



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**CÂNCER DE MAMA MASCULINO:
CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E
MOLECULAR DE UMA NEOPLASIA RARA.**

FERNANDO AUGUSTO BATISTA CAMPOS

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Elizabeth Santana dos Santos

Co-Orientadora: Dra. Giovana Tardin Torrezan

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente

Campos, Fernando Augusto Batista Campos
Câncer de Mama Masculino: caracterização molecular e epidemiológica de uma neoplasia rara / Fernando Augusto Batista Campos - São Paulo, 2024.
66p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientador: Elizabeth Santana dos Santos

Descritores. 1. Câncer de mama. 2. Câncer de mama masculino. 3. Variantes germinativas.
4. Câncer de mama hereditário.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2779

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Fernando Augusto Batista Campos

Título: Câncer de Mama Masculino: caracterização molecular e epidemiológica de uma neoplasia rara.

Aprovado em: 12/07/2024

Banca Examinadora

Orientadora: Dra Elizabeth Santana dos Santos

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra Maria Isabel Alves de Souza Waddington Achatz

Instituição: Hospital Sírio Libanês

Membro da banca: Dra Fabiana Baroni Alves Makdissi

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr José Claudio Casali da Rocha

Instituição: Fundação Antônio Prudente

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas orientadoras, Dra. Elizabeth Santana e Dra. Giovana Torrezan, pelo incentivo, suporte, reconhecimento de minhas capacidades e, especialmente, por todos os caminhos abertos ao longo dos anos em que esse trabalho foi se ramificando até florir. São duas mulheres fortes, de grande apego à ciência, e exemplos eternos.

A todos os pacientes que acreditaram no nosso trabalho e, com ele, muito contribuíram.

À Dra. Cynhtia Osório pela disponibilidade e auxílio persistente ao longo de todo o tempo em que nosso trabalho se desenvolveu.

À Dra. Dirce Carraro por ter acreditado no meu projeto logo no início e ter oferecido um suporte humano e material essenciais para o desenvolvimento dele.

À Dra. Ludmilla Chinen por ter me acolhido em seu laboratório e me ensinado preceitos valiosíssimos dentro do mundo da pesquisa.

À Dra. Alexcia Braun por todo o suporte, escuta acolhedora, ensinamentos e amizade.

Ao Departamento de Oncogenética do ACCCC, na pessoa do Dr. José Cláudio Casalli, pelo total apoio ao desenvolvimento do meu projeto.

À Dra. Solange Sanches pelo incentivo e apoio.

Aos Departamentos de Oncologia Clínica e Mastologia do ACCCC pelo apoio.

Ao Higor e ao Leonardo, grandes parceiros do trabalho, e que muito se esforçaram para contribuir com os dados e amostras dos pacientes dos seus centros de atuação.

Ao Caio Amaral, que incentivou, ouviu, aconselhou e acreditou.

À Karina Santiago por toda ajuda e pelo muito que me ensinou; à Keila Macedo pelo profissionalismo exemplar e toda ajuda para o desenvolvimento do projeto; à Gilmara Silva, essencial para o estabelecimento das parcerias institucionais.

Ao Leandro, ao Aldo, ao Fabrício, à Luciana, à Amanda, ao Victor pelo equilíbrio que me impulsionou.

Aos meus pais, Ana Márcia e Marco Túlio, por todo o amor inabalável, e à minha irmã, Ana Gabriela, pela grande amizade e cumplicidade que nos ligam.

Ao A.C.Camargo Cancer Center por abrigar com amor uma energia motivacional e incentivadora à pesquisa.

RESUMO

Campos FAB. Câncer de mama masculino: caracterização molecular e epidemiológica de uma neoplasia rara. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: O câncer de mama masculino é uma doença rara, representando cerca de 0,5% das neoplasias malignas em homens. As características genéticas e epigenéticas dos tumores nessa população não são completamente idênticas às daquelas dos carcinomas mamários diagnosticados em mulheres. Variantes germinativas patogênicas em genes de predisposição ao câncer podem contribuir para a tumorigênese do câncer de mama masculino em 4% a 40% dos casos, e atualmente é recomendado que todos os homens diagnosticados com câncer de mama recebam aconselhamento genético seguido do rastreamento germinativo. A prevalência dessas variantes na população brasileira de homens com câncer de mama é desconhecida. **Objetivos:** descrever as características clínico-patológicas de uma população brasileira de homens diagnosticados com câncer de mama e avaliar a prevalência de variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes relacionados a predisposição hereditária ao câncer na coorte. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte observacional, multicêntrico e retrospectivo, que incluiu pacientes do sexo masculino com 18 anos ou mais, portadores de câncer de mama, com diagnóstico entre janeiro de 2000 e junho de 2022, tratados nas instituições participantes do estudo. As variáveis clínicas e patológicas foram coletadas dos prontuários médicos e registros eletrônicos de saúde dos pacientes. Para as análises das variantes germinativas em pacientes cujo teste não tenha sido realizado na rotina assistencial, foi utilizado o DNA constitutivo armazenado no biobanco das instituições ou extraído de uma amostra de saliva (2 ml). Um painel personalizado contendo os genes mais prevalentes relacionados às síndromes hereditárias predisponentes ao câncer foi aplicado. **Resultados:** Foram incluídos 106 pacientes no estudo. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 58,5 anos (33 – 84 anos), 64% dos quais tinham história familiar de câncer, sendo 32% com história de mulheres com câncer de mama. Carcinoma ductal invasivo foi o achado em 88% dos tumores. Aproximadamente 90% tinham grau histológico 2 ou 3, e em 93% deles havia expressão de receptores hormonais (receptor de estrogênio e/ou receptor de progesterona) na imunoistoquímica. Apenas 1 paciente (0,9%) apresentava receptores hormonais negativos com HER2 superexpresso. Carcinoma mamário triplo negativo foi diagnosticado em 4 pacientes (3,9%). Em 65% dos casos, o estadiamento ao diagnóstico era II ou III. Cinquenta e cinco pacientes foram avaliados para a presença de variantes germinativas em genes de predisposição a câncer. Desses, 12 pacientes (21,8%) apresentaram variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica: 6 em *BRCA2* (11%), 3 em *CHEK2* (5,5%), 2 em *MUTYH* (3,6%) e 1 em *RAD51C* (1,8%). **Conclusão:** Nossos resultados mostram que os carcinomas mamários na população masculina são, na grande maioria, do tipo ductal invasivo, do subtipo luminal, e de grau histológico mais elevado (GH 2 ou 3). A prevalência de variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas é elevada, e os homens diagnosticados com câncer de mama devem ser encaminhados para aconselhamento genético.

Palavras-chave: 1. Câncer de mama. 2. Câncer de mama masculino. 3. Variantes germinativas. 4. Câncer de mama hereditário.

ABSTRACT

Campos FAB. Câncer de mama masculino: caracterização molecular e epidemiológica de uma neoplasia rara. [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introduction: Male breast cancer is a rare disease, representing about 0.5% of malignant neoplasms in men. The genetic and epigenetic characteristics of tumors in this population are not completely identical to those of breast carcinomas diagnosed in women. Pathogenic germline variants in cancer predisposition genes may contribute to the tumorigenesis of male breast cancer in 4% to 40% of cases, and it is currently recommended that all men diagnosed with breast cancer receive genetic counseling followed by genetic testing. The prevalence of these variants in the Brazilian population of men with breast cancer is unknown. **Objectives:** to describe the clinicopathological characteristics of a Brazilian population of men diagnosed with breast cancer and to evaluate the prevalence of pathogenic or probably pathogenic germline variants in genes related to hereditary predisposition to cancer in the cohort. **Methods:** This is an observational, multicenter, retrospective study, which included male patients aged 18 or over diagnosed with breast cancer between January 2000 and June 2022, treated in one of the participating institutions of the study. Clinical and pathological variables were collected from patients' medical records and electronic health records. For the analysis of germline variants in patients whose testing had not been performed in routine care, the constitutive DNA stored in the institutions' biobank, or a saliva sample (2 ml) was used. A personalized panel containing the most prevalent genes related to hereditary syndromes predisposing to cancer was applied. **Results:** 106 patients were included in the study. The median age at diagnosis was 58.5 years (33 – 84 years), 64% of whom had a family history of cancer, with 32% having a history of women with breast cancer. Invasive ductal carcinoma was found in 88% of tumors. Approximately 90% had histological grade 2 or 3, and in 93% of them there was immunohistochemical expression of hormone receptors (estrogen receptor and/or progesterone receptor). Only 1 patient (0.9%) was hormone receptor negative with HER2 overexpressed. Triple negative breast carcinoma was diagnosed in 4 patients (3.9%). In 65% of cases, the stage at diagnosis was II or III. Fifty-five patients were evaluated for the presence of germline variants in cancer predisposing genes. Of these, 12 patients (21.8%) presented pathogenic or probably pathogenic germline variants: 6 in *BRCA2* (11%), 3 in *CHEK2* (5.5%), 2 in *MUTYH* (3.6%), and 1 in *RAD51C* (1.8%). **Conclusion:** Our results show that breast carcinomas in the male population are, in the vast majority, invasive ductal type, luminal subtype, histological grade 2 or 3. The prevalence of pathogenic/probably pathogenic germline variants is high, and men diagnosed with breast cancer should be referred for genetic counseling.

Keywords: 1. Breast cancer. 2. Male breast cancer. 3. Germline variants. 4. Hereditary breast cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Embriogênese das glândulas mamárias	2
Figura 2	Desenho representativo das mamas masculina e feminina	3
Figura 3	Frequência dos genes alterados em tumores luminais de casos de câncer de mama masculino e de câncer de mama feminino no TCGA e em dois estudos selecionados	11
Figura 4	Detalhamento da frequência de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas encontrada na coorte de pacientes de pacientes testados (n = 55)	22
Figura 5	Curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida global de toda a coorte em estudo e estratificada conforme variáveis de interesse.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais recomendações de diretrizes selecionadas sobre o acompanhamento de homens portadores de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em <i>BRCA1/2</i> 9
Tabela 2	Características clínicas e anatomopatológicas da coorte 19
Tabela 3	Padrões de tratamento dos pacientes com doença localizada incluídos no estudo..... 20
Tabela 4	Detalhamento dos achados moleculares dos 12 pacientes portadores de variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas 22
Tabela 5	Características clínico-patológicas dos pacientes portadores de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas 24
Tabela 6	Análise univariada de fatores associados a mortalidade geral 27
Tabela 7	Análise multivariada por regressão de Cox para mortalidade geral 28
Tabela 8	Abordagem cirúrgica do câncer de mama masculino em diferentes estudos 32
Tabela 9	Estudos que realizaram testes de painel multigênicos em homens com câncer de mama 35
Tabela 10	Estudos selecionados avaliando as características clínico-patológicas em homens com câncer de mama e <i>BRCA1/2</i> alterado e selvagem 37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CA	câncer
CDI	carcinoma ductal invasivo
CM	câncer de mama
CMFe	câncer de mama feminino
CMMa	câncer de mama masculino
DNA	ácido desoxirribonucleico
eCRF	formulário eletrônico de relato de caso
EUA	Estados Unidos da América
GnRH	hormônio liberador de gonadotrofinas
HER2	receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
HRR	recombinação homóloga
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR	<i>odds ratio</i>
RH	receptor hormonal
RR	razão de risco
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	sobrevida global
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VP	Variante patogênica
VPP	Variante provavelmente patogênica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	A mama masculina normal	1
1.2	Epidemiologia e fatores de risco não genéticos para câncer de mama masculino	4
1.3	Contribuição de variantes patogênicas germinativas para o desenvolvimento do câncer de mama masculino	5
1.4	Características genômicas tumorais do câncer de mama masculino	10
1.5	O câncer de mama masculino na população brasileira	12
2	OBJETIVO	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	METODOLOGIA	15
3.1	Desenho do estudo	15
3.2	População do estudo	15
3.5	Variáveis sociodemográficas, patológicas, de tratamento e seguimento	15
3.6	Variáveis germinativas	16
3.7	Retirada de consentimento	16
3.8	Tamanho da amostra	16
3.9	Fonte dos dados	16
3.10	Gerenciamento dos dados	17
3.11	Bioinformática	17
3.12	Análises estatísticas	18
4	RESULTADOS	19

4.1	Achados clínicos e anatomopatológicos.....	19
4.2	Padrões de tratamento.....	20
4.3	Achados germinativos	21
4.4	Análises de sobrevida	26
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO.....	40
7	REFERÊNCIAS	41

ANEXOS

Anexo 1	Detalhamento dos genes avaliados em cada painel germinativo utilizado no estudo
Anexo 2	Termo de consentimento livre e esclarecido
Anexo 3	Lista das variantes de significado incerto encontradas nos 55 pacientes avaliados para as variantes germinativas.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama masculino (CMMa) é uma doença rara, correspondendo a menos de 1% de todos os casos de câncer de mama (CM) e cerca de 0,5% das neoplasias malignas que acometem os homens dos países ocidentais¹⁻³. O risco aproximado de CM ao longo da vida para um homem é de 1:1.000, risco baixo quando comparado ao de 1:8 para uma mulher⁴. Nas últimas décadas, observou-se um aumento da incidência da doença, em parte relacionado a elevação das taxas de obesidade, um conhecido fator de risco para o câncer de mama, e também ao aumento da longevidade da população⁵⁻⁹. Isso foi acompanhado por um maior interesse da comunidade científica em ampliar a compreensão da tumorigênese do câncer de mama em homens, uma vez que se torna cada vez mais claro que o vasto conhecimento gerado até agora sobre o câncer de mama feminino não pode ser completamente transposto para o câncer de mama masculino¹⁰. Apesar disso, especialmente devido à raridade da doença e à dificuldade de desenhar ensaios clínicos voltados para essa população, bem como à sub-representação de homens nos estudos existentes¹¹, o tratamento do CM em homens ainda segue as mesmas recomendações para o câncer de mama feminino (CMFe)¹².

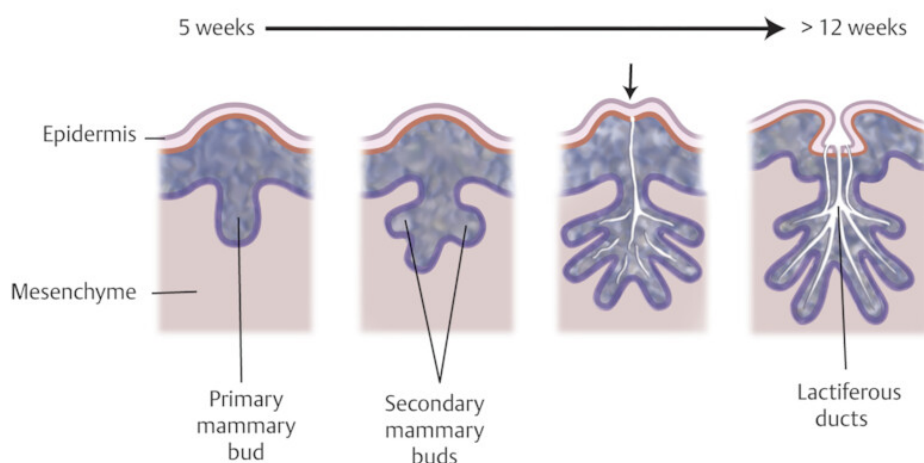
A genética desempenha um papel importante na predisposição ao CMMa. Variantes patogênicas (VPs) em *BRCA2* são um dos fatores de risco mais notáveis¹³. Além disso, estudos utilizando painéis multigênicos identificaram alterações em outros genes suspeitos de aumentar o risco de CMMa e, dependendo da população estudada, a taxa de detecção de VPs em genes relacionados ao câncer chega a 40%¹⁴. Atualmente, é fortemente recomendado que todo homem com câncer de mama receba aconselhamento genético seguido de teste genético germinativo para variantes patogênicas de alta/moderada penetrância em genes de suscetibilidade a CM, independentemente do histórico oncológico familiar¹⁵. No entanto, os homens ainda são menos propensos a realizar o teste por vários motivos, que vão desde fatores individuais e psicológicos até o desconhecimento do assunto pelos profissionais de saúde¹⁶⁻¹⁸.

1.1 A MAMA MASCULINA NORMAL

A formação da mama, durante a embriogênese, é um processo comum tanto para os fetos do sexo masculino como para os de sexo feminino. Por volta da 5ª semana, uma crista mamária se desenvolve ao longo de ambos os lados do tórax, da axila até a virilha¹⁹.

Diferentemente de muitos mamíferos, nos quais uma série de glândulas mamárias emparelhadas se desenvolve ao longo dessa crista, no ser humano essas estruturas regredem para o local definitivo do mamilo do adulto, onde se canalizam antes do nascimento para formar os ductos lactíferos¹⁹. Quando essa regressão da crista mamária é incompleta, mamilos acessórios podem ser encontrados no bebê e no adulto.

No ponto de invaginação do epitélio da pele, há inicialmente uma pequena fossa mamária, mas por volta do nascimento ela evagina para formar o mamilo definitivo (**figura 1**). As mamas começam a se desenvolver durante a 4ª a 6ª semanas de vida embrionária. Os botões mamários primários geralmente são formados por volta da 5ª semana de gestação. Entre a 5ª e a 12ª semanas, os botões mamários secundários e os lóbulos mamários começam a se formar. Após a 12ª semana, os botões secundários continuam a desenvolver-se e ramificam-se nos ductos que se estendem a partir do mamilo. A falha nesse processo resulta em um mamilo congenitamente invertido, que pode ser unilateral ou bilateral¹⁹. O sistema epitelial fica rodeado por tecido mesenquimal, que se desenvolve no tecido conjuntivo de suporte e na gordura da mama¹⁹.



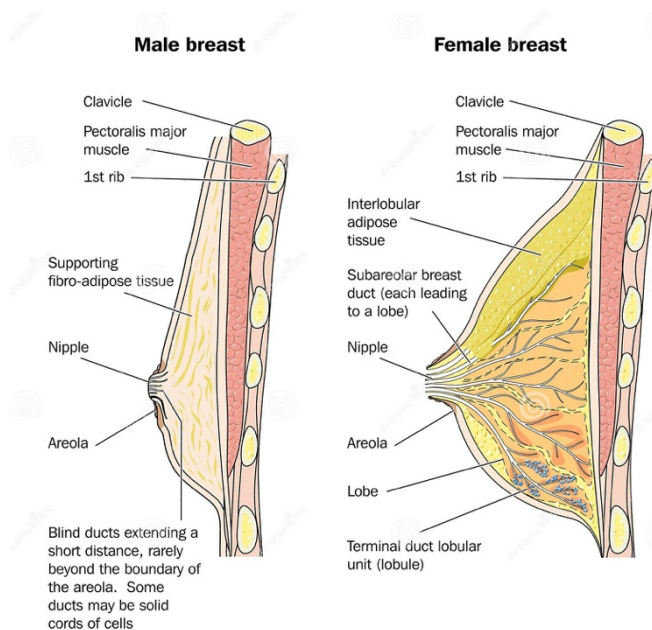
FONTE: <https://radiologykey.com/11-breast-anatomy/>. Acesso em 15/10/2023.

