da dor. In: **Dor contexto interdisciplinar**. Curitiba: Maio, 2003. p.119-170.

THALIB, L.; HALL, P. Survival of male breast cancer patients: Population based cohort study. *Cancer science*, v. 100, n. 2, p. 292-295, 2009.

THOMAS, E. Original Research: Men's awareness and knowledge of male breast cancer. **Am J Nurs.**, v.110, n.10, p.32-37, oct. 2010. Quiz 41-2.

THULER, L. C. S.; BERGMANN, A. Male breast cancer: clinical-epidemiological characteristics of 1189 Brazilian patients. **The Aging Male**, n. 0, p. 1-6, 2014.

UNRUH, A. M. Gender variations in clinical pain experience. **Pain**, v. 65, n. 2, p. 123-167, 1996.

VIGITEL. **Vigitel Brasil 2013: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Disponível em:<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>>. Acesso em: 18 out, 2014.

WALLACE, M.S.; WALLACE, A.M. LEE, J.; et al. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. **Pain**, v. 66, p.195-205, 1996.

WALSHE, J.M.; BERMAN, A.W.; VATAS, U.; STEINBERG, S.M.; et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. **Breast cancer research and treatment**, v. 103, n. 2, p. 177-183, 2007.

WEISS, J.R.; MOYSICH, K.B.; SWEDE, H. Epidemiology of male breast cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v.14, n. 1, p.20-26, jan. 2005.

WILLSHER, P.C.; LEACH, I.H.; ELLIS, I.O.; BOURKE, J.B.; et al. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. **Am J Surg.**, v. 173, n.3, p. 185-188, mar. 1997.

XIA, L.G.; ZHOU, F.F.; GUO, G.F.; WANG, F.; et al. Chinese female breast cancer patients show a better overall survival than their male counterparts. **Chinese medical journal**, v. 123, n. 17, p. 2347-2352, 2010.

YONEY, A.; KUCUK, A.; UNSAL, M. Male breast cancer: a retrospective analysis. **Cancer/Radiothérapie**, v. 13, n. 2, p. 103-107, 2009.

ZHOU, F.F.; XIA, L.P.; GUO, G.F.; WANG,X.; et al. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute. **The Breast**, v. 19, n. 6, p. 450-455, 2010.

## APÊNDICE A - Revisão sistemática publicada



**British Journal of Medicine & Medical Research**  
4(33): 5179-5192, 2014

SCIENCEDOMAIN *international*  
[www.sciencedomain.org](http://www.sciencedomain.org)



# Prognosis of Male Breast Cancer: A Systematic Review of the Literature

**Paulo Bender<sup>1</sup>, Anke Bergmann<sup>2</sup>, Celia Regina Costa<sup>3</sup>  
and Luiz Claudio Santos Thuler<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Neurology, Federal University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro (RJ), Brazil and Department of Anesthesiology, Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro (RJ), Brazil.*

<sup>2</sup>*Masters Program in Rehabilitation Sciences, University Center Augusto Motta, Rio de Janeiro (RJ), Brazil and Coordination of Education, Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro (RJ), Brazil.*

<sup>3</sup>*Department of Epidemiology, Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro (RJ), Brazil.*

<sup>4</sup>*Department of Neurology, Federal University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro (RJ), Brazil and Clinical Research Coordination, Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro (RJ), Brazil.*

### **Authors' contributions**

*Authors PB and CRC managed the literature searches, collected the data, performed the statistical analysis, checked the analyses, drafted and revised the manuscript. Authors AB and LCST conceived the idea and its analytic strategy, checked data extraction and analyses, interpreted the findings, drafted and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.*

**Review Article**

**Received 28<sup>th</sup> March 2014**  
**Accepted 2<sup>nd</sup> July 2014**  
**Published 19<sup>th</sup> July 2014**

## ABSTRACT

**Objective:** to discuss disease-free survival, overall survival, cancer specific survival, mortality and potential complications of the surgical treatment of breast cancer in men. **Methods:** a systematic review of studies identified in the databases PubMed and Lilacs, using the keywords "breast cancer in men" in combination with the terms "treatment" and "complications", published from 2006 to 2011. **Results:** the review included 20 studies sourced from all continents except Latin America and Oceania. The selected studies included 9,634 cases of male breast cancer diagnosed and treated between 1969 and

\*Corresponding author: Email: [lthuler@inca.gov.br](mailto:lthuler@inca.gov.br);

2009. Several authors have shown that men and women with breast cancer have similar clinical patterns, and that the treatment of male breast cancer persists as an extrapolation of female breast cancer. In primary studies, male survival rates 5 years after surgery ranged from 42% to 100% and, after 10 years, from 43% to 83%. In secondary studies, cancer specific survival at 5 years was 59% and at 10 years was 34%. There was no information regarding complications of surgical treatment. Conclusion: a wide variation in the rates of disease-free survival and overall survival was observed. Further studies should address this specific group, focusing mainly on its biological nature, therapeutic approaches and post-operative complications.

*Keywords: Breast cancer; men; treatment; survival; complications.*

## **1. INTRODUCTION**

The American Cancer Society (ACS) estimates that each year 1.4 million women are diagnosed with breast cancer (BC) in the world [1] and, for 2012, an incidence of 2,190 cases of male BC (MBC) was expected with 410 deaths from the disease [2]. In Brazil, for the year 2013, according to the National Cancer Institute/Ministry of Health, 52,680 new cases of female BC (FBC) were expected. Although there are no estimates of the incidence for males, among the 12,852 deaths from BC in 2010, 147 were men [3]. These figures have important implications for Public Health because 15% to 20% of men with breast cancer have blood relatives with a history of the disease [4,5]. Giordano et al., in a population-based study in the U.S., revealed that between 1973 and 1998 the incidence of MBC increased by 26% while FBC increased by 52% [6].

The scarcity of cases of breast cancer in men prevents the realization of randomized, controlled trials in order for there to be formal recommendations regarding specific diagnosis and treatment; extrapolation thus has to be made from studies with FBC. Furthermore, the rarity of the disease has led to delays in diagnosis, with more than 40% of patients diagnosed at stages III or IV; this results in an adverse prognosis, lower life expectancy related to older age at diagnosis, and the consequent impact of comorbidities and other neoplasms, entailing not only less favourable outcomes but also inducing biases in comparative studies. Lack of awareness in the medical community as well as in the general population also contributes to poor results [7-12].

The aim of this systematic review was to discuss disease-free survival (DFS), overall survival (OS), disease specific survival (DSS), mortality and potential complications of the surgical treatment of breast cancer in men.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 Strategy for the Identification of Studies**

An online survey was conducted in the databases PubMed and Lilacs, using the keywords "breast cancer in men" in combination with the terms "treatment" and "complications", covering the period from 2006 to 2011. The languages used for selection were Spanish, French, English and Portuguese.

## **2.2 Criteria for Selection of Studies**

### **2.2.1 Inclusion**

Studies of human beings, conducted in the male population diagnosed with breast cancer, with a summary available in the database, with observational design (cohort, case-control and transversal), having the outcomes of interest: complications, survival (DFS, OS and DSS) and mortality.

### **2.2.2 Exclusion**

Case reports or case series with less than 10 cases in men, studies with qualitative analysis, studies of risk factors for breast cancer as the primary outcome, studies involving other types of cancer, duplicate publications.

## **2.3 Methods of Revising the Eligibility Criteria for Studies**

We identified 178 studies (170 PubMed and 9 Lilacs; 1 study was simultaneously documented in the two databases). Two reviewers evaluated the eligibility criteria in an open manner (unblinded). When there was no agreement among the reviewers regarding the eligibility criteria, a third reviewer was consulted, establishing a consensus.

The first review was conducted by reading the titles and abstracts; however, 150 studies were excluded: 29 descriptive reviews of the literature; 41 case reports; 2 qualitative studies; 34 studies assessing risk factors, family and genetic aspects; 31 studies involving other types of cancers and diseases; 3 studies of basic/experimental research and 10 diagnostic studies. For the second stage of the review, 28 studies were obtained in full in order to read the methodology and final assessment according to the eligibility criteria defined for this systematic review; excluded at this stage were: 4 studies which did not incorporate the outcomes of interest; 2 studies regarding diagnostic method; 1 case report; and 1 study which was common to the two publications. This systematic review includes, therefore, the critical evaluation of 20 studies (Fig. 1).

## **2.4 Extraction and Synthesis of Data**

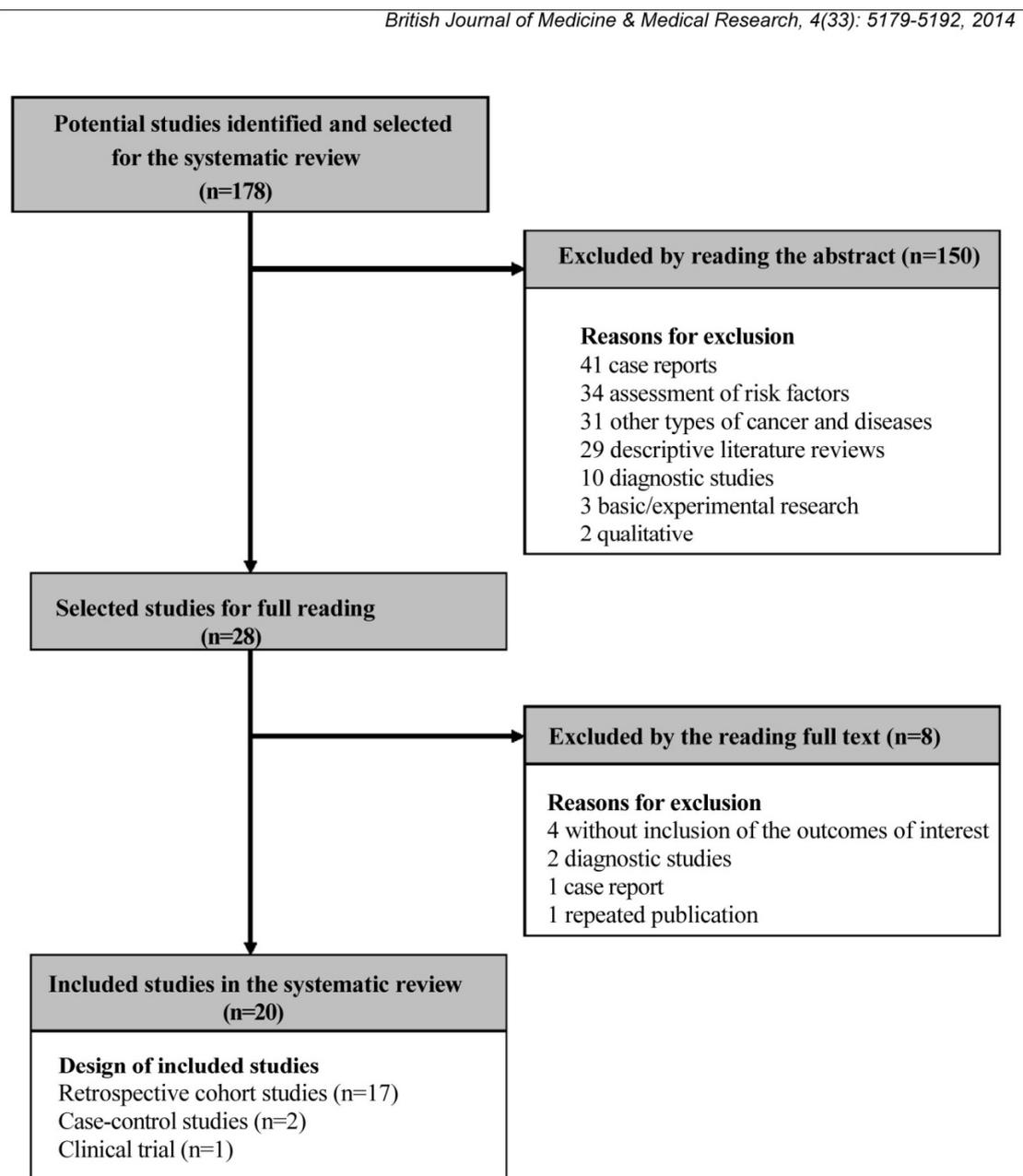
Data extracted from the studies included in this review were stored in tables, including information related to the following characteristics:

### **2.4.1 Identification and methodology**

Main author; country where the study was performed; year of publication; period of inclusion of patients; type of study; source of data (primary or secondary); total number of patients included; distribution of patients according to gender; duration of follow-up.

### **2.4.2 Characteristics of the patients**

Age; ethnicity; clinical and pathological staging; pathological nodal status; histological grade; hormone receptor; HER2 receptor.



**Fig. 1. Criteria of eligibility for articles identified for systematic review**

#### **2.4.3 Treatments performed**

Type of breast surgery; type of axillary surgery; radiation therapy; hormone therapy; chemotherapy; other treatments performed.

#### **2.4.4 Outcomes**

DFS, OS, DSS, mortality and complications of surgical treatment for breast cancer in men.