Figura 1 - Embriogênese das glândulas mamárias.

Até a puberdade, não existem diferenças funcionais ou estruturais discerníveis entre as mamas masculina e feminina. Ambas são compostas de tecido fibrogorduroso e ductos revestidos por uma única camada de células epiteliais com uma camada subjacente de mioepitélio²⁰. Então, durante a puberdade, os níveis de testosterona aumentam nos homens, causando involução e atrofia das glândulas mamárias²¹. Como resultado, a mama masculina adulta normal é composta principalmente de gordura subcutânea, tecido estromal, um pequeno

complexo areolopapilar e um sistema ductal subjacente pouco desenvolvido que termina cegamente²⁰.

Como mostra a **figura 2**, no sexo masculino, as glândulas mamárias normalmente não sofrem desenvolvimento pós-natal pela ausência do estímulo hormonal estrogênico na puberdade, permanecendo às vezes como um grupo de cordões epiteliais, embora quase sempre desenvolva-se um sistema de ductos^{22,23}. Como pouco tecido adiposo se forma, a glândula mantém-se pequena e achatada.



FONTE: <https://www.dreamstime.com/stock-images-male-female-breast-anatomy-image12436234>

Figura 2 - Desenho representativo das mamas masculina e feminina.

A glândula mamária é vascularizada por ramos perfurantes da artéria torácica interna e por vários ramos da artéria axilar, especialmente a torácica lateral. A drenagem venosa é importante, porque as neoplasias malignas podem metastatizar-se por meio delas. As veias superficiais drenam dos ramos da torácica interna ou das veias superficiais da parte inferior do pescoço. As veias profundas drenam para as veias perfurantes da torácica interna, axilares e intercostais. Já os vasos linfáticos da pele da mama, exceto os da aréola e da papila, drenam para os linfonodos axilares, cervicais profundos, deltopeitorais, e paraesternais bilaterais. A glândula mamária é drenada pelos plexos perilobular e subareolar, que por fim drenam para os linfonodos axilares²³.

1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO NÃO GENÉTICOS PARA CÂNCER DE MAMA MASCULINO

O número de casos de CMMA recém diagnosticados aumentou em todo o mundo de 8.500 em 1990 para 23.100 em 2017, de acordo com dados do banco de dados *Global Burden of Disease 2017*²⁴. Em 2023, espera-se que cerca de 2.800 homens sejam diagnosticados com CM nos EUA, com uma estimativa de 530 mortes devido à doença¹. Sua incidência, no entanto, varia em todo o mundo, com taxas mais baixas na Ásia e mais altas na África, onde a proporção de câncer de mama masculino/feminino foi de 0,042, enquanto em outras populações é de cerca de 0,01²⁵. Esse fato pode ser atribuído à alta prevalência de doenças infecciosas endêmicas, como esquistossomose e hepatite B/C, que cursam com dano hepático e consequente hiperestrogenismo, conhecido fator de risco para CM em homens²⁶. Independentemente da localização geográfica, homens negros são mais propensos a desenvolver CM do que homens brancos (incidência de 1,8 por 100.000 versus 1,1 por 100.000, respectivamente)²⁷. Também já foi relatada uma maior incidência de CM em homens judeus (2,3/100 000 por ano), para os quais o espectro de VPs germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* (*BRCA1/2*) inclui poucas variantes predominantes e recorrentes, tanto em judeus Ashkenazi como em não Ashkenazi²⁸⁻³¹.

Em comparação com as mulheres, os homens com CM tendem a ser diagnosticados em idade mais avançada, tanto para a doença inicial quanto para a avançada, com uma idade média de diagnóstico variando entre 60-70 anos, em comparação com 55-60 anos nas mulheres^{12,32-34}. Os homens negros são mais propensos a serem mais jovens quando diagnosticados em comparação com os brancos, além de apresentarem piores taxas de sobrevivência³⁵⁻³⁷. Um claro progresso em melhora na sobrevida do CM foi observado nas últimas décadas, mas essa taxa foi mais lenta para os homens em comparação com as mulheres³⁴.

Pacientes masculinos e femininos com CM compartilham alguns fatores de risco semelhantes, como idade avançada e história familiar^{5,34}. Além disso, assim como no CMFe, as evidências apontam para maior frequência de CMMA com níveis crescentes de estradiol e proporção elevada de estrogênio/androgênio³⁸. Um exemplo disso é a síndrome de Klinefelter, a anormalidade cromossômica mais comum em homens, caracterizada por um cariótipo 47,XXY³⁹. Esta síndrome é marcada pelo hipogonadismo e os pacientes podem apresentar disgenesia testicular, ginecomastia, dificuldades de aprendizagem e infertilidade³⁹. O aumento da relação estrogênio/androgênio observado nesses indivíduos pode explicar seu risco 20 a 50 vezes maior de desenvolver um CM³⁹⁻⁴².

Condições associadas a níveis elevados de estrogênio, como obesidade, ginecomastia e doença hepática, bem como o uso de estrogênios exógenos (ou seja, tratamento com estrogênio para câncer de próstata e terapia com estrogênio em mulheres transexuais) ou testosterona exógena (ou seja, tratamento hormonal para homens com hipogonadismo e terapia com testosterona para homens transexuais) também foram associados ao aumento do risco de CM⁴³⁻⁴⁹. Além disso, a falta de atividade física, bem como a exposição à radiação e solventes orgânicos também representam fatores de risco para CMMa^{13,46,50}.

1.3 CONTRIBUIÇÃO DE VARIANTES PATOGÊNICAS GERMINATIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA MASCULINO

Estudos em CMMa revelaram um claro agrupamento familiar de casos e a contribuição de alguns dos genes inicialmente identificados na população feminina como fatores de risco para carcinoma mamário também nos homens. De fato, VPs em *BRCAl*, e principalmente em *BRCA2*, foram as primeiras a serem associadas a um risco aumentado de CM na população masculina^{51,52}. Os testes por painéis multigênicos contribuíram para a identificação de genes predisponentes ao CM associados ao desenvolvimento da doença em homens, e mostram que as variantes germinativas que contribuem para o CMMa são semelhantes àquelas relacionadas ao CMFe, incluindo VPs em genes de alta ou moderada penetrância, bem como variantes mais comuns de baixa penetrância³¹. Dependendo da população estudada e dos genes incluídos no estudo, VPs em genes relacionados ao câncer podem ser detectados em até um terço dos casos. Atualmente, VPs em dois genes de alta penetrância para CM, principalmente *BRCA2*, mas também *BRCAl*, e outros dois genes de penetrância moderada, *PALB2* e *CHEK2*, são estabelecidos como fatores de risco genético para CMMa, com evidências emergentes para o gene *ATM*^{13,53}.

A penetrância de um gene refere-se à probabilidade do indivíduo portador desenvolver um traço fenotípico esperado para determinada variante desse gene⁵⁴. Nesse sentido, uma mesma variante genética pode resultar em distintas apresentações clínicas em pessoas diferentes, mesmo dentro da mesma família⁵⁵. A penetrância de um gene de predisposição hereditária a câncer se refere a uma estimativa do risco de o indivíduo portador desenvolver aquele câncer. Existe, em geral, uma relação inversa entre o risco conferido por uma variante nos genes de suscetibilidade ao CM e a frequência da variante na população⁵⁶. No caso do CM, os genes cujas variantes patogênicas estão associadas a um risco relativo ≥ 5 (alta penetrância)

são o *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* e *CDH1*. Os genes de moderada penetrância (risco relativo ≥ 1.5 and < 5) são *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* e *BRIP1*, enquanto que os genes de baixa penetrância carregam um risco relativo baixo (≥ 1.01 and < 1.5), como por exemplo *CASP8* e *FGFR2*⁵⁷.

1.3.1 *BRCA2* e *BRCA1*

BRCA1 e *BRCA2* (loci 17q21 e 13q12.3, respectivamente) são os principais genes supressores de tumor envolvidos no reparo da quebra da fita dupla do DNA pelo mecanismo de recombinação homóloga (HRR)^{52,58}. Desde a sua identificação, os genes *BRCA1/2* foram associados à predisposição para o CM. VPs em *BRCA1/2* apresentam alta penetrância e são distribuídas em um padrão autossômico dominante entre os portadores, resultando em um risco significativamente elevado também de outras malignidades, como câncer de ovário, próstata, melanoma e pâncreas^{59,60}. Estima-se que a prevalência de VPs germinativas em *BRCA1/2* em homens e mulheres com CM não selecionados para história familiar, idade, etnia ou subtipo molecular varie de 2,7% a 6,1%⁶¹.

As VPs em *BRCA1* são associadas a risco elevado de câncer de mama masculino com uma razão de risco (RR) de cerca de 4,30, e o risco é 10 vezes maior para as variantes patogênicas em *BRCA2*, que apresentam um RR = 44,0⁶².

Diferente do CMFe, o gene *BRCA2* é muito mais frequentemente alterado em homens com CM do que o *BRCA1*⁶³. Em famílias de alto risco para CM, as VPs de *BRCA2* são responsáveis por 60% a 70% dos casos de CMMa⁵³. O risco estimado de CM ao longo da vida é de 5% a 10% entre homens portadores de VP/VPP em *BRCA2*, em comparação com um risco de 0,1% na população em geral^{64–66}.

1.3.2 *PALB2*

PALB2, o parceiro e localizador de *BRCA2* e a ponte entre *BRCA1* e *BRCA2*, localizado em 16p12.2, é um gene supressor de tumor que codifica uma proteína essencial para recombinação homóloga em colaboração com *BRCA2* durante o reparo de quebras de fita dupla do DNA⁶⁷. Historicamente, Silvestri et al. relataram as primeiras percepções sobre a predisposição de *PALB2* para CMMa. Dentre 97 homens *BRCA1/2* negativos com CM submetidos ao sequenciamento genético desse gene, nenhuma VP foi inicialmente encontrada⁶⁸. Mais tarde, os mesmos autores publicaram suas descobertas de sequenciamento completo do exoma da linhagem germinativa e sequenciamento de genes direcionados em 48 pacientes com CMMa de alto risco, todos *BRCA1/2* negativos, e identificaram uma VP em

PALB2 em um deles. Isso levou os autores a sugerir que homens com CM que são negativos para VPs em *BRCA1/2* e que têm um forte histórico familiar de CM devem prosseguir na investigação do estado de *PALB2*⁶⁹.

Em 2017, Pritzlaff et al. relataram uma coorte de 715 pacientes com CMa encaminhados para teste de painel multigênico e encontraram VPs em *PALB2* em 0,8% de 621 testados e um risco significativamente elevado para CM (OR = 6,6)⁷⁰. Recentemente, Yang et al. analisaram dados de 524 famílias com VPs em *PALB2*, descrevendo uma associação de risco de 7,34 vezes para CMa (95% CI, 1,28 a 42,18) com um risco estimado na vida de 1% (95% CI, 0,2% a 5%)⁷¹.

Há evidências de que o CMFe associado a *PALB2*, especificamente aqueles que apresentam a variante c.1592del (p.Leu531fs), apresenta características clinicopatológicas agressivas, como ausência de expressão de receptores hormonais, estágio avançado no diagnóstico e alta expressão de Ki67. No entanto, ainda não há evidências de que homens com CM portadores de uma VP em *PALB2* apresentem doença mais agressiva⁶⁷.

1.3.3 *CHEK2*

Variantes patogênicas no *cell-cycle checkpoint kinase 2* (*CHEK2*) foram associadas pela primeira vez ao aumento do risco de CM em mulheres e homens em 2002⁷². *CHEK2* (locus 22q12.1) codifica uma quinase de ponto de verificação do ciclo celular ativada através de fosforilação pela proteína sintetizada pelo gene *ataxia telangiectasia mutated* (*ATM*) em resposta a quebras de fita dupla de DNA, desempenhando um papel importante na via de recombinação homóloga do DNA⁷³. Nessa primeira descrição, verificou-se que a VP c.1100del (p.Thr367Metfs*15) de *CHEK2* confere um aumento de aproximadamente 2 vezes do risco de CM em mulheres e um aumento de 10 vezes do risco em homens⁷². Embora alguns estudos subsequentes não puderam estabelecer *CHEK2* c.1100del como um alelo de risco para CMa devido ao baixo número de pacientes e falta de poder estatístico⁷⁴⁻⁷⁷, uma metanálise recente confirmou sua associação com risco aumentado de CMa, embora substancialmente inferior ao inicialmente sugerido (OR=3,13, IC 95% 1,94–5,07)⁷⁸.

1.3.4 *ATM*

O gene *ATM*, localizado em 11q22.3, codifica uma proteína quinase com papel fundamental na sinalização celular em resposta a quebras na fita dupla do DNA e no recrutamento de proteínas envolvidas no reparo. Até agora, as VPs de *ATM* foram associadas à predisposição autossômica dominante para câncer de mama, pâncreas e próstata⁷⁹. Em um

grande estudo de associação incluindo apenas mulheres, a presença de uma variante de truncamento de proteína em *ATM* foi associada a um risco aumentado de CM ($p < 0,0001$) com um OR de 2,10⁸⁰. Os dados sobre as VPs de *ATM* e o CMMa ainda são muito escassos⁸¹. Recentemente, um estudo incluindo pacientes encaminhados para testes genéticos devido a histórias pessoais e/ou familiares de câncer descobriu que o risco de CM em homens portadores de uma VP de *ATM* é 1,72 vezes maior (95% CI, 1,08–2,75)⁸².

1.3.5 Importância do aconselhamento genético e conduta nos pacientes portadores de variantes patogênicas

O teste genético deve ser oferecido no momento do diagnóstico de câncer de mama em pacientes do sexo masculino, independentemente de história familiar oncológica positiva¹⁵. É importante que ele seja discutido durante as sessões de aconselhamento pré-teste e pós-teste, esclarecendo o paciente sobre as implicações da própria realização do teste genético, assim como do seu resultado⁸³.

Em homens portadores de VP/VPPs em *BRCA1/2*, o câncer de próstata é o câncer mais comumente diagnosticado. Eles têm um risco aumentado de câncer de próstata antes dos 65 anos e um pior prognóstico⁸⁴. Consequentemente, é razoável que os homens com VP/VPPs germinativas em *BRCA1/2* considerem iniciar o rastreio de PSA com tomada de decisão compartilhada aos 40 anos de idade, em intervalos anuais, em vez de a cada dois anos⁸⁵.

Com relação ao rastreamento com exames de imagem para CA mama em homens portadores de VP/VPPs em genes de alta/moderada penetrância, a estratégia ainda não é consensual. Um grande estudo retrospectivo de Gao et al. revisou 2.052 exames de imagem mamária de 1.869 homens, dos quais 271 (13,2%) foram submetidos a mamografia de rastreamento devido a história pessoal ou familiar de CM e/ou mutações genéticas⁸⁶. Eles mostraram sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da biópsia no rastreamento mamográfico de 100%, 95% e 50%, respectivamente. Em outro estudo, Marino et al. tiveram como objetivo investigar a utilidade de uma mamografia para rastreamento de CM em uma coorte de homens com risco aumentado de CM, definido como tendo histórico familiar e/ou pessoal de CM e/ou VP de linha germinativa conhecida em *BRCA1/2*⁸⁷. Eles mostraram uma taxa de detecção de câncer de 4,9/1.000 naquela população, bastante semelhante à da mamografia de rastreamento em mulheres (5,4/1.000), concluindo que a mamografia de rastreamento é útil e deve ser realizada em homens com risco aumentado de AC.

Atualmente, não há grandes coortes prospectivas publicadas de homens de alto risco que validem tais resultados. Como consequência, para os homens que possuem VPs em

BRCA1/2, não há consenso sobre a melhor estratégia de acompanhamento desses indivíduos, e as diretrizes divergem com base nas recomendações (**Tabela 1**).

Tabela 1. Principais recomendações de diretrizes selecionadas sobre o acompanhamento de homens portadores de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em *BRCA1/2*.

Diretriz (ano)	Recomendações
NCCN (2020) ⁸⁸	- Exame clínico das mamas, a cada 12 meses, a partir dos 35 anos. - Considerar a realização de mamografia anual em homens com ginecomastia começando aos 50 anos ou 10 anos antes do primeiro CM conhecido na família (o que ocorrer primeiro). - A partir dos 40 anos: recomendar o rastreio do câncer de próstata para portadores de <i>BRCA2</i> e considerar o rastreio do câncer de próstata para portadores de <i>BRCA1</i>. - Avaliação de risco de melanoma é apropriado, como exame anual de corpo inteiro (exame e minimização da exposição UV). - Considerar o rastreamento do câncer de pâncreas começando aos 50 anos de idade (ou 10 anos antes do primeiro diagnóstico de câncer de pâncreas exócrino na família, o que ocorrer primeiro) para indivíduos com câncer de pâncreas exócrino em ≥ 1 parente de primeiro ou segundo grau do mesmo lado da família com a VP da linha germinativa identificada.
ASCO (2019) ⁴	A mamografia anual pode ser oferecida a homens com histórico de câncer de mama e para aqueles portadores de uma variante patogênica/provavelmente patogênica germinativa em gene de predisposição a câncer
ESMO (2016) ⁹⁰	- Exame clínico anual das mamas por um médico, a partir dos 30 anos de idade. Não existem evidências que justifiquem ou sustentem realização de exames de imagem mamários anuais de rotina entre portadores do sexo masculino. - O rastreio anual do câncer da próstata pode ser considerado a partir dos 40 anos de idade, especialmente para portadores de <i>BRCA2</i> - Portadores de <i>BRCA2</i> podem considerar o exame anual da pele e dos olhos como triagem para melanoma - Os portadores de <i>BRCA2</i> podem considerar o rastreio anual do câncer de pâncreas com ultrassom endoscópico ou ressonância magnética nuclear, embora sejam informados de que os dados que apoiam esta abordagem são muito limitados. Não há consenso sobre quando o rastreio deve começar – no entanto, seria razoável ter 50 anos de idade ou 10 anos antes do primeiro caso diagnosticado na família.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; ESMO: *European Society for Medical Oncology*.

1.4 CARACTERÍSTICAS GENÔMICAS TUMORAIS DO CÂNCER DE MAMA MASCULINO

A genômica tumoral do CMMa não é tão extensivamente caracterizada quanto a do CMFe. No primeiro estudo de CM do programa *Cancer Genome Atlas* (TCGA), apenas 6 de 825 amostras eram de pacientes masculinos⁹². Diferenças significativas na frequência de variantes patogênicas tumorais foram observadas de acordo com o subtipo de carcinoma mamário na coorte, com destaque para a heterogeneidade genética dentro do grupo de tumores luminais. Uma diversidade que também foi relatada em dois outros estudos com foco na população masculina com CM (**figura 3**).