The data were presented as absolute numbers and percentages were calculated based on valid data.

### **3. RESULTS**

#### **3.1 Design and General Characteristics of the Included Studies**

The data on the characteristics of the studied population and the methods used in the studies identified for this review are described in Table 1. The 20 selected studies represented all continents except Latin America and Oceania, seven of them were from the United States, three from France and two each from China and Turkey. Sweden, Finland, Korea, India, Japan and Libya had one publication each. The selected studies included 9,634 cases of male breast cancer diagnosed and treated between 1969 and 2009. Nine studies analysed female breast cancer cases as well. Primary databases were used exclusively for 8 studies, while 10 studies analysed only secondary databases; 2 studies used both types of data. In relation to the origin of the patients, 8 studies were multicentric and 12 were from a single institution.

The studies were predominantly of retrospective cohorts (85%). We also identified two matched case-control studies [13,14]. The study by Walshe et al. [15], although described as a prospective clinical trial, presented data that suggested a prospective cohort that was later compared with secondary data from the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (NCI SEER).

#### **3.2 Primary Studies (n=10 studies)**

Ten primary studies comprised 888 men with breast cancer whose ages ranged from 22 to 94 years. Regarding ethnicity, only two authors analysed this feature. Walshe et al. [15] described 10% of African Americans in their study while Shaub et al. [19] showed a range between 54% and 61% of African Americans in the 2 analysed cohorts.

In 4 studies [16-19] the distribution by clinical staging comprised 606 patients; for 76 (13%) of these, no stage was provided. In those with a known stage, 67% of the cases were stage II to IV (stage II= 53%, stage III= 12% and stage IV= 2%), in other words, they had advanced tumours larger than 2 cm; stage I was described in 33% of the patients. Nine studies [15-23] described the histological type (n=780) and the predominant type was invasive ductal carcinoma, representing 96% of the analysed data. Ductal carcinoma *in situ* (DCIS) accounted for only 2% of tumours, according to available information.

Relative to nodal status, Walshe et al. [15] only selected patients with positive lymph nodes exposed to adjuvant chemotherapy to determine overall long term survival. In the other studies, the proportion of patients with axillary impairment ranged from 19% (6 of 32 patients) [12] to 94% (74 of 79 patients) [24].

Table 1. Methodological characteristics of included studies (n=20)

Author	Country	Year of publication	Period	Type of study	Database	Patients total	Cases of MBC	% of MBC	Follow up (years)
Anderson et al. [27]	USA	2010	1973-2005	RC	S/M	841299	5494	0.65	-
Atahan et al. [31]	Turkey	2006	1994-2001	RC	S	42	42	100	2
Crew et al. [25]	USA	2007	1991-2002	RC	S/M	510	510	100	5
Cutuli et al. [16]	France	2010	1990-2005	RC	P/M	489	489	100	5
El Habbash et al. [17]	Libia	2009	1990-2008	RC	P	1568	22	1.4	-
Fogh et al. [20]	USA	2011	1990-2003	RC	P/M	42	42	100	8
Gnerlich et al. [26]	USA	2011	1988-2003	RC	S/M	246,059	1,541	0.6	-
Ioka et al. [29]	Japan	2006	1975-1997	RC	S/M	19,869	97	0.5	-
Lara et al. [21]	France	2008	1980-2004	RC	P/S	52	52	100	7*
Liukkonen et al. [22]	Finland	2010	1981-2006	RC	P	58	58	100	5*
Marchal et al. [13]	France	2009	1980-2002	CC	S	174	58	33.3	10
Mitra et al. [24]	India	2007	1994-2003	RC	P	3176	79	2.5	6*
Nahleh et al. [32]	USA	2007	1995-2005	RC	S/M	3,025	612	20.2	-
Park et al. [23]	Korea	2008	1985-2007	RC	P	4,668	20	0.4	-
Shaub et al. [19]	USA	2008	A: 1972-1991 B: 1992-2005	RC	P	28	28	100	-
Thalib et al. [28]	Sweden	2009	1970-1997	RC	S/M	30,280	269	0.9	-
Walshe et al. [15]	USA	2007	1974-1988	CT	P/S	960	31	3.2	23
Xia et al. [14]	China	2010	1969-2004	CC	S	A: 105 B: 54	A: 35 B: 18	33.3	-
Yoney et al. [18]	Turkey	2009	1996-2004	RC	P	39	39	100	5*
Zhou et al. [30]	China	2010	A: 1969-1997 B: 1998-2009	RC	S	A: 35 B: 35	A: 35 B: 35	100 100	A: 8 B: 4

\* Average time, Legend: P= primary study; S= secondary study; M= multicentric study; RC= retrospective cohort; CC= case-control; CT= clinical trial; MBC= male breast cancer; FBC= female breast cancer

The degree of tumour differentiation was reported in only 50% of the studies involving 661 patients with valid data; 261 cases (29%) had no known classification [16,20-23]. It was observed that 54% were classified as G2 (moderately differentiated). The remaining cases were well-differentiated (G1 - 22%) or poorly differentiated (G3 - 24%); 9 cases (2%) were classified as G2/G3. Of the 719 tumours assayed for estrogen receptors, 91% were positive and 9% were negative. Only three authors described the pathological staging in their series, totaling 518 cases [16,20,23]. The majority of cases were classified as stage I (46%), followed by stage III and IV (30%) and stage II (23%). In turn, HER2 biomarker research was performed on a cohort of Shaub et al. and in the study of Liukkonen et al. [19,22] with a very uneven distribution: 60% (3 positive out of 5 cases) and 11% (2 positive out of 19 cases), respectively.

The studies reported therapeutic modalities employed in 759 men with breast cancer, prevailing radical mastectomy (86%). Conservative surgery and simple mastectomy were performed in 8% and 5% of cases, respectively. Axillary lymphadenectomy was performed in 90% and sentinel node biopsy in 4%. In only 1% of cases, surgical treatment was not performed. Adjuvant treatments comprised radiotherapy (72%), chemotherapy (40%) and hormone therapy (65%); 9 cases were treated with orchiectomy and 1 with trastuzumab [15-24].

### 3.3 Secondary Studies (n=10 studies)

Ten selected secondary studies covered 8,746 cases of male breast cancer, which the authors obtained data from: national databases such as the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) in the United States [25-27], and the Swedish Cancer registration database [28]; regional databases such as the Osaka Cancer Registry in Japan [29], and the Lorraine Comprehensive Cancer Centre in France [13]; and institutions such as the Cancer Center of the University of Sun Yat-Sen [14-30], the Department of Radiology of the Hacettepe University in Turkey [31] and the Veterans' Central Cancer Registry in the United States [32]. The number of cases included per centre ranged from 42 [31] to 5,494 [27].

In the distribution of the tumours according to staging (n=8,078), stage I predominated, accounting for 39% of cases, followed by ill-defined stages (26%), stage II with 15% and cases in situ with 9%, stages III 4% and IV 7%. The unknown stage was 8% of cases. Regarding nodal status among the known cases (n=5,677), there was a predominance of negative axillary nodal status (58%), followed by axillary lymph node involvement (42%). In over a third of cases (35%), this aspect was not known or was not provided. There was some heterogeneity in the classification of histological grade (n=5,624): 62% were well or moderately differentiated (G1 or G2), 38% poorly differentiated (G3); in 34% of cases, the histological grade was unknown or not provided. The study of estrogen receptors in these series showed that, of the known cases, approximately 93% were positive; in 47% (n=4,110) of cases, this information was unknown or not considered. The identification of HER2 was performed in only 9 cases, 2 of which were positive.

In 75% of the cases from the secondary studies, the surgical treatment adopted was not reported. In the reported studies (n=2,162), radical mastectomy was the predominant procedure in 82% of the cases, followed by conservative surgery (14%). In only one case a simple mastectomy was performed and no surgical treatment was undertaken in 4% of patients [14,25,26,30,31]. However, information regarding the axillary status confirmed 5,877 cases (95%) with lymphadenectomy *versus* 334 cases (5%) without lymphadenectomy, and

sentinel lymph node research was not mentioned. Radiation therapy, chemotherapy and hormone therapy were applied in 18%, 16% and 13% of cases respectively. Treatments such as orchiectomy and the use of trastuzumab were not performed.

### **3.4 Survival and Mortality**

Regarding survival time (Table 2), in the primary studies, five authors contemplated the DFS in their analyses, ranging from 42% to 100% and from 43% to 83%, at 5 and 10 years respectively [16,18,20,23,24]. This last value (DFS 83% in 10 years) was registered in the group of patients who received a combination of radiotherapy and adjuvant hormone therapy [20]. In the series by Mitra et al. [24], the DFS ranged from 54% to 71% in five years, when patients were stratified according to the presence of lymph node involvement. OS at 5 years was 43% (1972 to 1991) and 51% (1992-2005) in the two cohorts studied by Shaub et al. [19], reaching 100% in the Fogh et al. [20] series of radiotherapy and adjuvant hormone therapy studies. The Lara et al. [21] series presented the worst OS result at 10 years (32%), while the cohort of radiotherapy and adjuvant hormone therapy of Fogh et al. [20] and the post-menopausal cohort of Xia et al. [14] reached 100%. Walshe et al. [15] showed in their series a probability of OS at 10 years of approximately 65%; 52% at 15 years and 42% at 20 years. A multicentric study, which included 489 patients, presented an OS of 81% and 59% at 5 and 10 years, respectively, and a DSS of 89% and 72%, at 5 and 10 years respectively [16].

In secondary studies, only one author contemplated OS, DSS and DFS at 5 and 10 years, observing values of 59% and 34%, 73% and 55%, and 67% and 46%, respectively [13]. For the series described by Atahan et al. [31], the OS was 77% and DFS 42%, both in 5 years. Thalib et al. [28] describe the OS at 5 and 10 years with values of 79% and 75%. Crew et al. [25] analysed survival by race and found 66% and 90% OS at 5 years for blacks and whites respectively. Nahleh et al. [32] showed a median OS at 7 years for cases of MBC significantly lower than the 10 years described for the population with FBC. Finally, the total number of deaths from breast cancer in the series described by Gnerlich et al. [26] was 16% for men while for women this percentage was 13%.

For Anderson et al. [27] specific mortality was 16% in both men and women. Ioka et al. [29] described the DSS at 5 years of 71%. Comparing radical mastectomy and modified radical mastectomy, Zhou et al. [30] studied two cohorts of 35 men, and found 69% and 80% of OS at 5 years. The study by Xia et al. [14] that compared men and women with breast cancer showed that the OS at 5 and 10 years was higher in women; in a second group which compared men with post-menopausal women with breast cancer, a similar prognosis was observed between men and women.

Table 2. Survival in included studies (n=20)

Author	DFS (%) 5 years	DFS (%) 10 years	OS (%) 5 years	OS (%) 10 years	Other analyzed outcomes
Anderson et al. [27]	-	-	-	-	SM: 16%
Atahan et al. [31]	42	-	77	-	-
Crew et al. [25]	-	-	-	-	-
Blacks	-	-	66	-	-
Whites	-	-	90	-	-
Cutuli et al. [16]	-	-	81	59	DSS 5 years: 89%; 10 years: 72%
El Habbash et al. [17]	-	-	57	-	-
Fogh et al. [20]	-	-	-	-	-
HT adjuvant 5 years	100	90	100	83	-
HT adjuvant < 5 years	79	62	83	71	-
RT adjuvant	90	75	90	90	-
RT+ HT adjuvant	100	83	100	100	-
QT adjuvant	80	64	83	78	-
No adjuvant	81	68	85	65	-
Gnerlich et al. [26]	-	-	-	-	SM: 16%
Ioka et al. [29]	-	-	-	-	DSS 5 years: 71%
Lara et al. [21]	-	-	69	32	-
Liukkonen et al. [22]	-	-	75	-	-
Marchal et al. [13]	66.5	46	59	34	DSS 5 years: 73%; 10 years: 55%
Mitra et al. [24]	-	-	-	-	SM 5 years: 67%; 10 years: 46%
LN positive	54	-	67	-	-
LN negative	71	-	78,5	-	-
Nahleh et al. [32]	-	-	-	-	OS: 7 years (median)
Park et al. [23]	98	82	86	76	-
Shaub et al. [19]	-	-	-	-	-
A	-	-	43	-	-
B	-	-	51	-	-

Table 2 Continued in next page.....

Author	DFS (%) 5 years	DFS (%) 10 years	OS (%) 5 years	OS (%) 10 years	Other analyzed outcomes
Thalib et al. [28]	-	-	79	75	AMR: 2,31%
Walshe et al. [15]	-	-	-	64.5	OS 15 years: 52%; 20 years: 42%
Xia et al. [14]	-	-	-	-	-
A	-	-	82	60	-
B	-	-	86	66	-
Yoney et al. [18]	66	-	80	-	-
Zhou et al. [30]	-	-	-	-	-
A	-	-	68	-	-
B	-	-	80	-	-

Legend: DFS= disease-free survival; OS= overall survival; SM= specific mortality; DSS= Disease-specific survival; AMR= annual mortality rate; HT= hormone therapy; CT= chemotherapy; RT= radiotherapy; LN= lymph nodes

#### **4. DISCUSSION**

The increasing incidence of MBC has raised interest in this pathology. Among the risk factors for developing the disease are age, genetic factors mainly related to the BRCA 2 mutations, circumstances in which there is a change of sex hormone levels with hyperestrogenism such as testicular abnormalities, Klinefelter syndrome, obesity, use of exogenous estrogen and testosterone and liver diseases, among others. It is doubtful whether there is an association between gynecomastia and an increased risk of breast cancer [8,33].