O estudo de Piscuoglio et al., que incluiu 59 casos de CMMa, dos quais 97% eram tumores receptor hormonal (RH)-positivo/ receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)-negativo (71% luminal B-símile), sequenciou os 241 genes mais prevalentes no CMFe, demonstrando que *PIK3CA*, *GATA3*, *TP53*, e *MAP3K1* estavam significativamente mutados⁹³. Da mesma forma que para o CMFe, diferenças na frequência de variantes em genes dentro de cada subgrupo luminal foram encontradas: *PIK3CA*, *HER2C2* e *MAP3K1* foram os genes mais frequentemente alterados nos tumores subtipo luminal A (todos em 12%), enquanto que as variantes em *PIK3CA* (24%) e *GATA3* (21%) foram as mais frequentemente encontradas nos tumores luminais B. É válido destacar que as variantes nos genes de reparo do DNA foram mais presentes nos carcinomas tipo Luminal B do que naqueles tipo Luminal A (33% e 6%, respectivamente; $p = 0,04$). Outro estudo, de Moelans et al., incluindo 135 homens com CM (96% subtipo luminal), confirmou a alta prevalência de VPs em *PIK3CA* e *GATA3*, e também demonstrou uma alta frequência de VPs em *PBRM1* e *KMT2C* nessa população⁹⁴.

No TCGA de CM, dois homens apresentavam tumores com VPs em *PIK3CA* e nenhuma variante em *TP53* foi encontrada⁹². Juntos, os achados de ambos os estudos mostram que o CMMa do tipo luminal apresenta mutações genéticas recorrentes como em *TP53*, *MAP3K1* e *PIK3CA*, à semelhança dos carcinomas femininos luminais, porém com uma frequência maior de VPs em genes associados às vias de reparo do DNA. Curiosamente, alguns estudos descreveram *hotspots* de VPs em *PIK3CA* em casos de CMMa como diferentes daqueles encontrados em casos de CMFe, o que também foi observado para *hotspots* mutados de *GATA3*, sugerindo um efeito de gênero^{93,95,96}. Outros estudos não encontraram tais diferenças em suas coortes^{94,96}.

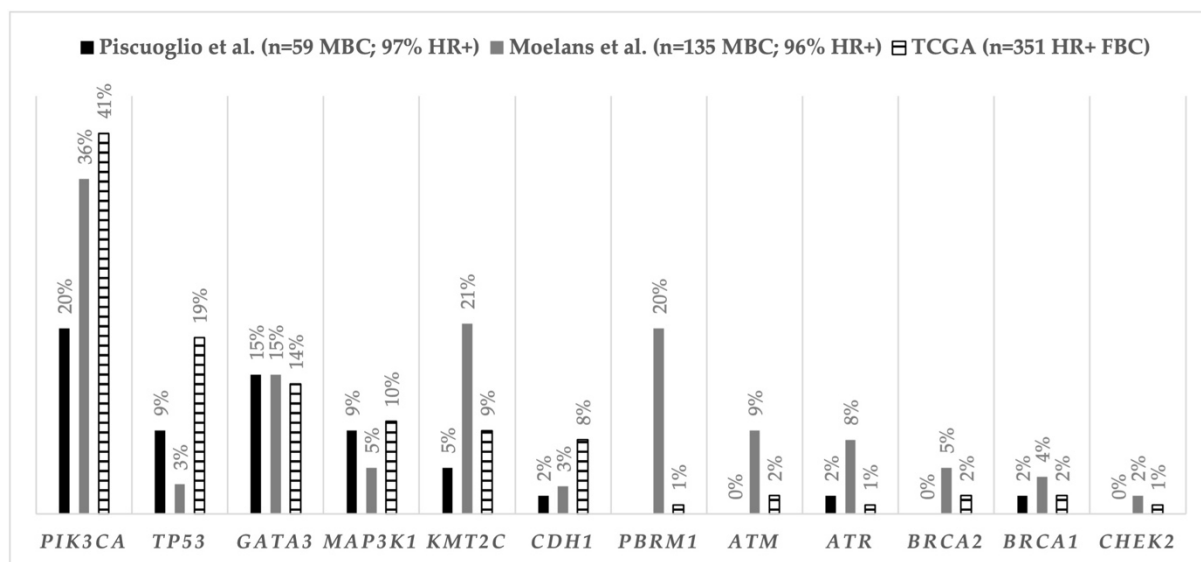


Figura 3 - Frequência dos genes alterados em tumores luminais de casos de câncer de mama masculino e de câncer de mama feminino no TCGA e em dois estudos selecionados. Primeiro estão os genes mais frequentemente genes alterados nos estudos. Por último, são apresentadas as frequências dos genes alterados mais comuns relacionados ao reparo do DNA além do *TP53*, que incluem *ATM*, *ATR*, *BRCA2*, *BRCA1* e *CHEK2*. FONTE: Campos FAB, et al. (2021)⁹⁷.

Johansson et al. descreveram a existência de dois subgrupos de CMMa com base nos achados de perfis transcricionais e de número de cópias, que foram designados como luminal M1 e luminal M2, e que não se correlacionaram com subtipos intrínsecos descritos para CMFe⁹⁸. O subgrupo luminal M1 foi caracterizado por uma gama complexa de aberrações cromossômicas e ativação de genes envolvidos em migração celular, divisão celular e angiogênese, enquanto o subgrupo luminal M2 mostrou regulação positiva de genes relacionados à imunidade e associados à via do receptor de estrogênio. Em outro estudo, o mesmo autor usou uma matriz integrada de hibridização genômica comparativa e dados de expressão gênica para analisar genes condutores em amostras de CMFe e CMMa⁹⁹. O trabalho demonstrou notáveis diferenças de gênero. VPs somáticas em três genes de câncer conhecidos foram identificadas em CMMa: *MAP2K4*, *LHP* e *ZNF217*, bem como em dois novos genes envolvidos na proliferação, invasão e metástase (*THY1* e *SPAG5*). Apenas dois genes condutores candidatos foram compartilhados entre CMMa e CMFe (*TAF4* e *CD164*), e mesmo quando analisados separadamente de acordo com os subgrupos intrínsecos do CMFe, apenas mais três genes condutores comuns foram encontrados (*ARHGAP30*, *COG3* e *SPAG5*), sugerindo que o CMMa pode exibir diferentes subgrupos intrínsecos. Outros estudos também

foram capazes de identificar um cenário distinto de VP/VPPs somáticas relacionadas ao gênero^{100,101}.

Semelhante ao CMFe, o CMMa é caracterizado por uma gama de variações de número de cópias (CNVs)^{102,103}. No estudo de Moelans et al. referido anteriormente, cada tumor abrigava em média 138 CNVs gênicas, incluindo amplificações e deleções homozigóticas. Apenas 40% dos genes amplificados no CMMa eram os mesmos do CMFe⁹⁴. Outros estudos corroboraram as diferenças de gênero, incluindo mais ganhos de braços cromossômicos inteiros, menos perdas e amplificações de alto nível no CMMa quando comparado ao CMFe¹⁰⁴. Duas regiões cromossômicas que abrigam oncogenes conhecidos (*ZNF282*, *PAK1*, *RSF1* e *GAB2*) estavam amplificadas exclusivamente no CMMa. Além disso, ganhos frequentes foram observados em *EGFR* e *CCDN1*, e perdas comuns em *BRCA2*, *PALB2*, *EMSY*, *CHEK1*, *CPD* e *CHEK2*^{105,106}. Ganhos no número de cópias foram associados a um fenótipo mais agressivo, e a amplificação de *CCDN1* foi o fator prognóstico mais importante para piores desfechos no CMMa¹⁰⁵.

1.5 O CÂNCER DE MAMA MASCULINO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Os dados brasileiros sobre a incidência nacional de câncer são organizados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) desde 1995 e têm caráter trienal. Na publicação mais recente, do início de 2023, estimam-se 483 mil novos casos por ano de 2023 a 2025, sendo que o CMFe representa 10,5% desse total¹⁰⁷. Mas os dados oficiais brasileiros não trazem as informações acerca da incidência nacional do CM em homens. A melhor estimativa brasileira vem dos números do Registro de Câncer do estado de São Paulo, que mostram uma incidência de 1,4 casos por 100.000 homens no período de 1997 – 2008¹⁰⁸, o que está alinhado com as estimativas norte-americanas para o mesmo período¹³. As taxas de incidência da doença no Brasil, por 100.000 homens, aumentaram três vezes nas últimas duas décadas: 0,5 (1988), 0,9 (1993), 0,97 (1997–1998), 1,21 (2001–2005) e 1,4 (1997–2008)¹⁰⁹. Apesar desse aumento também ter sido visto em outras partes do mundo⁷, ele foi muito mais pronunciado no Brasil, o que possivelmente está relacionado a maior eficácia no registro de casos e dos sistemas de armazenamento de dados, melhoria do acesso aos serviços de saúde, e melhor reconhecimento da doença pelas equipes assistenciais de saúde e também pela própria população (opinião do autor).

Poucos trabalhos estudaram as características clínico-epidemiológicas com avaliação germinativa de homens brasileiros com CM¹¹⁰⁻¹¹². Até o momento, apenas 4 estudos descreveram a frequência de variantes germinativas em pacientes brasileiros com CM, todos com enfoque em *BRCA1/2*¹¹³⁻¹¹⁶, incluindo basicamente mulheres. O estudo de Alemar et al. (2017), incluiu 10 homens com critérios de testagem para *BRCA1/2* de acordo com o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e encontrou 20% (2 pacientes) de portadores de VPs em *BRCA1* ou *BRCA2*¹¹³. Um outro estudo também avaliou pacientes de alto risco encaminhados para avaliação oncogenética, incluindo 9 homens, mas a frequência de variantes encontradas especificamente nesse grupo não foi reportada¹¹⁶. Ou seja, o conhecimento sobre o CMMa na população brasileira é escasso, e estudos que direcionem esforços a esse tema são necessários.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é realizar uma análise descritiva das características clínico-patológicas de uma população brasileira de homens diagnosticados com câncer de mama e avaliar a prevalência de VPs ou variantes provavelmente patogênicas (VPPs) germinativas em genes relacionados a predisposição hereditária ao câncer na coorte.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características patológicas e evolução clínica da coorte em estudo;
- Estimar a prevalência de VPs ou VPPs germinativas em genes de predisposição a câncer na coorte;
- Investigar a associação entre os achados patológicos e as VPs/VPPs germinativas encontradas;
- Avaliar a sobrevida da coorte estratificada pelas características clínico-patológicas.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte observacional, multicêntrico e retrospectivo. As instituições participantes são:

- A.C.Camargo Cancer Center - centro coordenador;
- Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – centro coparticipante.

Os centros participantes atenderam a todos os critérios de elegibilidade e de aprovação ética antes de iniciar a coleta de dados. A coleta de dados foi iniciada após a revisão e aprovação do CEP.

O estudo abrangeu o período entre Janeiro de 2000 e Junho de 2022.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes do sexo masculino com 18 anos ou mais de idade no momento do diagnóstico, com histórico de carcinoma mamário (invasivo ou *in situ*) comprovado por biópsia, cujo diagnóstico tenha ocorrido entre janeiro de 2000 e junho de 2022. Foram excluídos: (1) participantes cujas amostras de tumor não foram revisadas pelos patologistas das instituições participantes no momento do diagnóstico, e (2) participantes com prontuários ausentes ou prontuários eletrônicos incompletos.

3.5 VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, PATOLÓGICAS, DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO

Coletamos informações de prontuários médicos e registros eletrônicos de saúde quando disponíveis. As seguintes variáveis foram coletadas: Idade ao diagnóstico; história familiar de câncer; história pessoal de segundas neoplasias malignas; subtipo histológico do tumor de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde¹¹⁷; grau histológico pelos critérios de Nottingham¹¹⁸; estadiamento de acordo com os critérios *American Joint Committee on Cancer*¹¹⁹; expressão imunoistoquímica de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, HER 2, Ki67; presença de infiltrado inflamatório, invasão perineural, invasão vascular, e

invasão linfática; data do início e término de cada tratamento (cirurgia, quimioterapia, terapia alvo, terapia endócrina, radioterapia); data da recidiva e sítio; data do último atendimento; condição no último atendimento (óbito, vivo com doença, vivo sem doença).

3.6 VARIÁVEIS GERMINATIVAS

A análise de variantes germinativas foi realizada pelo laboratório de genômica do A.C.Camargo Cancer Center. DNA constitutivo armazenado no biobanco das instituições ou amostra de saliva (2 ml) foi utilizado para as análises. Os pacientes foram abordados nas consultas ambulatoriais de seguimento oncológico para aplicação de TCLE. O DNA genômico foi submetido à captura baseada em hibridização usando um painel personalizado contendo 27 genes (xGen Lockdown Panels – IDT Technologies), seguindo as recomendações do fabricante. O sequenciamento foi realizado no Sistema NextSeq 500 (Illumina). Os painéis utilizados (anexo 1) contemplavam os genes mais relevantes relacionados às síndromes hereditárias predisponentes ao câncer (*ATM, APC, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PMS2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RET, SMARCA4, STK11, TP53 e NFI*). O restante do material foi armazenado no Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center após autorização do participante do estudo no TCLE ou desprezado após as análises previstas.

O TCLE utilizado neste projeto (anexo 2) para sequenciamento germinativo foi avaliado e aprovado tanto pelo CEP quanto pelo departamento jurídico do A.C. Camargo Cancer Center.

3.7 RETIRADA DE CONSENTIMENTO

Os pacientes convidados a participarem da análise do DNA germinativo foram permitidos de retirarem o seu consentimento a qualquer momento.

3.8 TAMANHO DA AMOSTRA

Este estudo utilizou amostragem por conveniência(120).

3.9 FONTE DOS DADOS

Conforme descrito anteriormente, os dados foram recuperados de prontuários médicos e registros eletrônicos de saúde. Um formulário eletrônico de relato de caso (eCRF) foi elaborado de acordo com o protocolo de estudo aprovado. No presente projeto, o eCRF foi uma plataforma da web (via REDCap) acessada com login pessoal e individual em qualquer computador com conexão à Internet. A eCRF continha uma trilha de auditoria para garantir o controle de todas as alterações nos dados armazenados. Todos os dados dos pacientes foram coletados anonimamente (usando um código para cada sujeito do estudo).

3.10 GERENCIAMENTO DOS DADOS

A implementação do REDCap permitiu estabelecer uma identificação eletrônica exclusiva por meio de combinações de nome de usuário e senha. O acesso ao banco de dados REDCap foi fornecido apenas à equipe do estudo. Conforme mencionado acima, os dados registrados foram exportados em um formato não identificado. Todos os investigadores do estudo envolvidos na condução dele foram devidamente treinados sobre a importância de preservar rigorosamente os direitos dos participantes à confidencialidade e só tiveram acesso aos dados necessários para concluir tarefas específicas.

3.11 BIOINFORMÁTICA

As análises de bioinformática e interpretação das variantes encontradas foram realizadas de acordo com os protocolos do Laboratório de Genômica e Biologia Molecular do A.C.Camargo Cancer Center. Foi usado o Isaac Enrichment v2.1 para alinhamento de leituras e nomeação de variantes. As variantes identificadas foram anotadas e filtradas no software VarSeq (Golden Helix). Aplicamos filtros específicos para a seleção de variantes raras da linha germinativa ($Q \geq 30$; cobertura de base $\geq 50X$; frequência do alelo variante $\geq 0,25$ para linha germinativa; frequência do alelo menor $\leq 0,02$). As variantes detectadas no estudo foram comparadas a bancos de dados populacionais internacionais (Exome Aggregation Consortium e NHLBI-GO Exome Sequencing Project), a um banco de dados da população brasileira (ABraOM - Arquivo Online Brasileiro de Mutações) e a bancos de dados de classificação clínica de variantes (ClinVar, LOVD, BIC, IARC, Insight). As variantes foram classificadas de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) e da Associação de Patologia Molecular (AMP).

3.12 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis categóricas são apresentadas como números (porcentagem) e as variáveis contínuas como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil), dependendo da assimetria de sua distribuição. As associações entre as variáveis categóricas foram examinadas usando o teste exato de Fisher. Modelo de regressão logística multivariável foi utilizado para examinar a associação entre variáveis categóricas ajustado para fatores de confusão importantes. Um modelo de regressão logística exato foi usado quando apropriado (por exemplo, <5% dos participantes analisados com eventos). Para variáveis contínuas, as diferenças entre dois grupos foram examinadas com testes t de Student para amostras independentes.

O método de Kaplan-Meier foi aplicado para estimar as curvas de sobrevida global (SG) e o teste log-rank para comparar os grupos quanto à sobrevida. A SG foi definida a partir da data do diagnóstico histológico até a data do óbito por qualquer causa. Para avaliar os fatores prognósticos relativos à SG, foi utilizado o modelo de regressão de Cox para avaliar a RR nas formas simples e múltipla. A suposição de risco proporcional será cuidadosamente verificada. Mais especificamente, serão construídos gráficos de $-\ln(-\ln(\text{sobrevivência}))$ versus $\ln$ de tempo de sobrevivência. Esses gráficos serão construídos para cada preditor. Os preditores contínuos serão dicotomizados com base na mediana. O teste global de Schoenfeld também foi usado para detectar violações da suposição de riscos proporcionais. Os resíduos de Schoenfeld foram plotados em relação ao tempo classificado, e uma curva de suavização mais baixa foi adicionada para ajudar na avaliação visual. Uma linha de suavização horizontal reta indica que a suposição de riscos proporcionais (PH) é razoável. Variáveis contínuas foram testadas para a suposição de linearidade traçando os resíduos de Martingale no eixo vertical versus a covariável no eixo horizontal.

O nível de significância adotado foi de 5% (bilateral). Toda a análise dos dados foi realizada com SPSS (versão 25; SPSS Inc, Chicago, Ill).

4 RESULTADOS

4.1 ACHADOS CLÍNICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS

Este trabalho incluiu 106 pacientes, sendo 71 (67%) do A.C.Camargo Cancer Center e 35 (33%) da UNICAMP. Trinta e sete pacientes (34,9%) incluídos tiveram o diagnóstico antes do ano 2010. A idade mediana ao diagnóstico foi de 58,5 anos (33 – 84 anos) e a maioria dos pacientes (64%) tinha histórico familiar de câncer, sendo que em 32% deles havia história de câncer de mama na família. Nenhum dos pacientes incluídos tinha história familiar de câncer de mama masculino. Treze pacientes (12,3%) tiveram diagnóstico de outra neoplasia maligna além do carcinoma mamário, e em doze deles se tratava de adenocarcinoma de próstata.

Com relação às características anatomopatológicas do tumor, a maioria dos casos foi representada pelo carcinoma ductal invasivo (87,7%) e em dois indivíduos (1,9%) o diagnóstico foi de carcinoma ductal in situ. Aproximadamente 90% dos tumores tinham grau histológico 2 ou 3, e em 93% deles havia expressão imunoistoquímica de receptores hormonais (receptor de estrogênio e/ou receptor de progesterona). Apenas 1 paciente (0,9%) apresentava receptores hormonais negativos com HER2 superexpresso. Carcinoma mamário triplo negativo foi diagnosticado em 4 pacientes (3,9%). A maioria dos indivíduos (88,5%) tinha doença localizada ou localmente avançada ao diagnóstico. Do total de 10 pacientes com doença metastática (9,4%), 9 (8,5%) apresentavam metástases ósseas. Todas as características clínicas e anatomopatológicas da coorte são apresentadas detalhadamente na **tabela 2**.