In men, the painless tumour, which usually manifests as a retroareolar mass, is found in more advanced stages than in women [21,32]. There is a predominance of invasive ductal carcinoma, well differentiated tumours, and estrogen receptor is positive [21]. Overexpression of HER2 is between 11% and 15% of cases and does not seem to represent an isolated prognostic factor in OS [9,34,35]. However, data on HER2 are extremely limited for drawing any conclusions. Multivariate analysis of the series shows that the nodal involvement and tumour size are isolated prognostic factors for OS [16,18,21]. In the studies by Park et al. [23], whose sample consisted of 20 men, nodal involvement, tumour size, hormone receptor status and tumour differentiation were associated with lower OS, but without statistical significance.

Modified radical mastectomy was the predominant surgical treatment on primary and secondary baseline studies, with a value of 100% in the series of Xia et al. [14], without a worsening in OS when compared with radical mastectomy. Conservative surgery does not play a major role in the treatment of breast cancer in men, since it is significantly associated with worse local disease control [36]. Marchal et al. [13] report in their series that the risk of local recurrence was higher in men than in women because of the small volume of breast tissue, with easy access to the lymphatic network and direct extension to the wall muscles of the chest.

Lymphadenectomy is the axillary standard approach. However, for clinically negative axilla, adoption of the sentinel lymph node (SLN), which is well established in the investigation of lymph node involvement in women who felt less pain, paresthesia, edema, and better arm mobility when submitted only to the SLN, is proposed as an ideal approach in men, in well selected cases - T1 N0 [10,12,16,22].

Adjuvant therapy, which has never been evaluated in randomised prospective clinical trials, predominantly consisted of hormone therapy, radiation therapy and chemotherapy. Aromatase inhibitors, trastuzumab and orchiectomy were rarely used. Fogh et al. [20] show in their studies that the best results in OS at 5 and 10 years were obtained with the association of hormone therapy for 5 years and radiation therapy ( $P=0.03$ ), suggesting the potential benefit of this therapeutic association [

In regard to complications, there are no specific data for the male population undergoing surgical treatment, and approaches are extrapolated from experiences with women with breast cancer. Only Mitra et al. [24] note that the two most common late effects found were arm edema and restriction of shoulder movements.

Gender was not a significant predictor of survival after adjusting for other variables [13,14,37]. However, Gnerlich et al. [26] describe in their series higher cancer-specific mortality only for male breast cancer stage I, although with no clinical significance.

Due to the relative scarcity of studies, the treatment of breast cancer among men persists as an extrapolation of female breast cancer. The ideal disease management in men remains unknown as well as their biological peculiarities. Inter-institutional efforts should be encouraged in order to undertake more clarifying studies.

However, this systematic review is mainly limited by the fact that the data are related to patients diagnosed and treated between 1969 and 2009. During this period, important changes were introduced in medical practice, which makes it difficult to compare studies and extrapolate the results to today's world. However, the results allow us to understand the magnitude of breast cancer in men, by aggregating information from different populations.

## **5. CONCLUSION**

The review included 20 studies, the majority (n=17) with retrospective design. The analysed studies contemplated the inclusion of 9,634 men (1%) and 1,142,032 women (99%) diagnosed and treated between 1969 and 2009. In primary studies, male survival at 5 years ranged from 42% to 100% and in 10 years, from 43% to 83%. In secondary studies, DSS at 5 years was 59% and at 10 years was 34%. Several authors have shown that, while men and women with breast cancer have similar clinical patterns, the treatment of male breast cancer persists as an extrapolation of female breast cancer. However, further studies should address this specific group, focusing mainly on its biological nature, therapeutic approaches and post-operative complications.

## **CONSENT**

Not applicable.

## **ETHICAL APPROVAL**

Not applicable.

## **COMPETING INTERESTS**

Authors have declared that no competing interests exist.

## **REFERENCES**

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd edition. Atlanta: American cancer society; 2011. [Access on 2013 Ago 30]. Available:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>
2. American Cancer Society. Breast Cancer in Men. Atlanta: American cancer society; 2010. [Access on 18 Oct 2012]. Available:<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003091-pdf.pdf>
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Mama. Rio de Janeiro: INCA. [accesson: 2013 Ago 11]. Available: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
4. Reis LO, Dias FG, Castro MA, Ferreira U. Male breastcancer. Aging Male. 2011;14(2):99-109.

5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):20-6.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 2004;101(1):51-7.
7. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(2):141-55.
8. Giordano SH. A review of the diagnostic and management of male breast cancer. *Oncologist.* 2005;10(7):471-9.
9. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol.* 2008;6:58.
10. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367:595-604.
11. Thomas E. Original Research: Men's awareness and knowledge of male breast cancer. *Am J Nurs.* 2010;110(10):32-7:39-40.
12. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist.* 2007;12(5):512-5.
13. Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have the same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):972-8.
14. Xia LP, Zhou FF, Gou GF, Wang F, Wang X, Yuan Z, et al. Chinese female breast cancer patients show a better overall survival than their male counterparts. *Chinese Med J.* 2010;123(17):2347-2352.
15. Walshe JM, Berman AW, Vatas U, Steinberg SM, Anderson WF, Lippman ME, et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20 year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103:177-183.
16. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(3):246-54.
17. El-Habbash MM, Abukris A. Alwindi. Male breast cancer in Tripoli, Libya. *Saudi Med J.* 2009;30(8):1060-1062.
18. Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer Radiother.* 2009;13(2):103-7.
19. Schaub NP, Maloney N, Schneider H, Feliberti E, Perry R. Changes in male breast cancer over a 30-year period. *Am Sug.* 2008;74(8):707-11;discussion 711-2.
20. Fogh S, Hirsch AE, Langmead JP, Goldberg SI, Rosenberg CL, Taghian AG, et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2011;11(1):39-45.
21. Lara TC, Goudy G, Mac Grogan G, Durand M, Dilhuydy JM, Avril A, Stoeckle E, et al. Cancer du sein chez l'homme : à propos de 52 cas pris en charge à l'institut Bergonié de Bordeaux entre 1980 et 2004. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2008;36(4):386-394.
22. Liukkonen S, Saarto T, Mäenpää H, Sjöström-Mattson J. Male breast cancer: A survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. *Acta Oncologica,* 2010;49(3):322-327.
23. Park S, Kim JH, Koo J, Park BW, Lee KS. Clinicopathological Characteristics of Male Breast Cancer. *Yonsei Med J.* 2008;49(6):978-986.
24. Mitra D, Manna A, Sikdar SK, Sur PK. Clinicopathological study and its prognostic implication in male breast carcinoma. *J Indian Med Assoc.* 2007;105(12):681-3, 686.

25. Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, Hershman DL. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1089-98.
26. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Seelam S, Kimbuende E, et al. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):1837-1844.
27. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):232-9.
28. Thalib L, Hall P. Survival of male breast cancer patients: Population-based cohort study. *Cancer Sci*. 2009;100:292-295.
29. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Survival of male breast cancer patients: a population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(11):699-703
30. Zhou FF, Xia LP, Guo GF, Wang X, Yuan ZY, Zhang B. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute. *Breast*. 2010;19(6):450-5.
31. Atahan L, Yildiz F, Selek U, Sari S, Gurkaynak M. Postoperative radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: a single institute experience. *Natl Med Association*. 2006;98(4):559-563.
32. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji. Male breast cancer in the veterans affairs population. *Cancer*. 2007;109(8):1471-7.
33. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1434-1443.
34. Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, Thorstenson S, Bergkvist L, Amin RM, et al. Evaluation of histopathological parameters in male breast cancer reveals differences compared with female breast cancer. *Cancer Res*. 2011;71(24 Suppl):Abstract nr P4-19-04. [Access on 2013 Aug 5]  
Available:[http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/71/24\\_MeetingAbstracts/P4-19-04](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/71/24_MeetingAbstracts/P4-19-04).
35. Ottini L, Capalbo C, Rizzolo P, Silvestri V, Bronte G, Rizzo S, et al. HER2-positive male breast cancer: an update. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2010;2:45-58.
36. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JF. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103(1):11-21.
37. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph KA, Ditkoff BA, Schnabel FR, Kinne DW. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg*. 2004;139(10):1079-82.

© 2014 Bender et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Peer-review history:*

The peer review history for this paper can be accessed here:  
<http://www.sciencedomain.org/review-history.php?iid=604&id=12&aid=5380>

## APÊNDICE B - Instrumento de Coleta

### PERFIL DE CÂNCER DE MAMA EM HOMENS

Número no estudo:

Etiqueta:

#### IDENTIFICAÇÃO

Prontuário (PRONTUÁRIO)

Data matrícula (DATAMATR) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data nascimento (DATANASCI) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Raça/Cor/Etnia: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casado (2) companheiro (3) divorciado/separado (4) viúvo (5) solteiro (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (3) 1º completo (5) 2º completo (7) superior completo  
(2) 1º incompleto (4) 2º incompleto (6) superior incompleto (9) sem informação

Ocupação anterior (PROFANT) \_\_\_\_\_

Ocupação atual (PROFATU) (1) aposentado ( ) outra \_\_\_\_\_ (no momento do diagnóstico do câncer)

Relato de consumo de álcool (ETILIS) (1) não (2) eventual (3) freqüente

Relato consumo de tabaco (TABACO) (1) não (2) eventual (3) freqüente

Atividade física (1) não (2) sim

História familiar de câncer (HISTFAM) (1) não (2) sim (parestese e local) \_\_\_\_\_

História pessoal de câncer (HISTFAM) (1) não (2) sim (local e data) \_\_\_\_\_

#### ESTADIAMENTO CLÍNICO (DADOS DA PRIMEIRA CONSULTA MÉDICA)

Tamanho do tumor (CLINTAM) (1) T0 (sem tumor) (3) T1 (< 2,0 cm) (5) T3 (> 5,0 cm) (9) sem informação  
(2) Tis (in situ) (4) T2 (> 2,0 e < 5,0) (6) T4 (extensão torácica/pele)

Status dos linfonodos (CLINLFN) (1) N0 (ausência de metástases) (2) N1 (meta axilar, homo, móvel) (9) sem informação

Metástase (CLINMETA) (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) (9) sem informação

Local da metástase (METALOC) \_\_\_\_\_

Estadiamento Clínico (CLINEST) (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) IV

#### PRESENÇA DE COMORBIDADES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

Hipertensão arterial (HAS) (1) não (2) sim

Tratamento para Diabetes Mellitus (DIABE) (1) não (2) sim medicamentoso (3) sim dietético

Cardiopatias (CARDIO) (1) não (2) ICC, angioplastia, IAM, angina, revascularização

Síndrome de Klinefelter (SIDKLI) (1) não (2) sim (sem confirmação genética) (2) sim (com confirmação genética)

Ginecomastia (GINECOM) (1) não (2) sim

Infertilidade (INFERT) (1) não (2) sim

Doença benigna de mama (DCBENIG) (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

Hepatopatias (HEPATO) (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

Patologia testicular (PATOTEST) (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

Pneumopatias (PNEUMO) (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

Outras patologias prévias (OUTRAPAT) (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

#### TRATAMENTO NEO-ADJUVANTE

( ) NÃO REALIZADO

Quimioterapia neo (NEOQT) (1) Não (3) AC (5) A → CMF (9) Sem informação  
(2) FAC (4) CMF (6) Outros \_\_\_\_\_

Número de ciclos (NEOQTICICL)   Data início (NEOQTINI) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data término (NEOQTTER) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Complicações relatadas \_\_\_\_\_

Radioterapia (NEORXT) (1) Não (2) sim

Data início (NEORXTINI) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data término (NEORXTTER) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Complicações relatadas \_\_\_\_\_

**Hormônioterapia neo (NEOHT)** (1) Não (3) Arimidex (9) Sem informação  
 (2) Tamoxifeno (4) \_\_\_\_\_

**Data início (NEOHTINI)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Data término (NEOHTTER)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Complicações relatadas** \_\_\_\_\_

#### AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA PRÉ-OPERATÓRIA

**Linfedema (linfpre)** (1) não (2) sim (3) sem informação

**Dor no MS\* afetado (dor pré)** (1) não (2) sim (EVA\_\_\_\_) (3) sem informação

**Amplitude de movimento do MS** (1) normal (2) funcional (3) limitada (9) sem informação

**Outro** (1) não (2) sim (3) sem informação  
 \* membro superior

#### DADOS CIRÚRGICOS

**Altura (serviço de nutrição) (ALTURA)**

**Peso (serviço de nutrição) (PESO)**

**Data da cirurgia (DATACIRURG)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Lado da cirurgia (LADOCIRURG)** (1) Direito (2) Esquerdo