Tabela 2 - Características clínicas e anatomopatológicas da coorte.

Variável	n=106 (100%)
Idade (anos), mediana (variação)	58,5 (33 – 84)
História Familiar de câncer	
Sim	68 (64)
Não	36 (34)
Não informado	2 (2)
História Familiar positiva para câncer de mama	34 (32)
Primeiro grau	13 (12,3)
Segundo grau	17 (16)
Terceiro grau	12 (11,3)
História pessoal de outra neoplasia primária*	
Sim	13 (12,3)
Não	65 (61,3)
Não informado	28 (26,4)
Subtipo histológico do tumor	
Carcinoma ductal invasivo	93 (87,7)

Carcinoma ductal in situ	2 (1,9)
Carcinoma lobular invasivo	1 (1)
Outros	10 (9,4)
Grau Histológico	
1	2 (2)
2	53 (50)
3	41 (38,7)
Não informado	10 (9,4)
Expressão imunoistoquímica	
Receptor hormonal positivo/HER2 negativo	82 (77,3)
Receptor hormonal positivo/HER2 positivo	17 (16)
Receptor hormonal negativo/HER2 positivo	1 (0,9)
Receptor hormonal negativo/HER2 negativo	4 (3,9)
Não informado	2 (1,9)
Estadiamento clínico	
I	24 (23,5)
II	35 (33)
III	34 (32)
IV	10 (9,4)
Não informado	1 (0,9)
Sítio metastático	
Pulmão	1 (0,9)
Ossos	9 (8,5)
Linfonodos não regionais	4 (3,8)

*12 pacientes com história de câncer de próstata (sendo 1 deles também com histórico de melanoma, 1 com câncer de bexiga, 1 com câncer de cólon); 1 paciente com história de câncer de pâncreas.

4.2 PADRÕES DE TRATAMENTO

Todos os pacientes com doença localizada, incluindo os dois pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, foram submetidos a tratamento cirúrgico. Na maioria dos casos (85,8%) a cirurgia foi mastectomia total (**tabela 3**). Em 63,2% dos pacientes, o tratamento cirúrgico também envolveu esvaziamento axilar. Setenta indivíduos (66%) com doença localizada receberam quimioterapia como parte do tratamento (54% quimioterapia adjuvante e 12% quimioterapia neoadjuvante). Os principais protocolos quimioterápicos utilizados foram AC (18,9%) e AC-T (23,6%). Cinquenta e um pacientes (48%) receberam radioterapia adjuvante. A terapia endócrina adjuvante com tamoxifeno foi utilizada em 74 pacientes (69,8%).

Tabela 3 - Padrões de tratamento dos pacientes com doença localizada incluídos no estudo.

Variável	n=106 (100%)
Cirurgia	
Sim*	96 (90,6)
Não	10 (9,4)
Tipo de cirurgia	
Mastectomia total	91 (85,8)
Ressecção segmentar	4 (3,8)

Não informado	1 (0,9)
Manejo dos linfonodos axilares	
Esvaziamento axilar	67 (63,2)
Linfonodo sentinela	27 (25,8)
Não informado	1 (0,9)
Quimioterapia	
Adjuvante	57 (53,8)
Neoadjuvante	13 (12,3)
Não	25 (23,6)
Protocolo de quimioterapia	
AC	20 (18,9)
AC-T	25 (23,6)
ACdd-T	2 (1,9)
TC	7 (6,6)
CMF	5 (4,7)
Outro	8 (7,5)
Não informado	3 (2,8)
Radioterapia adjuvante	
Sim	51 (48)
Não	40 (37,7)
Não informado	4 (3,8)
Terapia endócrina adjuvante	
Tamoxifeno	74 (69,8)
Inibidor de aromatase + análogo de GnRH	3 (2,8)
Não informado	12 (11,3)

*1 paciente com doença metastática foi submetido a cirurgia higiênica.

AC: antraciclina/ciclofosfamida; AC-T: antraciclina/ciclofosfamida/taxano; ACdd-T: antraciclina/ciclofosfamida em dose densa/taxanos; TC: docetaxel/ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracil; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas.

4.3 ACHADOS GERMINATIVOS

Do total de 106 pacientes incluídos no estudo, 52% (55 pacientes) foram avaliados para a presença de variantes germinativas em genes de predisposição a câncer. Desses, 15 indivíduos tiveram a análise realizada a partir de amostra de DNA constitutivo armazenada no biobanco da instituição. Em 38 pacientes, o painel germinativo foi realizado por amostra de saliva coletada a partir de sua inclusão no estudo e em 2 pacientes o teste foi realizado pela rotina assistencial do serviço, em laboratório externo. O número de genes avaliados nos painéis realizados pelos 55 pacientes foi: 27 genes (23 pacientes), 26 genes (22 pacientes), 113 genes (4 pacientes), 94 genes (3 pacientes), 144 genes (2 pacientes) e 112 genes (1 paciente). Os genes incluídos em cada um dos painéis está detalhado no anexo 1. Doze pacientes (21,8% do total de 55 pacientes analisados) apresentaram uma variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica: 6 em *BRCA2* (11%), 3 em *CHEK2* (5,5%), 2 em *MUTYH* (3,6%) e 1 em *RAD51C* (1,8%) – **figura 4**. O detalhamento das alterações moleculares encontradas nos 12 pacientes portadores de VPs ou VPPs é apresentado na **tabela 4**.

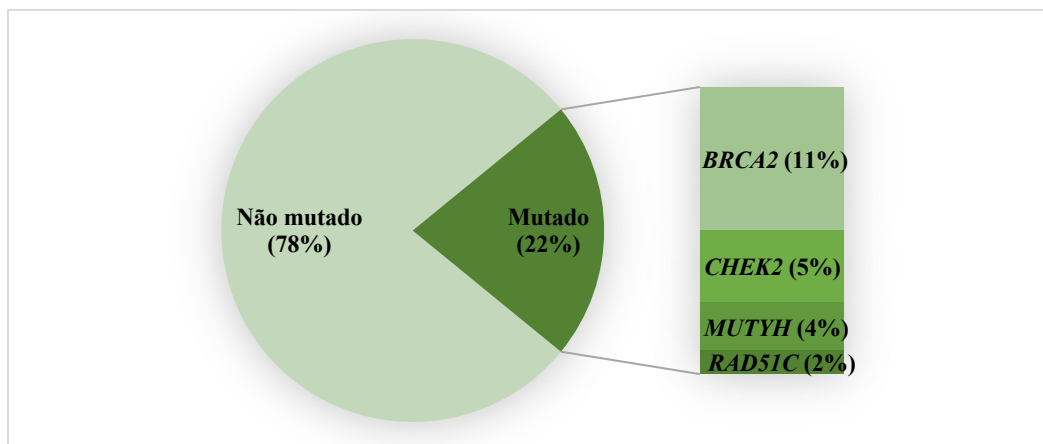


Figura 4 – Detalhamento da frequência de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas encontrada na coorte de pacientes de pacientes testados (n = 55).

Em 25 pacientes (45,5%), uma variante de significado incerto foi identificada (**anexo 3**). Vinte e quatro pacientes (43,6%) também fizeram análise de variações de número de cópias, e nenhuma alteração foi encontrada.

Tabela 4 - Detalhamento dos achados moleculares dos 12 pacientes portadores de variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas.

Paciente	Tamanho do painel (genes)	Variante patogênica/provavelmente patogênica			Variante de significado incerto
		Gene	Variante*	Proteína	
1	27	<i>CHEK2</i>	c.349A>G	p.Arg117Gly	Negativo
2	94	<i>RAD51C</i>	c.93del	p.Phe32fs	NM_000057.4(BLM):c.599C>A; p.(Thr200Lys) NM_004364.4(CEBPA):c.1018G>A (p.Gly340Ser)
3	26	<i>CHEK2</i>	c.1427C>T	p.Thr476Met	NM_004360.5(CDH1):c.949T>C (p.Phe317Leu)
4	26	<i>BRCA2</i>	c.2808_2811del	p.Ala938Profs	NM_000059.4(BRCA2):c.6988A>G (p.Ile2330Val)
5	26	<i>MUTYH</i>	c.1063del	p.Ala357fs	Negativo
6	26	<i>BRCA2</i>	c.7618-10T>G	-	Negativo
7	26	<i>BRCA2</i>	c.2T>G	p.Met1Arg	Negativo
8	26	<i>BRCA2</i>	c.2812_2815del	p.Ala938fs	NM_000059.3(BRCA2):c.3220A>T (p.Ser1074Cys); NM_007194.4(CHEK2):c.542G>A (p.Arg181His)
9	27	<i>BRCA2</i>	c.5946del	p.Ser1982fs	Negativo
10	26	<i>MUTYH</i>	c.452A>G	p.Tyr151Cys	NM_000059.4(BRCA2):c.811G>A (p.Gly271Arg)
11	26	<i>CHEK2</i>	c.1036C>T	p.Arg346Cys	Negativo
12	144	<i>BRCA2</i>	c.8878C>T	p.Gln2960Ter	Negativo

*Todas as variantes encontradas são em heterozigose.

A idade mediana ao diagnóstico dos pacientes portadores de alguma VP/VPP foi de 62,5 anos (variação 38 – 69 anos). Na maioria deles (9 pacientes), uma história familiar positiva para câncer foi descrita. Apenas um dos indivíduos, um paciente portador de uma VP em *BRCA2*, tinha história pessoal de outra neoplasia primária (adenocarcinoma de próstata e adenocarcinoma de intestino). Em todos os casos, a histologia do tumor foi carcinoma ductal invasivo, grau histológico 2 ou 3, e havia a expressão de receptores hormonais. Em 3 pacientes, os tumores também apresentavam superexpressão de HER2 (**tabela 5**).

Dos pacientes portadores de VP em *BRCA2*, a idade mediana ao diagnóstico foi de 61 anos. Uma VP em *BRCA2* foi encontrada em 21% dos pacientes com história familiar positiva para câncer de mama, ao passo que esse achado ocorreu em 5,7% dos pacientes sem esse histórico familiar, mas não houve correlação estatística ($p = 0,169$). Um paciente dentre os portadores de VP/VPP em *BRCA2* (17%) apresentava história pessoal de segunda neoplasia maligna primária e 8 pacientes sem *BRCA2* alterado (16%) tinham histórico pessoal de um segundo câncer ($p = 0,74$).

Tabela 5 - Características clínico-patológicas dos pacientes portadores de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas.

Paciente	Gene alterado	História pessoal de 2ª neoplasia	História familiar de câncer	Idade ao diagnóstico	Histologia tumoral	Grau histológico	Subtipo molecular	Estadiamento clínico
1	<i>CHEK2</i>	Não	Irmã: CA mama, tia paterna: CA mama, 2 sobrinhas paternas: CA mama, tio paterno: CA cabeça e pescoço, tio paterno: CA bexiga, tia paterna: CA pele	62	CDI	2	Luminal B	III
2	<i>RAD51C</i>	Não	Irmão: CA pâncreas, tia materna: CA pulmão, prima materna: CA mama, tio materno CA laringe, prima materna: CA mama.	59	CDI	2	Luminal B HER2 superexpresso	II
3	<i>CHEK2</i>	Não	Tio materno: CA pulmão, prima paterna: leucemia	66	CDI	3	Luminal B	I
4	<i>BRCA2</i>	Não	Não	44	CDI	3	Luminal B	III
5	<i>MUTYH</i>	Não	Não	67	CDI	2	Luminal B	II
6	<i>BRCA2</i>	Não	Não	68	CDI	2	Luminal B HER2 superexpresso	IV
7	<i>BRCA2</i>	Sim ^a	Pai: CA próstata, irmão: CA próstata, irmã: CA mama	65	CDI	2	Luminal B	II
8	<i>BRCA2</i>	Não	Pai: CA pâncreas, irmã: CA mama, prima: CA mama, primo: CA estômago	59	CDI	NI	Luminal B	III

9	<i>BRCA2</i>	Não	Pai: CA pâncreas, irmã: CA útero, avó materna: CA mama	63	CDI	3	Luminal B	II
10	<i>MUTYH</i>	Não	Tia paterna: CA mama	52	CDI	3	Luminal B	III
11	<i>CHEK2</i>	Não	Mãe: CA mama, irmã: CA mama	69	CDI	NI	Luminal B	I
12	<i>BRCA2</i>	Não	Avó paterna: CA mama, tia paterna: CA mama, tio materno: CA bexiga, pai: CA sítio primário desconhecido, mãe: CA cólon	38	CDI	2	Luminal B HER2 superexpresso	II

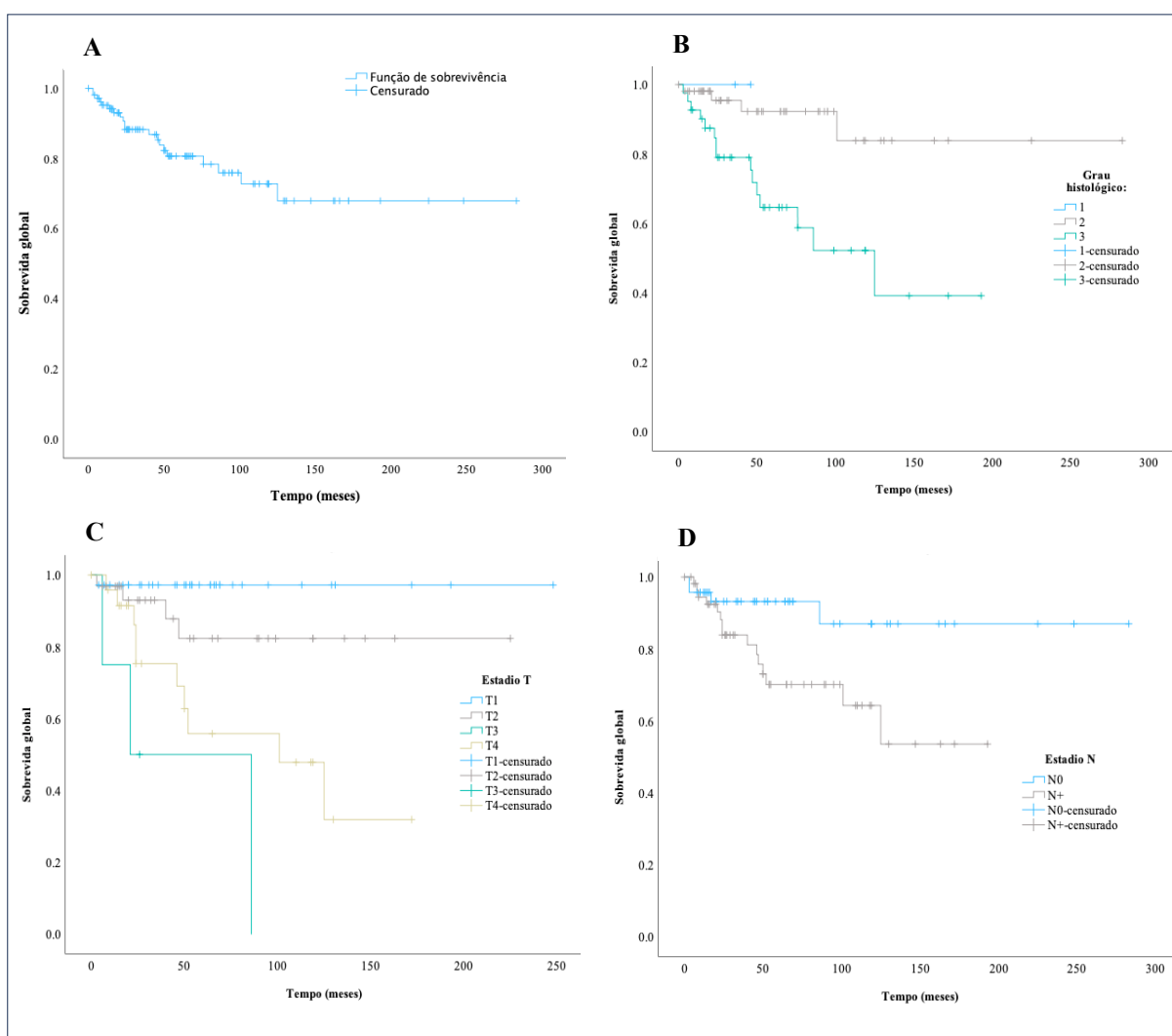
CA: câncer; CDI: carcinoma ductal invasivo.

a: paciente com história pessoal de carcinoma da próstata e adenocarcinoma de intestino.

4.4 ANÁLISES DE SOBREVIDA

Após um tempo de seguimento mediano da coorte de 64,5 meses, a SG mediana pelo método de Kaplan Meier não foi atingida (**figura 5**). A taxa de SG em 5 anos estimada foi de 80,6%.

Houve diferença estatisticamente significativa quando a análise de SG estratificou os pacientes conforme grau histológico, tamanho do tumor (estadiamento T), presença de comprometimento linfonodal, presença de metástases ao diagnóstico e quimioterapia neo/adjuvante (Figura 2). Não houve diferença de sobrevida comparando idade ao diagnóstico (< 60 anos e ≥ 60 anos), subtipo molecular, valor do Ki 67 (< 20% e ≥ 20%), expressão de receptor de estrogênio e progesterona, status HER2, e presença de variante patogênica germinativa. Houve uma tendência a pior sobrevida para os tumores triplo negativos, receptor de estrogênio negativo, e receptor de progesterona negativo.



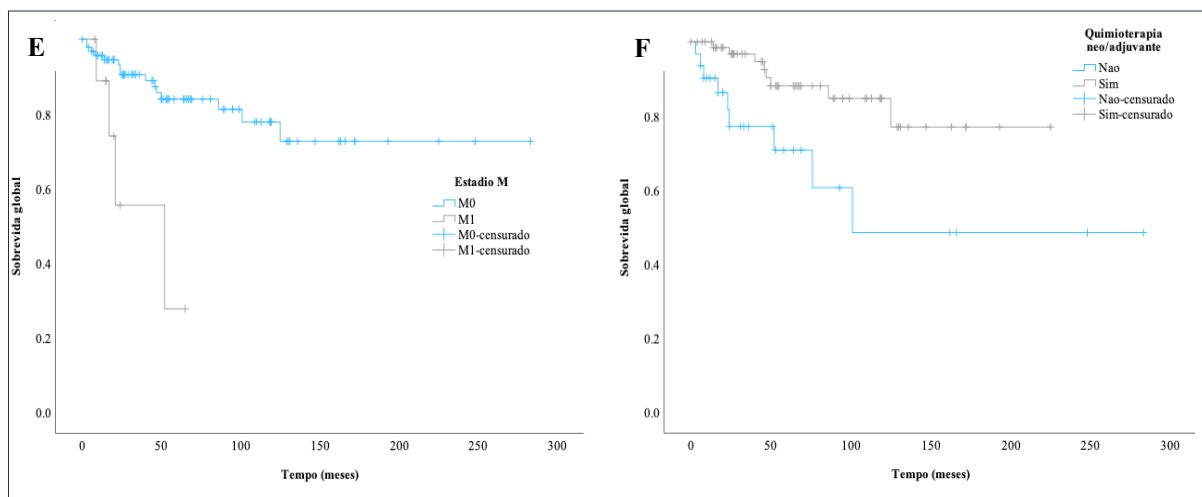


Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida global de toda a coorte em estudo (A), e estratificada conforme variáveis de interesse: B – Grau histológico, C – Estadio T, D – Estadio N, E – Estadio M, F – Quimioterapia neo/adjuvante.