**Cirurgia realizada (TIPOCIRURG)** (1) Halsted (3) Higiênica (5) Patey (7) ressecção segmentar  
 (2) Simples + BLS (4) Madden (6) LA exclusiva (9) Sem informação

**Abordagem axilar (ABAXILA)** (1) não (3) Nível I (5) Nível III (7) LA sem informação do nível  
 (2) Sentinela (4) Nível II (6) Amostragem (9) Sem informação

**Complicações trans (COMPLTRANS)** (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

**Comp. pós imediata (COMPLPOI)** (1) não (2) cardiovascular (3) respiratória (4) outra \_\_\_\_\_

**Relato de lesão de N. Bell\*\*** (1) não (2) sim (3) sem informação

**Relato de lesão de N. ICB\*\*\*** (1) não (2) sim (3) sem informação  
 \*\* Nervo de Bell \*\*\*Nervo Intercostobraquial

#### AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA IMEDIATA (DURANTE INTERNAÇÃO CIRÚRGICA)

**Parestesia N. ICB** (1) não (2) sim (9) sem informação

**Escápula alada** (1) não (2) sim (9) sem informação

**Dor no MS afetado** (1) não (2) sim (EVA\_\_\_\_) (9) sem informação

**Edema (>2cm)** (1) não (2) sim (9) sem informação

**Hematoma** (1) não (2) com revisão de hemostasia (3) sem revisão de hemostasia

**Outros** (1) não (2) sim \_\_\_\_\_

#### AVALIAÇÃO DA FERIDA –OPERATÓRIA (SALA DE CURATIVO)

**Data de alta do curativo** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Necrose tecidual** (1) não (2) sim (9) sem informação

**Deiscência espontânea** (1) não (2) sim (9) sem informação

**Seroma** (1) não (2) sim (9) sem informação

**Infecção no sítio cirúrgico - 30 dias pós operatório (PO)**  
 (1) não (2) drenagem purulenta (3) febre (4) abertura da ferida com cultura positiva  
 (5) prescrição de antimicrobiano (9) sem informação

**Outros** \_\_\_\_\_

**LAUDO HISTOPATOLÓGICO**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Lado do tumor: ( 1 ) Direito ( 2 ) Esquerdo ( 3 ) Bilateral

Linfonodos retirados (LFNRETIRAD) \_\_\_\_\_

Linfonodos positivos (LFNPOSIT) \_\_\_\_\_

Tipo histológico (TIPOHISTOL) ( 1 ) CDI ( 3 ) lobular in situ ( 5 ) medular ( 7 ) sarcoma ( 9 ) sem informação  
 ( 2 ) ductal in situ ( 4 ) lobular invasivo ( 6 ) inflamatório ( 8 ) outros \_\_\_\_\_

Grau histológico (HPTGRAU) ( 1 ) Grau 1 ( 2 ) Grau 2 ( 3 ) Grau 3 ( 9 ) Sem informação

Classificação T (HPTTUMO) ( 1 ) T0 (sem tumor) ( 3 ) T1 (<2,0 cm) ( 5 ) T3 (>5,0 cm) ( 7 ) TX  
 ( 2 ) Tis (in situ) ( 4 ) T2 (>2,0 e <5,0) ( 6 ) T4 (extensão torácica/pele) ( 9 ) sem informação

Classificação N (HPTLFN) ( 1 ) N0 (ausência de metástases) ( 3 ) N2 (meta axilar fixo) ( 5 ) NX

Classificação M (HPTMETA) ( 1 ) M0 (ausência de metástase) ( 2 ) M1 (presença de metástase) ( 9 ) sem informação

Estadiamento (HPTEST) ( 1 ) 0 ( 2 ) I ( 3 ) II A ( 4 ) II B ( 5 ) III A ( 6 ) III B ( 7 ) IV ( 9 ) sem informação

Receptor Estrogênio (RECEST) ( 1 ) Positivo ( 2 ) Negativo ( 9 ) Sem informação

Receptor Progesterona (RECPROG) ( 1 ) Positivo ( 2 ) Negativo ( 9 ) Sem informação

HER2 ( 1 ) Positivo ( 2 ) Negativo ( 9 ) Sem informação

**TRATAMENTO ADJUVANTE****( ) NÃO REALIZADO**

Quimioterapia adj (ADJQT) ( 1 ) Não ( 3 ) AC ( 5 ) A → CMF ( 9 ) Sem informação  
 ( 2 ) FAC ( 4 ) CMF ( 6 ) Outros \_\_\_\_\_

Número de ciclos (ADJQTCICL)   Data início (ADJQTINI) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data término (ADJQTTER) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Complicações relatadas \_\_\_\_\_

Radioterapia (ADJRXT) ( 1 ) não ( 2 ) sim

Local (LOCRXTAD) ( 1 ) com cadeia linfática ( 2 ) sem cadeia linfática

Data início (ADJRXTINI) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data término (ADJRXTTER) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Complicações relatadas \_\_\_\_\_

Hormônioterapia adj (ADJHMT) ( 1 ) Não ( 3 ) Arimidex ( 9 ) Sem informação

( 2 ) Tamoxifeno ( 4 ) Outra \_\_\_\_\_

Data início (ADJHMTINI) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data término (ADJHMTTER) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Complicações relatadas \_\_\_\_\_

**ACOMPANHAMENTO NO PÓS OPERATÓRIO AMBULATORIAL**

Data da avaliação fisioterapêutica \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Parestesia ICB ( 1 ) não ( 2 ) sim ( 9 ) sem informação

Escápula alada ( 1 ) não ( 2 ) sim ( 9 ) sem informação

Dor no MS afetado ( 1 ) não ( 2 ) sim (EVA \_\_\_\_\_) ( 9 ) sem informação

Edema (&gt;2cm) ( 1 ) não ( 2 ) sim ( 9 ) sem informação

Restrição articular MMSS ( 1 ) completa ( 2 ) funcional ( 3 ) incompleta ( 9 ) sem informação

Hematoma ( 1 ) não ( 2 ) com revisão de hemostasia ( 3 ) sem revisão de hemostasia

Outros ( 1 ) não ( 2 ) sim \_\_\_\_\_

Data da avaliação fisioterapêutica \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Parestesia ICB ( 1 ) não ( 2 ) sim ( 9 ) sem informação

Escápula alada ( 1 ) não ( 2 ) sim ( 9 ) sem informação

Dor no MS afetado ( 1 ) não ( 2 ) sim (EVA \_\_\_\_\_) ( 9 ) sem informação

Edema (&gt;2cm) ( 1 ) não ( 2 ) sim ( 9 ) sem informação

Restrição articular MMSS ( 1 ) completa ( 2 ) funcional ( 3 ) incompleta ( 9 ) sem informação

<b>Hematoma</b>	( 1 ) não	( 2 ) com revisão de hemostasia	( 3 ) sem revisão de hemostasia
<b>Outros</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim _____	

**Data da avaliação fisioterapêutica**      \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

<b>Parestesia ICB</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	( 9 ) sem informação
<b>Escápula alada</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	( 9 ) sem informação
<b>Dor no MS afetado</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim (EVA _____)	( 9 ) sem informação
<b>Edema (&gt;2cm)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	( 9 ) sem informação
<b>Restrição articular MMSS</b>	( 1 ) completa	( 2 ) funcional	( 3 ) incompleta      ( 9 ) sem informação
<b>Hematoma</b>	( 1 ) não	( 2 ) com revisão de hemostasia	( 3 ) sem revisão de hemostasia
<b>Outros</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim _____	

**Data da avaliação fisioterapêutica**      \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

<b>Parestesia ICB</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	( 9 ) sem informação
<b>Escápula alada</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	( 9 ) sem informação
<b>Dor no MS afetado</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim (EVA _____)	( 9 ) sem informação
<b>Edema (&gt;2cm)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	( 9 ) sem informação
<b>Restrição articular MMSS</b>	( 1 ) completa	( 2 ) funcional	( 3 ) incompleta      ( 9 ) sem informação
<b>Hematoma</b>	( 1 ) não	( 2 ) com revisão de hemostasia	( 3 ) sem revisão de hemostasia
<b>Outros</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim _____	

**Observações: para mais avaliações fisioterapêuticas, preencher ficha anexa.**

### MESTÁSTASE

**1ª metástase: local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Tratamento realizado**      ( 1 ) QT      ( 2 ) RXT      ( 3 ) HMT

**2ª metástase: local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Tratamento realizado**      ( 1 ) QT      ( 2 ) RXT      ( 3 ) HMT

**3ª metástase: local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Tratamento realizado**      ( 1 ) QT      ( 2 ) RXT      ( 3 ) HMT

### COMPLICAÇÕES DA MESTÁSTASE

**Síndrome de compressão medular**      **local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Fratura patológica**      **local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Linfedema neoplásico:**      **local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Herpes:**      **local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Derrame pleural:**      **local** \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Ascite:**      **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Outros:**      \_\_\_\_\_ **data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### DOENÇA ATIVA

<b>Recidiva (RECIDIVA)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (RECIDT)</b>	___/___/___
<b>Ca de mama contra-lateral (CAMACT)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim*	<b>Data (CAMADT)</b>	___/___/___
<b>Metástase Cutânea (METACUTAN)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (METACUTDT)</b>	___/___/___
<b>Metástase FSC (METAFSC)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (METAFSCAFDT)</b>	___/___/___
<b>Metástase Pulmão (METAPULM)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (PULMDATA)</b>	___/___/___
<b>Metástase Osso (METAOSSO)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (OSSODATA)</b>	___/___/___
<b>Metástase SNC (METASNC)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (SNCDATA)</b>	___/___/___

Metástase Fígado (METAFIG)	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data (FIGDATA)</b>	____/____/____
Síndrome de Compressão Medular (SCM)	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data diagnóstico (SCMDATA)</b>	____/____/____
Fratura Patológica (FRAT)	( 1 ) não	( 2 ) sim	<b>Data diagnóstico (FRATDATA)</b>	____/____/____

\*novo câncer contralateral

#### TRATAMENTO PALIATIVO

Quimioterapia paliativa (PALQT)	( 1 ) não	( 2 ) sim
Radioterapia paliativa (PALRXT)	( 1 ) não	( 2 ) sim
Hormonioterapia paliativa (PALHMT)	( 1 ) não	( 2 ) sim

#### EVOLUÇÕES NO PRONTUÁRIO (OUTRAS INFORMAÇÕES)

##### Internações clínicas

Motivo: _____	data: ____/____/____

<b>Óbito (ÓBITO)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim	
<b>Motivo do óbito (MOTOBITO)</b>	( 1 ) câncer avançado	( 2 ) Causas externas	( 3 ) outras doenças não relacionadas ao câncer
<b>Data do óbito (OBITODATA)</b>	____/____/____		

<b>Encaminhamento para Unidade de cuidados paliativos (HC4)</b>	( 1 ) não	( 2 ) sim
-----------------------------------------------------------------	-----------	-----------

**Data do encaminhamento (HC4DATA)** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Observações

## ANEXO A - Justificativa da ausência do TCLE



### **Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

**Título do projeto: PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA EM HOMENS - EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER**

**Nome do Investigador Principal:** Paulo Francisco Mascarenhas Bender

A Resolução 466/12 é explícita no que se refere ao TCLE, enfatizando que os sujeitos da pesquisa devam ser resguardados nos seus direitos, quando submetidos a qualquer tipo de procedimento que envolva sua participação.

Por esse motivo, viemos por meio deste documento justificar por escrito a ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto supracitado.

Este é um estudo do tipo coorte retrospectiva em pacientes com CM, diagnosticados entre 1999 e 2013, cadastrados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Instituto Nacional de Câncer, Hospital do Câncer III. Os casos de CMM (98) foram pareados por idade, ano de diagnóstico e estágio clínico com os casos de CMF (294), um homem para cada três mulheres (1:3). As informações foram obtidas dos dados disponíveis no RHC e nos prontuários físico e eletrônico dos pacientes.

Para este estudo serão necessárias única e exclusivamente as informações contidas nos prontuários físico e eletrônico além dos dados obtidos no RHC, dispensando, portanto, qualquer tipo de contato com o sujeito da pesquisa ou seus familiares.

O Anexo – Formulário para Submissão de Estudos no INCA - comprova que o responsável pela instituição que tem a guarda do material, consente sua utilização, salvaguardando os interesses dos doadores do material, sua imagem e sua privacidade e que todas as informações serão registradas de forma sigilosa em formulário padronizado, que abrange dados sobre o diagnóstico, fatores prognósticos, tratamento e desfecho clínico; e que o



pesquisador e a sua Chefia Imediata assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas.



Paulo Francisco Mascarenhas Bender  
Pesquisador principal

Rio de Janeiro, 14 de janeiro de 2013