A **tabela 6** mostra os resultados das análises univariadas para fatores relacionados a mortalidade geral, com a estimativa da sobrevida média pelo método de Kaplan-Meier e a taxa de sobrevida em 5 anos estimada. Quando os fatores foram submetidos ao método de Cox de regressão multivariada para mortalidade geral, as variáveis de correlação estatisticamente significativa foram: o grau histológico 3 [RR 7,6 (IC 95% 1,6 – 34,7), $p = 0,009$], presença de comprometimento linfonodal [RR 6,4 (IC 95% 1,4 – 29,3), $p = 0,017$] e quimioterapia neo/adjuvante [RR 8,7 (IC 95% 2,7 – 28,8), $p = 0,0001$] – **tabela 6**.

Tabela 6 - Análise univariada de fatores associados a mortalidade geral.

Variável	Sobrevida média, meses	Sobrevida global em 5 anos, %	p
Idade			
< 60 anos	182	76,3	0,62
≥ 60 anos	217	87,1	
Grau histológico			
Grau 2	-	92,2	0,005
Grau 3	-	64,6	
Estadio T			
T1	241	97,2	0,0001
T2	190	82,3	
T3	49	50	
T4	97	55,8	
Estadio N			
N0	252	93,2	0,02
N+	131	70,1	
Estadio M			
M0	222	84	0,002
M1	40	27,8	

Subtipo Molecular			
Luminal	187	82,9	0,091
Luminal HER2/HER2 superexpresso	153	93,8	
Triplo negativo	122	40	
Ki67			
< 20%	108	88,3	0,784
≥ 20%	121	87,6	
Receptor de estrogênio			
Negativo	156	53,3	0,223
Positivo	189	83,2	
Receptor de progesterona			
Negativo	139	49,7	0,079
Positivo	175	85,7	
Expressão de HER2			
Positivo	154	94,4	0,435
Negativo	212	82,9	
Quimioterapia neo/adjuvante			
Sim	190	88,1	0,007
Não	163	70,8	

Tabela 7 - Análise multivariada por regressão de Cox para sobrevida global.

Sobrevida global		
Variável	RR (IC 95%)	P
Grau histológico (grau 2 vs. grau 3)	7,6 (1,6 – 34,7)	0,009
Estadiamento N (N0 vs. N+)	6,4 (1,4 – 29,3)	0,017
Quimioterapia neo/adjuvante (Sim vs. Não)	8,7 (2,7 – 28,8)	0,0001

5 DISCUSSÃO

Esse estudo coletou dados de casos consecutivos de 106 pacientes homens com câncer de mama de duas instituições brasileiras e descreveu as características clínicas dos indivíduos, as características anatomopatológicas dos tumores, e a prevalência de variantes germinativas em 55 desses pacientes. Poucos trabalhos estudaram o câncer de mama masculino na população brasileira^{110–112}. Ao nosso conhecimento, esse estudo representa uma das poucas séries de casos de câncer de mama em homens brasileiros até o momento com dados coletados diretamente de prontuários médicos a descrever a apresentação clínica dos pacientes e a estudar as características germinativas nessa população.

Thuler et al. publicaram, em 2015, um estudo descrevendo as características clínicas e epidemiológicas de 1.189 homens brasileiros diagnosticados com câncer de mama¹⁰⁹. O estudo deles obteve informações a partir de registros hospitalares de câncer, incluindo 239 centros de tratamento oncológico do Brasil distribuídos em 25 estados e o Distrito Federal. Eles encontraram uma idade mediana de apresentação de 59,6 anos, com 45,4% dos pacientes apresentando história familiar de CM. Os achados estão de acordo com o que descrevemos nesse estudo, no qual encontramos uma idade mediana de apresentação de 58,5 anos e 32% dos pacientes com história familiar de CM. No estudo de Thuler, o grau de parentesco dos familiares não foi especificado nos registros-fonte dos dados, o que pode ter favorecido a identificação de uma maior porcentagem de pacientes com história familiar positiva para neoplasias malignas. No nosso trabalho, 12,3% dos pacientes apresentavam pelo menos um parente de primeiro grau com história familiar de câncer de mama.

É sabido que histórico familiar de CM num parente de primeiro grau constitui um importante fator de risco para carcinoma mamário em homens^{121,122}. O primeiro trabalho sugerindo uma associação entre história familiar de CM e risco aumentado para a doença foi provavelmente feito por Williams em 1889¹²³. Numa coorte retrospectiva com 100 casos de câncer de mama masculino, 3 em 29 tinham um familiar de primeiro ou segundo grau com a neoplasia. Durante as décadas seguintes, outros estudos também demonstraram esta associação^{124–126}. Atualmente, sabe-se que ter um parente de primeiro grau com CM confere um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolver a doença²⁶. Estudos de base populacional demonstraram que cerca de 20% de todos os homens com CM têm história da neoplasia num familiar de primeiro grau do sexo feminino, o que é superior ao observado em

mulheres (~7%)¹²⁷. No nosso estudo, todos os casos de CM nos parentes de primeiro grau dos pacientes com história familiar da doença ocorreram em mulheres.

Uma história familiar de outras neoplasias malignas também está associada ao aumento do risco de CMMa. Aproximadamente 15–20% dos homens com a doença relatam história familiar de câncer de mama ou de ovário¹². Brinton et al. avaliaram prospectivamente 324.920 homens, entre os quais 121 desenvolveram CM¹²⁸. Eles mostraram um aumento de 10 vezes no risco da doença em homens com uma irmã e uma mãe com CM (OR 9,73; IC 95% 3,96–23,96), mas também, um risco aumentado se fosse relatado um histórico familiar de outros tipos de câncer (OR 1,26; IC 95% 0,86–1,83), especialmente câncer de próstata (OR 1,51; IC 95% 0,88–2,61). No caso do nosso trabalho, 32% dos pacientes tinham história familiar de câncer que não fosse um carcinoma mamário, mas dada a natureza retrospectiva e as deficiências das informações nos prontuários médicos, não foi possível estimar os tipos exatos dessas neoplasias.

É importante ressaltar que a maioria dos estudos que analisaram a associação entre história familiar de câncer de mama e risco da doença não determinou o estado da variante germinativa dos pacientes. No sentido oposto, Calip et al. publicaram recentemente um estudo de caso-controle com o objetivo de caracterizar a associação da história familiar de CM com o diagnóstico da doença em 3.647 homens que eram negativos para *BRCA1/2* em um teste comercial que incluía 25 genes de suscetibilidade ao câncer¹²⁹. Eles mostraram que homens com um parente de primeiro ou segundo grau com CM tiveram um aumento de mais de quatro vezes no risco da doença (OR 4,7; IC 95% 4,1–5,3) em comparação com aqueles que não tinham história familiar. Houve também um risco aumentado de CM entre homens com um parente masculino de primeiro ou segundo grau diagnosticado com a neoplasia (OR 17,9; IC 95% 7,6–42,1), bem como entre aqueles com parentes masculinos e femininos afetados (OR 15,7; IC 95% 4,4–55,3).

Espera-se que homens com diagnóstico prévio de CM tenham um risco elevado de recorrência ou de um segundo carcinoma mamário, independentemente de um fator de risco genético ou ambiental conhecido ser identificado. Em uma coorte de 1.788 homens com um primeiro CM registrados no programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), e que não foram selecionados para outros fatores de risco e não foram submetidos a testes genéticos, os investigadores descobriram que o risco de desenvolver um segundo CM contralateral aumentou quase 30 vezes em comparação com a média dos homens sem a doença¹³⁰. Num estudo sueco de âmbito nacional, descobriu-se que o risco de CM era 93 vezes superior em homens com história pessoal da doença, em comparação com as mulheres (3,2

vezes)¹³¹. No presente trabalho, nenhum dos indivíduos incluídos desenvolveu um CM contralateral ou tinha um histórico prévio de um primeiro tumor primário na mama. O tempo de seguimento mediano da nossa coorte é relativamente curto (64,5 meses). Um tempo de seguimento longo é necessário para se detectar o surgimento de um segundo tumor primário da mama¹³². Em mulheres, um estudo encontrou um intervalo entre o diagnóstico das duas neoplasias de 4,2 anos (intervalo interquartil = 3,3 – 5,6 anos)¹³³. Em homens, o risco é especialmente maior após 5 anos do primeiro tumor e aqueles diagnosticados antes dos 50 anos estão sob risco significativamente aumentado (até 110 vezes maior)^{130,134,135}.

Na nossa coorte, 87,7% dos carcinomas diagnosticados nos homens era do subtipo ductal invasivo, que também foi o tipo mais comumente descrito no trabalho de Thuler et al.¹⁰⁹. De maneira geral, mais de 80% dos casos de CMMa são carcinomas ductais invasivos, seguidos por carcinomas ductais in situ^{136,137}. O carcinoma lobular invasivo é raramente encontrado em homens em comparação com mulheres (1,2% versus 8,2%), enquanto a histologia papilar é mais comum em homens (4,4% versus 0,7%)¹³⁸. Na nossa série, 2 pacientes (1,9%) tinham carcinoma papilar e 1 paciente (1%) foi diagnosticado com carcinoma lobular invasivo. De acordo com os dados da literatura médica, a maioria dos tumores nos homens apresenta grau histológico 2 e são RH positivos, incluindo o receptor androgênico^{136,137}. Nosso trabalho encontrou 50% dos tumores com grau histológico 2 e mais de 90% das neoplasias com expressão positiva dos receptores hormonais. O receptor de androgênio não foi avaliado na nossa coorte. Os carcinomas com HER2 superexpresso representaram 16,9% dos indivíduos do nosso trabalho, e os triplo negativos 3,9%, alinhado com estudos prévios que mostram que, de fato, os carcinomas mamários positivos para o HER2 e triplo-negativos são raros, representando cerca de 10%-15% e 3%-5% dos casos, respectivamente¹³⁹⁻¹⁴¹.

Mais de 40% da nossa coorte foi diagnosticada em estágio III ou IV. Nós não coletamos dados relacionados ao tipo de cobertura de saúde de cada paciente (público ou privado), o que pode ter influenciado nesse achado. Isso pois, tomando como base dados da população feminina, um estudo do Grupo Brasileiro de Câncer de Mama demonstrou que cerca de 39% das mulheres com câncer de mama cobertas pelo sistema público de saúde são diagnosticadas nos estágios III-IV, enquanto naquelas com cobertura de saúde suplementar o percentual é de cerca de 20 ($p < 0,001$)¹⁴². Independentemente da fonte pagadora do tratamento, em relação às mulheres, os homens com CM tendem a apresentar um estágio mais avançado da doença ao diagnóstico, geralmente com tumores $> 2,0$ cm e linfonodos axilares comprometidos^{32,33}. Muitos fatores podem explicar o diagnóstico tardio: ausência de programas de rastreamento, falta de conscientização da população masculina, constrangimento devido à estigmatização da

doença e desconhecimento pelos médicos da atenção primária^{26,143–145}. O acometimento mamário bilateral ao diagnóstico é muito raro¹³⁰, e na nossa coorte nenhum caso foi encontrado.

O tratamento do CMMA é multidisciplinar e segue dados extrapolados do conhecimento gerado até então para a população feminina⁴. O tratamento cirúrgico mais utilizado tem sido a mastectomia total combinada com dissecação do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar, mesmo para tumores menores que 1 cm, dado o menor volume mamário e a localização dos tumores próximos ao complexo areolopapilar na maioria das vezes¹⁴⁶. A **tabela 8** mostra o tipo de abordagem cirúrgica no tratamento do CMMA reportado em 3 estudos e no nosso.

Pouco mais de 65% dos homens da nossa coorte recebeu quimioterapia neo/adjuvante como parte do tratamento da doença localizada, a maioria utilizando o protocolo AC-T, e 73% receberam terapia endócrina adjuvante, sendo o tamoxifeno utilizado pela grande maioria desses pacientes. Devido a sua raridade, não existem estudos clínicos robustos com enfoque na população masculina avaliando o papel das terapias sistêmicas no manejo da doença tanto localizada como metastática. Dessa maneira, na prática clínica atual, as estratégias de tratamento dos homens com CM são extrapoladas das informações advindas dos estudos com a população feminina^{147–149}.

Tabela 8 - Abordagem cirúrgica do câncer de mama masculino em diferentes estudos.

Autor, ano, número de pacientes	Mastectomia (%)	Cirurgia conversadora (%)
Srouf et al., 2020, 49 ¹⁵⁰	87,8	4,1
Yadav et al., 2018, 81 ¹⁴⁰	86,0	14,0
Leone et al., 2016, 1263 ¹⁴¹	81,2	17,6
Presente estudo, 2023, 106	85,8	3,8

Fonte: Adaptado de Makdissi et al., 2023¹⁴⁶

Uma vez que a maior parte dos carcinomas de mama nos homens é receptor hormonal positivo, a terapia endócrina forma a base do tratamento desses pacientes. A eficácia da privação hormonal, que inicialmente envolvia a orquiectomia, foi há muito estabelecida no cenário de doença metastática¹⁵¹. Atualmente, a medicação de escolha para bloquear a ação estrogênica é o tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor do estrogênio^{147,152}. No cenário pós-operatório (adjuvante), estudos observacionais mostram benefício em SG para o seu uso por, pelo menos, 5 anos após a cirurgia na doença localizada^{153–155}. Uma recente metanálise com dados de vida real mostrou um aumento significativo de SG para os pacientes submetidos a essa estratégia de tratamento (HR 0.62, 0.41 - 0.95)¹⁵⁶. Portanto, para os homens com carcinoma mamário receptor hormonal positivo estágio I – III submetidos a tratamento

cirúrgico, o uso posterior de tamoxifeno por 5 anos é a terapia de escolha, podendo ser individualmente estendido para 7 a 10 anos conforme o risco de recidiva e tolerância^{147,157}.

Os inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol e exemestano) apresentam melhor desempenho no cenário adjuvante em relação ao tamoxifeno para as mulheres em pós-menopausa e, dessa forma, são a terapia padrão¹⁵⁸. Já na população masculina, a sua eficácia é menos evidente. Os estudos de base populacional mostram pior sobrevida para os homens com CM tratados com inibidores de aromatase na adjuvância em comparação com aqueles que receberam tamoxifeno^{153,154,159}. Dessa forma, os inibidores de aromatase não devem ser a escolha rotineira nesse cenário, embora possam ser utilizados em combinação com agonistas/antagonistas de GnRH nos pacientes com contraindicação ao tamoxifeno¹⁴⁷. Na nossa coorte, 3 pacientes (2,8%) utilizaram essa combinação, todos por apresentarem contra-indicação/intolerância ao uso inicial de tamoxifeno.

A terapia endócrina adjuvante nos homens com CM tem potenciais efeitos adversos que, assim como nas mulheres, podem levar ao abandono do tratamento. Até 20% a 50% dos homens não completam os 5 anos de tamoxifeno após a cirurgia^{155,160}. Disfunção sexual/perda de libido e ganho de peso são os efeitos adversos mais comuns, sendo que também podem acontecer fogachos, alterações do humor/depressão, déficit cognitivo, eventos trombóticos, dentre outros^{160,161}.

Apesar do papel da quimioterapia adjuvante também não ser estabelecido por estudos clínicos prospectivos randomizados, os estudos observacionais mostram que a utilização dessa modalidade de tratamento traz ganhos em SG^{162,163}. Na nossa análise, realização de quimioterapia teve um impacto positivo em redução de mortalidade geral (RR 8,7; IC 95% 2,7 – 28,8). Porém, nem todos os pacientes parecem se beneficiar com a quimioterapia adjuvante. Um estudo com 514 homens com câncer de mama estágio I – III identificados no banco de dados do SEER concluiu que a quimioterapia pode não ser necessária para os pacientes com estágio I e IIA¹⁶³. De maneira geral, a indicação de quimioterapia adjuvante deve levar em conta, especialmente, tamanho do tumor, grau histológico e presença de comprometimento linfonodal. Extrapolando dados da população feminina, a utilização do Escore de Recorrência de 21 genes (Oncotype Dx®) para os pacientes com tumores receptor hormonal positivo, T1 – T3, N0 – N1, parece ser útil para guiar a decisão quanto ao uso da quimioterapia e pode ser indicado¹⁴⁷, apesar dessa ferramenta ainda não estar validada para decisão terapêutica nesta população.

A taxa de SG em 5 anos encontrada no nosso estudo foi de 80,6% com uma SG mediana não atingida. Em um outro estudo brasileiro que avaliou 65 homens com câncer de mama, sendo

68% deles com estadiamento clínico maior que IIB e 17% com doença metastática ao diagnóstico, a taxa de SG em 5 anos foi de 73,7% no período entre 2009 e 2013¹¹¹. Em 2018, Liu et al. publicaram um estudo com dados de 289.673 pacientes norte-americanos cadastrados SEER nos Estados Unidos de 2005 a 2010 com diagnóstico de CM, dos quais 0,71% eram homens¹⁶⁴. A taxa de SG em 5 anos foi de 82,8% para homens, inferior a 88,5% para mulheres. Além disso, o risco de morte para homens com CM foi 43% maior do que para mulheres (RR 1,43; IC 95%, 1,26-1,61).

Estágio avançado ao diagnóstico não explica, por si só, o pior prognóstico do CM em homens. Um estudo incluindo apenas pacientes com CM estágio I e II mostrou taxas de SG em 5 e 10 anos de 82% e 61% para homens, enquanto foi de 90% e 79% para mulheres, respectivamente¹⁶⁵. Pode haver outros fatores relacionados ao gênero, características biológicas únicas, bem como mecanismos subjacentes desconhecidos da doença não explorados no tratamento e responsáveis pela maior taxa de mortalidade em homens¹⁶⁴. O estudo de Massarweh et al. avaliou os resultados do Escore de Recorrência de 21 genes (Oncotype Dx®) de homens e mulheres com câncer de mama RH positivo/HER2 negativo, mostrando que os homens apresentaram Escores de Recorrência significativamente mais altos do que as mulheres (12,4% versus 7,4%). Considerando apenas o grupo de alto risco, os pacientes masculinos com CM tiveram a pior SG em 5 anos e sobrevida específica para câncer de mama em 5 anos em comparação com as mulheres (69,9% versus 89,9% e 81,1% versus 94,9%, respectivamente)¹³⁸.

Algumas características clínicas e patológicas estão associadas a pior prognóstico no CMMa. Recentemente, Yadav et al publicaram um dos maiores estudos sobre CM nessa população, incluindo 10.873 homens diagnosticados com a doença nos estágios I a III¹⁴⁰. Uma análise multivariada mostrou que os seguintes fatores estavam associados a pior SG: idade avançada, raça negra, índice de comorbidade de Charlson mais alto, alto grau histológico, estágio avançado e mastectomia total¹⁴⁰. Outros estudos mostram que tumores HER2-positivos e triplo-negativos também estão associados a menor sobrevida¹³⁹. Na nossa coorte, grau histológico alto e comprometimento linfonodal foram associados a maior mortalidade geral. Esses são fatores de pior prognósticos clássicos e já bem estabelecidos para a população feminina com CM¹⁶⁶.

Cinquenta e cinco pacientes da nossa coorte (52%) foram avaliados para a presença de variantes germinativas em genes de predisposição a câncer. Em 12 deles (21,8%) uma VP/VPP germinativa foi encontrada. No geral, as taxas de detecção de painéis multigenes em pacientes com CMMa variam de 9,0% a 31,8%, e a maioria dos casos ainda são chamados de “esporádicos”, uma vez que não apresentam um agrupamento familiar claro, provavelmente

resultantes da interação entre fatores ambientais com alterações múltiplas e de baixa penetrância em outros genes¹⁶⁷. A maioria dos estudos da literatura aplicou painéis genéticos contendo entre uma dúzia e uma centena de genes predisponentes ao câncer, incluindo alguns com associação desconhecida com CMMA (tabela 9).

Tabela 9 - Estudos que realizaram testes de painel multigênicos em homens com câncer de mama.

Autor, ano	Coorte	Tamanho do painel	Taxa de detecção	Gene com variante patogênica (%)
Tedaldi et al, 2020 ¹⁶⁸	70 pacientes selecionados durante aconselhamento genético	94 genes	21,4%	<i>BRCA2</i> (8,6), <i>BRCA1</i> (4,3), <i>PALB2</i> (1,4), <i>CHEK2</i> (1,4), <i>ATM</i> (1,4), <i>RAD51C</i> (1,4), <i>BAP1</i> (1,4), <i>EGFR</i> (1,4)
Gaddam et al, 2020 ¹⁶⁹	414 homens que realizaram o painel por diversas indicações clínicas. Dezoito pacientes tinham história pessoal de câncer de mama.	Diversos painéis comerciais	27,8%	<i>BRCA2</i> (16,7), <i>NBN</i> (5,6), <i>BARD1</i> (5,6) ^a
Scarpitta et al, 2019 ¹⁷⁰	81 pacientes selecionados durante aconselhamento genético	24 genes	18,5%	<i>BRCA2</i> (13,6), <i>BRIP1</i> (2,5), <i>MUTYH</i> (1,2), <i>PMS2</i> (1,2)
Rizzolo et al, 2019 ¹⁷¹	523 pacientes, não selecionados por idade ao diagnóstico nem história familiar de câncer	50 genes	9,0%	<i>BRCA2</i> (2,9), <i>PALB2</i> (1,1), <i>BRCA1</i> (1,0); <i>ATM</i> (0,6); <i>APC</i> (0,4), <i>BARD1</i> (0,4), <i>BLM</i> (0,4), <i>CHEK2</i> (0,4), <i>FANCM</i> (0,2), <i>RAD51D</i> (0,4), <i>CASP8</i> (0,2), <i>EPCAM</i> (0,2), <i>MUTYH</i> (0,2), <i>NF1</i> (0,2), <i>RAD50</i> (0,2), <i>RAD51C</i> (0,2)
Fostira et al, 2018 ¹⁷²	102 pacientes não selecionados por idade ao diagnóstico nem história familiar de câncer	94 genes	12,7%	<i>BRCA2</i> (6,9), <i>ATM</i> (2,0), <i>BRCA1</i> (1,0), <i>CHEK2</i> (1,0), <i>PMS2</i> (1,0), <i>FANCL</i> (1,0)
Vogel Postula et al, 2018 ¹⁷³	381 pacientes	8 a 32 genes	12,1%	<i>BRCA2</i> (5,5); <i>CHEK2</i> (4,5); <i>PALB2</i> (1,0); <i>BRCA1</i> (1,0); <i>ATM</i> (0,5) ^b
Pritzlaff et al, 2017 ⁷⁰	708 pacientes (538 caucasianos ou judeus Ashkenazi)	16 genes	18,1%	<i>BRCA2</i> (8,1), <i>CHEK2</i> (3,8), <i>ATM</i> (1,0), <i>BRCA1</i> (0,9), <i>PALB2</i> (0,8), <i>NF1</i> (0,6), <i>BARD1</i> (0,4), <i>BRIP1</i> (0,2), <i>MRE11A</i> (0,2), <i>NBN</i> (0,2), <i>RAD51D</i> (0,2)
Susswein et al, 2016 ¹⁷⁴	10.030 indivíduos (homens e mulheres) referenciados para avaliação por painel de câncer hereditário. Incluiu 51 homens com história de câncer de mama.	Diversos painéis comerciais (até 29 genes)	11,8%	<i>CHEK2</i> (7,8), <i>BRCA2</i> (2,0), <i>PALB2</i> (2,0), <i>BRCA1</i> (2,0)
Tung et al, 2015 ¹⁴	2.158 indivíduos (homens e mulheres). Incluiu 22 homens com história pessoal de câncer de mama.	25 genes	31,8%	<i>BRCA2</i> (13,6); <i>CHEK2</i> (4,5); <i>PALB2</i> (4,5); <i>BRCA1</i> (4,5); <i>ATM</i> (4,5) ^c

Presente estudo, 2023	106 indivíduos, sendo 55 avaliados com painel germinativo	Painéis variando entre 144 e 26 genes	21,8%	<i>BRCA2</i> (11), <i>CHEK2</i> (5,5), <i>MUTYH</i> (3,6), <i>RAD51C</i> (1,8)
-----------------------	---	---------------------------------------	-------	--

a – Os dados referem-se apenas aos 18 pacientes com história de câncer de mama; b – outros genes não relatados; c – Os dados referem-se apenas aos 22 homens com histórico de câncer de mama.

Como mostrado na tabela 8, as variantes patogênicas em *BRCA2* são as mais comumente encontradas na população masculina com CM não selecionada pela história familiar. No nosso trabalho, também foram as mais frequentemente encontradas, estando presente em 11% dentre os 55 pacientes submetidos ao teste com painel multigênicos. As frequências de variantes patogênicas germinativas no gene *BRCA2* em coortes de CMMa variam de 3,7% a 40%, dependendo das características da população estudada e de sua ancestralidade^{14,53,175–177,174,70,173,172,170,169,168}. Assim como também tem sido demonstrado para o CMMFe, o fenótipo da doença é peculiar em homens portadores de variantes patogênicas em *BRCA1/2* (**Tabela 10**). O CMMa associado ao *BRCA2* comumente apresenta alto grau tumoral, baixa expressão de receptor de progesterona e são os mais frequentemente enriquecidos em HER2¹⁷⁸. Dos nossos 6 pacientes portadores de VP/VPP em *BRCA2*, 2 apresentavam o HER2 superexpresso, ambos também com expressão de receptores hormonais e grau histológico 2 ou 3.

Por outro lado, a frequência de VPs em *BRCA1* é baixa em populações não selecionadas de CMMa, variando de 0% a 5%^{14,53,70,168–170,172–177}. É maior em populações nas quais existe uma variante patogênica fundadora (10% - 16%)⁵³. Nesses casos, os tumores geralmente são de alto grau, positivo para os receptores hormonais, e negativos para HER2^{179–181}. Na nossa coorte, nenhum paciente apresentou essa alteração.

Considerando as VP/VPPs em *BRCA1* e *BRCA2*, outras diferenças, além da frequência de ocorrência, podem ser observadas entre as populações femininas e masculinas. Nas mulheres com CM portadoras de VP/VPPs em *BRCA1*, os tumores tendem a ser triplo negativos, o que não é observado no CMMa relacionado ao *BRCA1*. Além disso, os carcinomas mamários femininos relacionados a *BRCA1/2* geralmente são diagnosticados em uma idade mais jovem, o que não é observado no caso dos homens^{178–182}.

Tabela 10 - Estudos selecionados avaliando as características clínico-patológicas em homens com câncer de mama e *BRCA1/2* alterado e selvagem.

	Variante patogênica em <i>BRCA1</i>			Variante patogênica em <i>BRCA2</i>			<i>BRCA</i> selvagem		
Autor, ano (total de participantes)	Ottini, 2012 (378)	Deb, 2012 (60)	Gargiulo, 2016 (47)	Ottini, 2012 (378)	Deb, 2012 (60)	Gargiulo, 2016 (47)	Ottini, 2012 (378)	Deb, 2012 (60)	Gargiulo, 2016 (47)
Número de pacientes/Total avaliado (%)	4/378 (1,1)	3/60 (5)	1/17 (5,9)	46/378 (12,2)	25/60 (41,6)	5 (29,4)	328/378 (86,7)	32/60 (53,3)	10/17 (58,8)
Idade média/mediana (anos)	62 / NI	NI / 65,6	NI / 40	58,9 / NI	NI / 61	NI / 72	NI / NI	NI / 63,2	NI / 61
HF de CA mama/ovário (%)	3 (75)	3 (100)	1 (100)	31 (67,4)	25 (100)	2 (40)	105 (32)	32 (100)	5 (50)
História pessoal de outras neoplasias malignas (%)	0	0 (0)	1 (100)	12 (26,1) ¹	5 (8,3) ²	2 (40)	44 (13,4)	5 (8,3)	2 (20)
CM Contralateral (%)	0	0 (0)	NI	7 (15,2)	1 (1,6)	NI	9 (2,7)	1 (1,6)	NI
Histologia (%)	(n = 4)	(n = 3)	(n = 1)	(n = 34)	(n = 25)	(n = 5)	(n = 254)	(n = 34)	(n = 10)
Carcinoma ductal invasivo	4 (100)	2 (66,6)	1 (100)	30 (88,3)	24 (96)	5 (100)	220 (86,6)	30 (88,2)	10 (100)
Carcinoma ductal in situ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	20 (7,9)	0 (0)	0 (0)
Carcinoma lobular invasivo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1,6)	2 (6,3)	0 (0)
Outros	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (5,8)	1 (4)	0 (0)	10 (3,9)	2 (6,3)	0 (0)
Imunoistoquímica (%)	(n = 4)	(n = 3)	(n = 1)	(n = 19)	(n = 25)	(n = 5)	(n = 166)	(n = 30)	(n = 9)
RH positivo	3 (75)	3 (100)	1 (100)	16 (84,2)	23 (92)	5 (100)	159 (95,8)	26 (86,7)	9 (100)
HER2 positivo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15,8)	2 (8)	1 (20)	1 (0,6)	3 (10)	1 (11)
Triplo negativo	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (3,6)	1 (3,3)	0 (0)
Grau histológico (%)	(n = 3)	(n = 3)		(n = 31)	(n = 25)		(n = 227)	(n = 32)	
1-2	1 (33,3)	0 (0)	NI	14 (45,2)	13 (52)	NI	169 (74,4)	20 (62,5)	NI
3	2 (66,7)	3 (100)		17 (54,8)	12 (48)		58 (25,6)	12 (37,5)	
Estadiamento (%)	(n = 3)		(n = 1)	(n = 24)		(n = 4)	(n = 187)		(n = 10)
I – II	2 (66,7)	NI	1 (100)	15 (62,5)	NI	2 (40)	151 (80,7)	NI	9 (90)
III – IV	1 (33,3)		0 (0)	9 (37,5)		2 (40)	36 (19,3)		1 (10)
Linfonodos comprometidos (%)	(n = 3)	(n = 3)	(n = 1)	(n = 30)	(n = 20)	(n = 5)	(n = 209)	(n = 23)	(n = 10)
	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (100)	17 (56,7)	9 (45)	2 (40)	80 (38,3)	9 (39,1)	5 (50)

NI: não informado; HF: história familiar; CA: câncer; CM: câncer de mama; RH: receptor hormonal; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2

^{1,2}: majoritariamente câncer de próstata (58% e 50%, respectivamente)

Além disso, em contraste com o CMFe, a história familiar pode não ser um forte preditor da presença de uma VP/VPP em *BRCA1/2* em homens com CM¹⁸³. Nossos resultados também não conseguiram estabelecer essa correlação. VP/VPP em *BRCA2* foi encontrada em 21% dos pacientes com história familiar positiva para CM e em 5,7% dos pacientes sem esse histórico familiar ($p = 0,169$). Isso é consistente com outros estudos da literatura. Por exemplo, no trabalho de Ding et al., dos 122 pacientes avaliados, os autores identificaram VPs em *BRCA2* em 20% dos indivíduos com história familiar de CM e em 8,5% dos pacientes sem história familiar ($p = 0,145$)¹⁸³. Em um outro estudo, 50% dos homens com CM portadores de VP/VPP em *BRCA2* não tinham história familiar de CM¹⁸⁴.

No nosso trabalho, três pacientes dentre aqueles submetidos ao teste com painel multigênico (5,5%) apresentaram VP/VPP em *CHEK2*. Como visto na **tabela 9**, a frequência desse achado nas populações varia de 0,4% a 7,8%. É sabido que a variante 1100delC está associada a aumento do risco do CMma. No estudo de Meijers-Heijboer et al., essa variante de *CHEK2* foi encontrada em 13,5% dos indivíduos com história de CMma na família⁷². Os pacientes com VP/VPP em *CHEK2* da nossa coorte tinham tumores com expressão de receptores hormonais e HER2 negativo. Nos 3 casos, uma história familiar de câncer foi reportada e em 2 havia histórico de carcinoma mamário na família. Poucos estudos descreveram as características clínico-patológicas do CMma relacionado a *CHEK2*. Hallamies et al. reportaram que 4 de 68 homens com carcinoma da mama apresentavam a variante c.1100del, com uma idade mediana ao diagnóstico de 56 anos¹⁸⁵. Todos os tumores eram de histologia ductal, RH-positivo e pouco diferenciados (grau 2-3). Outro estudo também mostrou que os portadores de *CHEK2* c.1100del do sexo masculino apresentaram menor média de idade ao diagnóstico (53,8 anos), o que foi estatisticamente significativo quando comparados a homens sem essa variante⁷⁰. O nosso resultado contrasta com esses achados, visto que na nossa coorte, os pacientes com VP em *CHEK2* apresentaram idade mediana ao diagnóstico de 66 anos. Nenhum deles era portador da variante 1100delC. É possível que essa variante específica possa estar associada ao aparecimento em idade mais precoce nos homens com CM. A variante patogênica de baixo risco *CHEK2* c.470T>C (p.Ile157Thr) também foi descrita em associação com CMma, mas com baixa frequência e em um número muito limitado de estudos⁷⁰.

Nós encontramos uma variante germinativa patogênica em *MutY homolog Escherichia coli, homolog of MYH, hMYH (MUTYH)* em 2 pacientes da nossa coorte, ambas em heterozigose. A frequência de VPs em *MUTYH* em heterozigose em estudos prévios varia de 0,2% a 3,6%, mas a sua associação com CMma ainda não é estabelecida até o momento. Nos humanos, *MUTYH* codifica uma DNA-glicosilase envolvida no processo de reparo por excisão

de base após dano oxidativo ao DNA¹⁸⁶. Portadores de variantes bialélicas do gene *MUTYH* apresentam 28 vezes mais risco de câncer colorretal¹⁸⁷. As variantes de *MUTYH* em homozigose, juntamente com as VP/VPPs germinativas em *APC* são responsáveis pela maioria dos casos de polipose adenomatosa familiar (FAP) e polipose adenomatosa familiar atenuada (AFAP)¹⁸⁸. VP/VPPs de *MUTYH* são encontradas em 7% - 12% e 40% dos pacientes com PAF e AFAP, respectivamente, e em 26% dos pacientes com múltiplos adenomas colorretais¹⁸⁶. Essa associação de risco aumentado ainda é controversa para o CM¹⁸⁶, contudo considerando que defeitos no metabolismo hormonal podem causar danos oxidativos ao DNA e que o câncer de mama masculino está essencialmente correlacionado a um estado de hiperestrogenismo, a associação das alterações em *MUTYH* com maior susceptibilidade ao carcinoma mamário, especialmente em homens, foi hipotetizada¹⁸⁹. Rizzolo et al. (2018)¹⁸⁹ realizaram um estudo caso-controle com variantes selecionadas de *MUTYH* identificadas em homens com CM. Eles encontraram diferenças significativas na distribuição da variante p.Tyr179Cys (rs34612342) entre casos de CMMa e controles, sugerindo que se trata de um alelo de risco para a doença com baixa/moderada penetrância. A análise dos riscos específicos mostrou que homens com genótipo heterozigoto para a variante *MUTYH* p.Tyr179Cys apresentavam risco aumentado de CM tanto na análise univariada (OR = 5,56; IC95%:1,67–18,55; p = 0,005) quanto na multivariada (OR = 4,54; IC95%:1,17–17,58; p = 0,028). Além disso, nesse mesmo estudo, os autores sugerem que o CMMa pode ser parte do espectro associado a síndrome de polipose adenomatosa familiar associada a *MTUYH*. Nos 2 pacientes do nosso trabalho portadores de VP/VPP nesse gene, não foi reportado história pessoal e/ou familiar de polipose colônica ou adenocarcinoma de cólon. Apenas um dos pacientes tinha história familiar de câncer, e se tratava de uma tia materna com passado de carcinoma mamário.

Em um paciente desse estudo foi encontrada uma VP em *RAD51 homolog C* (*S. cerevisiae*) (*RAD51C*). Trata-se de um indivíduo diagnosticado aos 59 anos com um carcinoma ductal invasivo com expressão positiva para receptores hormonais e HER2. *RAD51C* é um parálogo de *RAD51* e sintetiza uma proteína necessária para o processo de reparo do dano de fita dupla do DNA pelo processo de recombinação homóloga¹⁹⁰. A frequência de VP/VPP nesse gene em homens com CM submetidos a painéis multigênicos germinativos é baixa, variando de 0,2% a 1,8%. Há fortes evidências de que as VP/VPPs de *RAD51C* estejam associadas a um risco aumentado de câncer de ovário, mas a sua associação com câncer de mama em geral permanece controversa^{80,191,192}. A evidência é ainda muito mais frágil com relação especificamente ao CMMa¹⁷¹.

6 CONCLUSÃO

Em conformidade com o que vem sendo descrito na literatura, nossos resultados mostram que os carcinomas mamários na população masculina são, na grande maioria, do tipo ductal invasivo, com elevada expressão de receptores hormonais, grau histológico 2 ou 3. Os carcinomas lobulares invasivos são extremamente raros na população masculina com câncer de mama. Da mesma maneira, os tumores HER2 superexpressores e triplo negativos são bem menos frequentes do que na população feminina.

O diagnóstico de carcinoma mamário em homens ocorre em estágios mais avançados do que nas mulheres e o prognóstico desse grupo de pacientes é, provavelmente, pior do que na população feminina. Além disso, é possível que os homens brasileiros sejam diagnosticados em estágios mais avançados do que a população masculina de países desenvolvidos.

Aproximadamente 22% dos homens com carcinoma mamário invasivo apresentaram uma variante germinativa patogênica/provavelmente patogênica após realização de painel genético, a maioria deles em *BRCA2*. Embora os principais genes predisponentes ao CMFe sejam também aqueles mais frequentemente encontrados no CMMa, sua prevalência e características fenotípicas diferem nessas duas populações. Talvez outros fatores de gênero desempenhem um papel na carcinogênese do CMMa.

A contribuição das variantes patogênicas da linha germinativa para o risco de CM em homens é significativa, e os médicos precisam estar atentos e encaminhar esses pacientes para aconselhamento genético. O papel de amplos painéis genéticos neste cenário ainda não está claro. O acúmulo de dados de coortes incluindo um maior número de homens é necessário para concluirmos quais genes devem ser priorizados no rastreamento germinativo da população masculina com câncer de mama.

7 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA A Cancer J Clinicians*. janeiro de 2023;73(1):17–48.
2. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS et al. Incidence and outcome of male breast cancer: An international population-based study. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4381–6.
3. Hong JH, Ha KS, Jung YH et al. Clinical features of male breast cancer: Experiences from seven institutions over 20 years. *Cancer Res Treat*. 2016;48(4):1389–98.
4. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1849–63.
5. White J, Kearins O, Dodwell D et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):219.
6. Krapcho M et al. HNNA. SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. 2016;1992–2013.
7. Speirs V and Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):429–30.
8. Sarmiento S, McColl M, Musavi L et al. Male breast cancer: a closer look at patient and tumor characteristics and factors that affect survival using the National Cancer Database. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(2):471–9.
9. Reddington R, Galer M, Hagedorn A, Liu P, Barrack S, Husain E, et al. Incidence of male breast cancer in Scotland over a twenty-five-year period (1992–2017). *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(8):1546–50.
10. Gucaip A, Traina TA, Eisner JR et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37–48.
11. Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ et al. Exclusion of male patients in breast cancer clinical

trials. JNCI Cancer Spectr. 2018;2(2):pky018.

12. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. J Clin Oncol. 2010;28(12):2114–22.

13. Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med. 2018;378(24):2311–20.

14. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for *BRCA 1* and *BRCA 2* testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel: Mutations in *BRCA1/2* -Tested Patients. Cancer. 1º de janeiro de 2015;121(1):25–33.

15. Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RGW. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. CMAR. março de 2019;Volume 11:2321–37.

16. Liede A, Metcalfe K, Hanna D et al. Evaluation of the needs of male carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 who have undergone genetic counseling. Am J Hum Genet. 2000;67(6):1494–504.

17. McAllister MF, Evans DGR, Ormiston W DP. Men in breast cancer families: A preliminary qualitative study of awareness and experience. J Med Genet. 1998;35(9):739–44.

18. Lobb EA, Gaff CL, Meiser B et al. Attendance of men at the familial cancer clinic: What they value from the consultation. Genet Med. 2009;11(6):434–40.

19. Bazira PJ, Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surgery (Oxford). fevereiro de 2022;40(2):79–83.

20. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 3rd ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2009. 787–801, 959–967 p.

21. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu EQ, et al. Imaging Characteristics of Malignant Lesions of the Male Breast. RadioGraphics. julho de 2006;26(4):993–1006.

22. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 9th ed. Philadelphia, PA: Copyright Elsevier; 2013.

23. Ernest Gardner, Donald J. Gray, Ronan O' Rahilly. *Anatomia - Estudo Regional do Corpo Humano*. Quarta edição. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan S.A.; 1988.
24. Chen Z, Xu L, Shi W et al. Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990–2017. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(2):481–90.
25. Ndom P, Um G, Bell EMD, Eloundou A, Hossain NM, Huo D. A meta-analysis of male breast cancer in Africa. *The Breast*. junho de 2012;21(3):237–41.
26. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. Vol. 73, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010. p. 141–55.
27. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83(1):77–86.
28. Mabuchi K, Bross DS KI. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(2):371–5.
29. Laitman Y, Simeonov M, Herskovitz L et al. Recurrent germline mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in high risk families in Israel. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1153–7.
30. Sverdlov RS, Barshack I, Bar Sade RB et al. Genetic analyses of male breast cancer in Israel. *Genetic Testing*. 2000;4(3):313–7.
31. Neben CL, Zimmer AD, Stedden W et al. Multi-Gene Panel Testing of 23,179 Individuals for Hereditary Cancer Risk Identifies Pathogenic Variant Carriers Missed by Current Genetic Testing Guidelines. *J Mol Diagn*. 2019;21(4):646–57.
32. Ishii T, Nakano E, Watanabe T HT. Epidemiology and practice patterns for male breast cancer compared with female breast cancer in Japan. *Cancer Med*. 2020;9(16):6069–75.
33. Yu E, Stitt L, Vujovic O et al. Male Breast Cancer Prognostic Factors Versus Female Counterparts with Propensity Scores and Matched-Pair Analysis. *Cureus*. 2015;7(10):e355.
34. Anderson WF, Jatoi I, Tse J RP. Male breast cancer: A population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):232–9.
35. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017*,

National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.

36. O'Malley C, Shema S, White E GS. Incidence of male breast cancer in California, 1988-2000: Racial/ethnic variation in 1759 men. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93:145–50.

37. Sineshaw HM, Freedman RA, Ward Em et al. Black/white disparities in receipt of treatment and survival among men with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*Clinical Oncology. 2015;33(21):2337–44.

38. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN et al. Prediagnostic sex steroid hormones in relation to male breast cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2041–50.

39. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C et al. Klinefelter syndrome - A clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):20–30.

40. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1204–10.

41. Rojas AP, Vo DV, Mwangi L et al. Oncologic manifestations of Klinefelter syndrome. *Hormones (Athens)*, 2020.

42. LA B. Breast Cancer Risk Among Klinefelter Syndrome Patients. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):814–8.

43. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R EN. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(4):633–8.

44. McClure JA HC. Bilateral carcinoma of male breast after estrogen therapy. *JAMA.* 1951;146(1):7–9.

45. WST S. Carcinoma of Breast in Trans-Sexual Individuals after Surgical and Hormonal Interference with the Primary and Secondary Sex Characteristics. *Br Med J.* 1968;2(5597):83–5.

46. Johnson KC, Pan S MY. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11(3):253–63.

47. Furer A, Afek A, Sommer A et al. Adolescent obesity and midlife cancer risk: a population-based cohort study of 2.3 million adolescents in Israel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(3):216–25.
48. Medras M, Filus A, Jozkow P et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;96(3):263–5.
49. Barghouthi N, Turner J, Perini J. Breast Cancer Development in a Transgender Male Receiving Testosterone Therapy. *Case Rep Endocrinol.* 2018;3652602.
50. Laouali N, Pilorget C, Cyr D et al. Occupational exposure to organic solvents and risk of male breast cancer: A European multicenter case-control study. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44(3):312–22.
51. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet.* 1994;7:103–7.
52. Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet.* 1995;346(8974):544–5.
53. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: Genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Annals of Oncology.* 2013;24(SUPPL.B):viii75–82.
54. Spargo TP, Opie-Martin S, Bowles H, Lewis CM, Iacoangeli A, Al-Chalabi A. Calculating variant penetrance from family history of disease and average family size in population-scale data. *Genome Med.* 15 de dezembro de 2022;14(1):141.
55. Kingdom R, Wright CF. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Front Genet.* 25 de julho de 2022;13:920390.
56. Maxwell KN, Nathanson KL. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review. *Breast Cancer Res.* dezembro de 2013;15(6):212.
57. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med.* 13 de novembro de 2008;359(20):2143–53.
58. Chapman JR, Taylor MRG, Boulton SJ. Playing the End Game: DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice. *Molecular Cell.* agosto de 2012;47(4):497–510.

59. Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012;11(2):235–42.
60. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 20 de junho de 2017;317(23):2402.
61. Armstrong N, Ryder S, Forbes C et al. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543–61.
62. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants. *JCO*. 10 de maio de 2022;40(14):1529–41.
63. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F ZD. Male BRCA mutation carriers: Clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*. 2018;18:179.
64. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. agosto de 1999;91(15):1310–6.
65. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G CS. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(23):1811–4.
66. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(10):710–1.
67. Wu S, Zhou J, Zhang K et al. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Front Oncol*. 2020;28(10):301.
68. Silvestri V, Rizzolo P, Zanna I et al. PALB2 mutations in male breast cancer: A population-based study in Central Italy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):299–301.
69. Silvestri V, Zelli V, Valentini V et al. Whole-exome sequencing and targeted gene sequencing provide insights into the role of PALB2 as a male breast cancer susceptibility gene. *Cancer*. 2017;123(2):210–8.
70. Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161:575–86.

71. Yang X, Leslie G, Doroszuk A et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674–85.
72. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: The CHEK2-breast cancer consortium. *Nat Genet*. 2002;31(1):55–9.
73. Shieh SY, Ahn J, Tamai K et al. The human homologs of checkpoint kinases Chk1 and Cds1 (Chk2) phosphorylate, p53 at multiple DNA damage-inducible sites. *Genes Dev*. 2000;14(3):289–300.
74. Wasielewski M, Den Bakker MA, Van Den Ouweland A et al. CHEK2 1100delC and male breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(2):397–400.
75. Neuhausen S, Dunning A, Steele L et al. Role of CHEK2*1100delC in unselected series of non-BRCA1/2 male breast cancers. *Int J Cancer*. 2004;108(3):477–8.
76. Ohayon T, Gal I, Baruch RG et al. CHEK2*1100delC and male breast cancer risk in Israel. *Int J Cancer*. 2004;108(3):479–80.
77. Jekimovs CR, Chen X, Arnold J et al. Low frequency of CHEK2 1100delC allele in Australian multiple-case breast cancer families: functional analysis in heterozygous individuals. *Br J Cancer*. 2005;92(4):784–90.
78. Liang M, Zhang Y, Sun C et al. Association Between CHEK2*1100delC and Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2018;22(4):397–407.
79. Jette NR, Kumar M, Radhamani S, Arthur G, Goutam S, Yip S, et al. ATM-Deficient Cancers Provide New Opportunities for Precision Oncology. *Cancers*. 14 de março de 2020;12(3):687.
80. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 4 de fevereiro de 2021;384(5):428–39.
81. Cunha R, Nejo P, Bento S, Vaz F. ATM germline variants and male breast cancer. *BMJ Case Reports*. 14(1):e238100.
82. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline

Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (*ATM*) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res.* abril de 2021;14(4):433–40.

83. Pensabene M, Von Arx C, De Laurentiis M. Male Breast Cancer: From Molecular Genetics to Clinical Management. *Cancers.* 15 de abril de 2022;14(8):2006.

84. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, and the CIMBA Group, Agnarsson BA, Aittomäki K, et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol.* 1º de agosto de 2020;6(8):1218.

85. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection (Version 2.2020). Disponível online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1460> (acessado em 4 de Novembro de 2020).

86. Gao Y, Goldberg JE, Young TK, Babb JS, Moy L, Heller SL. Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes. *Radiology.* novembro de 2019;293(2):282–91.

87. Marino MA, Gucalp A, Leithner D, Keating D, Avendano D, Bernard-Davila B, et al. Mammographic screening in male patients at high risk for breast cancer: is it worth it? *Breast Cancer Res Treat.* outubro de 2019;177(3):705–11.

88. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 1.2021). Disponível online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503> (acessado em 4 de Novembro de 2020).

89. the SEOM Hereditary Cancer Working Group, González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* fevereiro de 2020;22(2):193–200.

90. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology.* setembro de 2016;27:v103–10.

91. The Royal Marsden NHS Foundation Trust [Internet]. Protocol 3: BRCA mutation carrier guidelines; 2015. Available from: <https://d1ijoxngr27nfi.cloudfront.net/research-divisions/protocol-3-brca-mutation-carrier-20150209-v4.pdf?sfvrsn=2>. Accessed January 18, 2021.

92. Network TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012;490(7418):61–70.
93. Piscuoglio S, Ng CKY, Murray MP et al. The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4045–56.
94. Moelans CB, de Ligt J, van der Groep P et al. The molecular genetic make-up of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(10):779–94.
95. Benvenuti S, Frattini M, Arena S et al. PIK3CA Cancer Mutations Display Gender and Tissue Specificity Patterns. *Hum Mutation*. 2008;29(2):284–8.
96. Deb S, Do H, Byrne D et al. PIK3CA mutations are frequently observed in BRCAX but not BRCA2 -associated male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2013;15(4):R69.
97. Campos FAB, Rouleau E, Torrezan GT, Carraro DM, Casali da Rocha JC, Mantovani HK, et al. Genetic Landscape of Male Breast Cancer. *Cancers*. 15 de julho de 2021;13(14):3535.
98. Johansson I, Nilsson C, Berglund P et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R31.
99. Johansson I, Ringnér M HI. The Landscape of Candidate Driver Genes Differs between Male and Female Breast Cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e78299.
100. Callari M, Cappelletti V, De Cecco L et al. Gene expression analysis reveals a different transcriptomic landscape in female and male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(3):601–10.
101. Tommasi S, Mangia A, Iannelli G et al. Gene copy number variation in male breast cancer by aCGH. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2010;33(3):113–9.
102. Tirkkonen M, Kainu T, Loman N et al. Somatic genetic alterations in BRCA2-associated and sporadic male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(1):56–61.
103. Rudlowski C, Schulten HJ, Golas MM et al. Comparative genomic hybridization analysis on male breast cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(10):2455–60.

104. Johansson I, Nilsson C, Berglund P et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:747–60.
105. Kornegoor R, Moelans CB, Verschuur-Maes AHJ et al. Oncogene amplification in male breast cancer: Analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):49–58.
106. Bärlund M, Kuukasjärvi T, Syrjäkoski K et al. Frequent amplification and overexpression of CCND1 in male breast cancer. *Int J Cancer.* 2004;111(6):968–71.
107. Câncer IN de. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023. 160 p.
108. Michels FAS, Simon A, Sconza IAC, et al. Incidência, Mortalidade e Tendência de Câncer no Município de São Paulo. Em: Câncer em São Paulo 1997-2008. São Paulo: S.P. – Registro de Câncer de São Paulo; 2011.
109. Thuler LCS, Bergmann A. Male breast cancer: clinical-epidemiological characteristics of 1189 Brazilian patients. *The Aging Male.* 3 de abril de 2015;18(2):118–23.
110. Barbosa RTDA, Vertamatti MAF, Arab C, Crocetta TB, Mazzei RL, Filho IC, et al. Breast disease in men in metropolitan São Paulo - Brazil. *Breast J.* março de 2018;24(2):216–8.
111. Thuler LCS, Aguiar SS, Rapozo D, Bello MA, Bergmann A. Characteristics and prognosis of male breast cancer in Brazil: A cohort study. *Breast J.* janeiro de 2021;27(1):95–8.
112. Maselli-Schoueri JH, Affonso-Kaufman FA, De Melo Sette CV, Dos Santos Figueiredo FW, Adami F. Time trend of breast cancer mortality in BRAZILIAN men: 10-year data analysis from 2005 to 2015. *BMC Cancer.* dezembro de 2019;19(1):23.
113. Alemar B, Gregório C, Herzog J, Matzenbacher Bittar C, Brinckmann Oliveira Netto C, Artigalas O, et al. BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? Toland AE, organizador. *PLoS ONE.* 21 de novembro de 2017;12(11):e0187630.
114. Carraro DM, Koike Folgueira MAA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepschi AC, De Carvalho AF, et al. Comprehensive Analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 Germline Mutation and Tumor Characterization: A Portrait of Early-Onset Breast Cancer in

Brazil. Peterlongo P, organizador. PLoS ONE. 1º de março de 2013;8(3):e57581.

115. Silva FC, Lisboa BC, Figueiredo MC, Torrezan GT, Santos ÉM, Krepschi AC, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. BMC Med Genet. dezembro de 2014;15(1):55.

116. Fernandes GC, Michelli RAD, Galvão HCR, Paula AE, Pereira R, Andrade CE, et al. Prevalence of *BRCA1/BRCA2* mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. Oncotarget. 6 de dezembro de 2016;7(49):80465–81.

117. Breast Tumours, WHO Classification of Tumours. 5th Edition. WHO Classification Editorial Board; 2019.

118. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer. 1957;11:359–77.

119. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds). AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 8th edition. Chicago: Springer; 2018.

120. Stratton SJ. Population Research: Convenience Sampling Strategies. Prehosp Disaster med. agosto de 2021;36(4):373–4.

121. Rosenblatt KA, Thomas DB, McTiernan A et al. Breast cancer in men: Aspects of familial aggregation. J Natl Cancer Inst. 1991;83(12):849–54.

122. Lesueur F, Mebirouk N, Jiao Y, Barjhoux L, Belotti M, Laurent M, et al. GEMO, a National Resource to Study Genetic Modifiers of Breast and Ovarian Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variant Carriers. Front Oncol. 31 de outubro de 2018;8:490.

123. Williams WR. Cancer of the male breast, based on the records of one hundred cases; with remarks. Lancet. 1889;2:261–3.

124. Schottenfeld D, Lilienfeld AM DH. Some observations on the epidemiology of breast cancer among males. Am J Public Health Nations Health. 1963;53(6):890–7.

125. Everson RB, Fraumeni JF, Wilson RE et al. Familial male breast cancer. Lancet. 1976;307(7949):9–12.

126. Kozak FK, Hall JG BP. Familial breast cancer in males. *Cancer*. 1986;58(12):2736–9.
127. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):193–200.
128. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(20):1477–81.
129. Calip GS, Kidd J, Bernhisel R et al. Family history of breast cancer in men with non-BRCA male breast cancer: implications for cancer risk counseling. *Breast Cancer Res Treat*. 2020.
130. Auvinen A, Curtis RE RE. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(17):1330–2.
131. Dong C HK. Second primary breast cancer in men. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;66(2):171–2.
132. Ramin C, Veiga LHS, Vo JB, Curtis RE, Bodelon C, Aiello Bowles EJ, et al. Risk of second primary cancer among women in the Kaiser Permanente Breast Cancer Survivors Cohort. *Breast Cancer Res*. 3 de maio de 2023;25(1):50.
133. Brantley KD, Rosenberg SM, Collins LC, Ruddy KJ, Tamimi R, Schapira L, et al. Second primary breast cancer in young breast cancer survivors. *JCO*. 1º de junho de 2023;41(16_suppl):10503–10503.
134. Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Res*. fevereiro de 2007;9(1):R10.
135. Allen I, Hassan H, Sofianopoulou E, Eccles D, Turnbull C, Tischkowitz M, et al. Risk of developing a second primary cancer in male breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 1º de novembro de 2022;127(9):1660–9.
136. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405–17.
137. Humphries MP, Rajan SS, Honarpisheh H et al. Characterisation of male breast cancer: A descriptive biomarker study from a large patient series. *Sci Rep*. 2017;7:45293.

138. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP et al. Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1396–404.
139. Chen L, Weng YM, Hu MX et al. Effects of HER2 status on the prognosis of male breast cancer: A population-based study. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7251–60.
140. Yadav S, Karam D, Riaz IB et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020;126(1):26–36.
141. Leone JP, Leone J, Zwenger AO et al. Prognostic significance of tumor subtypes in male breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):601–9.
142. Liedke PER, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1º de janeiro de 2014;23(1):126–33.
143. Midding E, Halbach SM, Kowalski C et al. Men With a “Woman’s Disease”: Stigmatization of Male Breast Cancer Patients—A Mixed Methods Analysis. *Am J Mens Health*. 2018;12(6):2194–207.
144. Co M, Lee A KA. Delayed presentation, diagnosis, and psychosocial aspects of male breast cancer. *Cancer Med*. 2020;9(10):3305–9.
145. Halbach SM, Midding E, Ernstmann N et al. Male Breast Cancer Patients’ Perspectives on Their Health Care Situation: A Mixed-Methods Study. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(1):22–9.
146. Makdissi FBA, Santos SS, Bitencourt A, Campos FAB. An introduction to male breast cancer for urologists: epidemiology, diagnosis, principles of treatment, and special situations. *Int braz j urol*. outubro de 2022;48(5):760–70.
147. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *JCO*. 1º de junho de 2020;38(16):1849–63.
148. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 8.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed in September 18, 2021.

149. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. agosto de 2019;30(8):1194–220.
150. Srour MK, Amersi F, Mirocha J, Giuliano AE, Chung A. Male Breast Cancer: 13-Year Single Institution Experience. *The American Surgeon*. outubro de 2020;86(10):1345–50.
151. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Onc*. dezembro de 2008;6(1):58.
152. Rambhatla A, Mills JN, Rajfer J. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Reviews in Urology*. 18:66–72.
153. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. janeiro de 2013;137(2):465–70.
154. Eggemann H, Altmann U, Costa SD, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. fevereiro de 2018;144(2):337–41.
155. Fogh S, Hirsch AE, Goldberg SI, Rosenberg CL, Taghian AG, Powell SN, et al. Use of Tamoxifen With Postsurgical Irradiation May Improve Survival in Estrogen and Progesterone Receptor–Positive Male Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. fevereiro de 2011;11(1):39–45.
156. A P Lin, T -W Huang, K -W Tam. Treatment of male breast cancer: meta-analysis of real-world evidence. *British Journal of Surgery*. 2021;znab279.
157. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Longo DL, organizador. *N Engl J Med*. 14 de junho de 2018;378(24):2311–20.
158. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. outubro de 2015;386(10001):1341–52.
159. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: A population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer*. 17 de maio de 2010;116(15):3558–68.
160. Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Annals of Oncology*. junho de 2012;23(6):1471–4.

161. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer*. 74(1):74–7.
162. Wang J, Sun Y, Qu J, Zuo H, Zhao X, Liu L, et al. Survival analysis for male ductal and lobular breast cancer patients with different stages. *Future Oncology*. janeiro de 2019;15(2):167–80.
163. Li WP, Gao HF, Ji F, Zhu T, Cheng MY, Yang M, et al. The role of adjuvant chemotherapy in stage I–III male breast cancer: a SEER-based analysis. *Ther Adv Med Oncol*. janeiro de 2020;12:175883592095835.
164. Liu N, Johnson KJ MC. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e997–1002.
165. Wang Y, Chen K, Yang Y, Tan L, Chen L, Zhu L, et al. Incidence and survival outcomes of early male breast cancer: a population-based comparison with early female breast cancer. *Ann Trans Med*. 2019;7(20):536.
166. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 9 de novembro de 2017;377(19):1836–46.
167. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171–82.
168. Tedaldi G, Tebaldi M, Zampiga V et al. Male breast cancer: Results of the application of multigene panel testing to an Italian cohort of patients. *Diagnostics*. 2020;10(5):269.
169. Gaddam S, Heller SL, Babb JS, Gao Y. Male Breast Cancer Risk Assessment and Screening Recommendations in High-Risk Men Who Undergo Genetic Counseling and Multigene Panel Testing. *Clinical Breast Cancer*. 2020;1–6.
170. Scarpitta R, Zanna I, Aretini P et al. Germline investigation in male breast cancer of DNA repair genes by next-generation sequencing. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178:557–64.
171. Rizzolo P, Zelli V, Silvestri V et al. Insight into genetic susceptibility to male breast cancer by multigene panel testing: Results from a multicenter study in Italy. *Int J Cancer*. 2019;145:390–400.

172. Fostira F, Saloustros E, Apostolou P et al. Germline deleterious mutations in genes other than BRCA2 are infrequent in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(1):105–13.
173. Vogel Postula KJ, Andolina LM, Theobald K, McGill AK, Sutcliffe E, Arvai KJ, et al. The role of multi-gene hereditary cancer panels in male patients with breast cancer. *Em: Cancer Research.* 2018. p. PD7-11 LP-PD7-11.
174. Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genetics in Medicine.* 2016;18(8):823–32.
175. Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, Futreal A, Narod SA. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clinical breast cancer.* 2000;1(1):57–63.
176. Basham VM et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2002;4(1):1–5.
177. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology.* 2017;44(4):267–72.
178. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res.* 2016;18:15.
179. Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: Results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):411–8.
180. Deb S, Jene N, investigators k. CF, Fox SB. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. *BMC Cancer.* 2012;12.
181. Gargiulo P, Pensabene M, Milano M, Arpino G, Giuliano M, Forestieri V, et al. Long-term survival and BRCA status in male breast cancer: A retrospective single-center analysis. *BMC Cancer.* 2016;16(1):1–11.
182. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the consortium of investigators of

- modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134–47.
183. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(3):771–8.
184. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. *Breast Cancer Res Treat.* agosto de 2009;116(3):577–86.
185. Hallamies S, Pelttari LM, Poikonen-Saksela P, Jekunen A, Jukkola-Vuorinen A, Auvinen P, et al. CHEK2 c.1100delC mutation is associated with an increased risk for male breast cancer in Finnish patient population. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1–5.
186. Curia MC, Catalano T, Aceto GM. MUTYH: Not just polyposis. *WJCO.* 24 de julho de 2020;11(7):428–49.
187. Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, Houlston R, Webb E, Lubbe S, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer.* dezembro de 2010;103(12):1875–84.
188. Papp J, Kovacs ME, Matrai Z, Orosz E, Kásler M, Børresen-Dale AL, et al. Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Familial Cancer.* janeiro de 2016;15(1):85–97.
189. Rizzolo P, Silvestri V, Bucalo A et al. Contribution of MUTYH variants to Male breast cancer risk: Results from a multicenter study in Italy. *Front Oncol.* 2018;8:583.
190. Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G. RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer. *Carcinogenesis.* 1º de dezembro de 2010;31(12):2031–8.
191. Dawson LM, Smith KN, Werdyani S, Ndikumana R, Penney C, Wiede LL, et al. A dominant *RAD51C* pathogenic splicing variant predisposes to breast and ovarian cancer in the Newfoundland population due to founder effect. *Molec Gen & Gen Med.* fevereiro de 2020;8(2):e1070.
192. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 4 de fevereiro de 2021;384(5):440–51.

ANEXOS

Anexo 1 – Detalhamento dos genes avaliados em cada painel germinativo utilizado no estudo:

- **Painel de 26 genes**

APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2.

- **Painel de 27 genes**

APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MUTYH, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RET, SMARCA4, STK11, TP53, NF1.

- **Painel de 94 Genes**

AIP, ALK, APC, ATM, BAP1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, HNF1A, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PHOX2B, PMS1, PMS2, PRF1, PRKARIA, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RBBP1, RECQL4, RET, RHBDF2, RUNX1, SBDS, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WTI, XPA, XPC.

- **Painel de 112 genes**

ACD, AIP, AKT1, ALK, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CASR, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CHEK2, CREBBP, CTNNA1, DICER1, DIS3L2, EGFR, EGLN1, EPCAM, ERBB2, ERCC2, EXT1, EXT2, FANCC, FANCG, FANCM, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GREM1, HNF1A, HOXB13, HRAS, KIF1B, KIT, LZTR1, MAX, MC1R, MEN1, MET, MITF, MLH1, MLH3,

MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, PRKARIA, PRSS1, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, RHBDF2, RUNX1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, STK11, SUFU, TERC, TERF2IP, TERT, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC, XRCC2, YAP1.

- **Painel de 113 genes**

AKT1, ALK, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPRIA, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1, BUB1B, BUB3, CASR, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CHEK2, CREBBP, CTNNA1, CTR9, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGLN1, ENG, EP300, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCC, FANCG, FANCM, FH, FLCN, GALNT12, GPC3, GREM1, HNF1A, HOXB13, HRAS, KIF1B, KIT, LZTR1, MAX, MC1R, MEN1, MET, MITF, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MSR1, MTAP, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, PRKARIA, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, REST, RET, RHBDF2, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, STK11, SUFU, TERT, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC.

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido*TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***TESTES GENÔMICOS EM ONCOLOGIA****AVALIAÇÃO DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE E/OU RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME DO PACIENTE: _____

Sexo: (☐) masculino (☐) feminino Data de nascimento: ____/____/____

Documento de identidade nº: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ TEL: _____

RESPONSÁVEL (se menor de idade): _____

Grau de parentesco: (☐) pai (☐) mãe (☐) responsável legalSexo: (☐) masculino (☐) feminino Data de nascimento: ____/____/____

Documento de identidade nº: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ TEL: _____

SEMPRE TIRE TODAS AS SUAS DÚVIDAS ANTES DE ASSINAR O DOCUMENTO, OU MESMO APÓS ESSE ATO.

ESTE DOCUMENTO CONTÉM 6 PÁGINAS.

RUBRIQUE (DÊ UM VISTO), POR FAVOR, TODAS AS PÁGINAS.

I. APRESENTAÇÃO DO TESTE DE SEQUENCIAMENTO GENÔMICO:

Seu médico recomendou a realização de um teste de sequenciamento genômico que será realizado no laboratório de Diagnóstico Genômico desta Instituição. Esse exame irá

avaliar seu material genético (DNA) para trazer informações que podem ajudar o seu tratamento. Assim, para a realização deste teste você precisa consentir, assinando este documento.

A maioria dos tumores ocorre de maneira esporádica (causada por uma combinação do nosso envelhecimento, fatores ambientais e estilo de vida), mas em 5% a 10% dos casos pode existir um componente hereditário (transmitido dos pais para os filhos) que aumenta o risco de uma pessoa e seus familiares desenvolverem a doença. Somente seu médico pode ser capaz, reunindo várias informações sobre o seu caso, de suspeitar de uma síndrome genética, que é causada por variantes genéticas patogênicas (mutações) em certas partes específicas do nosso DNA (genes). Isso quer dizer que quando esse tipo de mutação está presente, o desenvolvimento do câncer é mais frequente, mas não necessariamente a doença será desenvolvida.

A identificação de uma mutação que leva a um risco aumentado de desenvolver tumores permite que o seu médico adote a melhor estratégia para o seu acompanhamento. Além disso, no caso de você ser portador de uma mutação patogênica é recomendado que seus familiares próximos realizem um teste genético que avalie se eles também são portadores dessa mutação.

II. COMO É REALIZADO O TESTE

Será realizada a coleta de sangue com a utilização de uma agulha colocada no seu braço. Serão retirados no máximo 10 mL de sangue que serão colocados em dois tubos identificados com seu nome e enviados para o Laboratório de Diagnóstico Genômico. Em alguns casos o DNA também pode ser obtido por coleta de saliva, em um coletor específico. No laboratório, o seu DNA será analisado buscando variantes genéticas (mutações) através do método de sequenciamento. Os dados gerados são analisados para avaliar as variantes nos genes solicitados em seu pedido médico.

III. LIMITAÇÕES E RISCOS DO TESTE

Saiba que tanto o seu material biológico quanto o método utilizado neste exame podem ter limitações. Existe uma pequena chance de que a quantidade de material biológico coletado seja inadequado ou insuficiente para a realização do exame. Nestas situações, iremos

solicitar que você realize uma nova coleta de sangue (ou de saliva) para obtermos mais DNA e o teste seja realizado com sucesso.

O método utilizado para o exame de DNA é chamado de sequenciamento de nova geração e é um dos melhores e mais modernos. Apesar disso, não é um método perfeito e pode falhar. É importante explicar que exames genéticos são complexos e que, para algumas variantes encontradas não existem estudos e nem evidências científicas suficientes para garantir que a alteração encontrada esteja aumentando o risco de câncer na sua família. Outro ponto importante é que a interpretação dos resultados desse exame é feita de acordo com o conhecimento científico disponível no momento e que a classificação das variantes encontradas pode mudar quando surgirem novas evidências científicas.

IV. CONFIDENCIALIDADE

Você e a equipe do A.C. Camargo Cancer Center envolvida com tratamento e pesquisa do câncer terão acesso aos resultados do seu exame. O exame que você realizará poderá trazer resultados que não estavam sendo procurados, chamados resultados incidentais, e que podem ter implicação clínica. Neste caso você tem a opção de querer ser informado ou não destes achados incidentais, respondendo a questão no final deste documento (Item VI).

Além disso, as informações geradas no seu exame, assim como o material biológico restante, poderão ser úteis para futuras pesquisas em câncer. Os dados utilizados nas pesquisas são apresentados de forma totalmente anônima, ou seja, você não será identificado. No final deste documento você será convidado a autorizar a utilização dos dados gerados em seu exame e do material biológico restante para futuras pesquisas. As pesquisas só serão realizadas com sua aprovação e do comitê de ética em pesquisa da instituição. Você está totalmente livre para decidir autorizar ou não e sua decisão não interfere no resultado deste exame e nem no seu tratamento.

As informações obtidas serão armazenadas de forma segura e sigilosa e você não será identificado. Você tem a garantia de que o material biológico e as informações geradas serão armazenados por pelo menos UM ano.

V. ENVIO DO RESULTADO

Devido à complexidade dos testes genéticos e suas importantes implicações, é recomendado que o resultado seja enviado de forma confidencial exclusivamente para o

médico responsável pelo aconselhamento genético. Durante a consulta, seu médico irá entregar o resultado do exame e discutirá as implicações do resultado sobre o seu risco de câncer. A confidencialidade das suas informações será mantida.

Apenas você e seu médico terão acesso ao resultado. Por isso, informamos que o resultado deste exame não estará disponível no sistema do A.C. Camargo Cancer Center e não poderá ser enviado para seu e-mail, informado por telefone, correio, entre outros.

Você deve informar abaixo como deseja receber o resultado do exame:

() Autorizo o envio do resultado para o médico solicitante, o qual me entregará o laudo e fará o aconselhamento genético.

() Não autorizo o envio do resultado para o médico solicitante. Desejo retirar o laudo no setor de Entrega de Exames deste hospital, mesmo depois de ter sido informado sobre a importância do aconselhamento genético a ser dado pelo meu médico.

VI. ASSINATURA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Para a realização do teste você deve assinar este termo de consentimento.

Eu,

(preencha de forma legível seu nome completo) autorizo a realização do teste genético citado acima.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável

VI. ACHADOS INCIDENTAIS

O exame que você realizará pode identificar informações genéticas que não estavam sendo procuradas, mas que podem ter implicações na sua saúde e/ou na saúde de membros da sua família. Você pode escolher ser ou não ser informado sobre estes resultados por seu médico ou outro médico especialista no assunto. Para isso, assinale apenas uma das alternativas abaixo:

() Quero ser informado

() Não quero ser informado.

São Paulo, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou responsável

VII. DISPONIBILIDADE DA AMOSTRA E DOS DADOS GERADOS NESTE TESTE PARA PESQUISA

Você está sendo convidado para participar de futuras pesquisas em câncer realizadas nesta instituição. Para isso, você precisa autorizar o uso das informações obtidas neste exame, assim como o uso do restante de seu material biológico, que seria descartado após a liberação do resultado do exame. Este material biológico será armazenado no Biobanco do A.C. Camargo Cancer Center. Assinale **apenas uma** das alternativas:

1. () Autorizo.

2. () Não autorizo.

Se você autorizou o uso do material, por favor escolha **apenas uma** das opções a seguir:

3. () Quero ser contatado para fornecer novas autorizações a cada nova pesquisa.

4. () Não quero ser contatado para fornecer novas autorizações a cada nova pesquisa.

Se você escolheu que quer ser contatado, coloque o seu contato e de uma pessoa de seu convívio e confiança, que possa exercer as atividades mencionadas acima:

Nome do doador do material biológico:

Telefone: (__) _____

E-mail: _____

Nome da pessoa de sua confiança:

Telefone: (__) _____

São Paulo, ____ de _____ de _____.

Dúvidas em relação ao teste genético contatar Laboratório de Diagnóstico Genômico do A.C. Camargo Cancer Center, em horário comercial.

Tel.: (11) 2189-5176

Anexo 3 – Lista das variantes de significado incerto encontradas nos 55 pacientes avaliados para as variantes germinativas.

Tamanho do painel em número de genes	Variantes patogênicas/provavelmente patogênicas	Variante de significado incerto
27		NM_002485.4(NBN):c.425A>G (p.Asn142Ser)
94		NM_000551.3(VHL):c.463+4C>T
94	NM_058216.3(RAD51C):c.93del (p.Phe32fs)	NM_000057.4(BLM):c.599C>A; p.(Thr200Lys) NM_004364.4(CEBPA):c.1018G>A (p.Gly340Ser)
27		NM_000249.3(MLH1):c.91_92delGCinsTG (p.Ala31Cys) NM_000249.3(MLH1):c.1360G>C (p.Gly454Arg)
27		NM_000051.3(ATM):c.95G>A (p.Arg32His)
27		NM_000059.4(BRCA2):c.811G>A (p.Gly271Arg)
27		NM_000051.4(ATM):c.1516G>T (p.Gly506Cys)
26		NM_002878.3(RAD51D):c.26G>C (p.Cys9Ser)
27		NM_000059.3(BRCA2):c.4549A>G (p.Lys1517Glu)
26		NM_004360.5(CDH1):c.2269G>A (p.Glu757Lys)
26	NM_007194.4(CHEK2):c.1427C>T (p.Thr476Met) - risco	NM_004360.5(CDH1):c.949T>C (p.Phe317Leu)
26		NM_000179.3(MSH6):c.899G>A (p.Arg300Gln)
26	NM_000059.3(BRCA2):c.2808_2811del (p.Ala938Profs)	NM_000059.4(BRCA2):c.6988A>G (p.Ile2330Val)
26		NM_024675.4(PALB2):c.2834+4T>C
26		NM_000051.4(ATM):c.200A>G (p.Tyr67Cys)
26	NM_000059.3(BRCA2):c.2812_2815del (p.Ala938fs)	NM_000059.3(BRCA2):c.3220A>T (p.Ser1074Cys); NM_007194.4(CHEK2):c.542G>A (p.Arg181His)
27		NM_000535.7(PMS2):c.2068A>C (p.Lys690Gln) NM_000051.4(ATM):c.6067G>A (p.Gly2023Arg)
27		NM_000249.3(MLH1):c.359C>G (p.Ala120Gly) NM_002485.4(NBN):c.2029G>A (p.Asp677Asn)
27		NM_002485.5(NBN):c.511A>G (p.Ile171Val)
26	NM_001048174.2(MUTYH):c.452A>G (p.Tyr151Cys)	NM_000059.4(BRCA2):c.811G>A (p.Gly271Arg)
144		BMPRI1A c.103A>G; p.Met35Val* FANCD2 c.3849+5_3849+8delinsA* MITF c.31C>T; p.Pro11Ser ^{&}

*Achados em heterozigose; & Achado em homozigose