

Perfil imuno-histoquímico de carcinomas mamários invasores em homens

Primeira submissão em 19/11/07
Última submissão em 20/10/08
Aceito para publicação em 20/10/08
Publicado em 20/10/08

Immunohistochemical profile of invasive male breast carcinomas

Alexandra Medeiros Souza de Freitas¹; Leonardo Leiria de Moura da Silva²;
Nadima Vieira Toscani²; Márcia Silveira Graudenz³

unitermos	resumo
Carcinoma de mama masculina Imuno-histoquímica Imunofenotipagem	<p>O câncer de mama em homens é uma doença incomum. A cada 150 casos de câncer de mama é esperada a ocorrência de apenas um no sexo masculino. Devido à baixa incidência desta neoplasia, grande parte do seu conhecimento é oriunda do carcinoma de mama no sexo feminino, cujos parâmetros diagnósticos, prognósticos e terapêuticos são bem estabelecidos na literatura. Entretanto, a distribuição dos fenótipos moleculares dos carcinomas da mama masculina é pouco conhecida. Pela análise de dados clínicos e imuno-histoquímicos estudamos os diferentes perfis de uma amostra de 20 casos de tumores invasores de mama em homens. Utilizamos um painel de cinco anticorpos composto por receptor de estrogênio, citoqueratinas 5/6, citoqueratinas 8/18, HER-1 e HER-2. Dos 20 casos examinados, 19 eram carcinomas do tipo ductal não-especial (95%) e um do tipo lobular (5%). A maioria dos casos foi composta por mastectomias (65%), sendo a média de tamanho das neoplasias de 2,8 cm e o grau histológico mais freqüente o II (60%). Do total, 86,6% dos casos apresentaram metástases linfonodais. O número médio de linfonodos comprometidos foi de 5,2 nas amostras com axila positiva. Foram determinados 14 tumores (70%) correspondentes ao fenótipo RE+/luminal, dois (10%) do tipo indeterminado, um único tumor (5%) do fenótipo Basal, e três de mama (15%) correspondendo ao fenótipo HER2-positivo. A imunofenotipagem dos carcinomas de mama no sexo masculino permite traçar paralelos com os tumores de mama feminina, possibilitando a elucidação de fatores intrínsecos à doença em cada um dos sexos.</p>

abstract

key words

Male breast cancer (MBC) is a rare disease. One out of 150 cases of breast cancer is expected to occur in the male gender. Due to the low incidence of this neoplasia, most information about it derives from female breast carcinoma, whose diagnostic, prognostic and therapeutical parameters are well established in the medical literature. However, the distribution of molecular phenotypes of male breast carcinomas is little known. We analyzed the clinical and immunohistochemical data of a sample comprising 20 cases of invasive male breast tumor. We used a panel of five antibodies that encompasses estrogen receptor, cytokeratins 5/6, cytokeratins 8/18, HER1 and HER2. Among these 20 cases, 19 were non-special ductal carcinomas (95%) and one was a lobular carcinoma (5%). Most cases were mastectomies (65%) and the average size of the neoplasias was 2.8 cm. The most frequent histological grade was II (60%). Axillary lymph node metastases were presented by 86.6% of the total cases. The average number of affected lymph nodes was 5.2 in the samples with positive nodes. Fourteen tumors corresponded to ER+/luminal phenotype (70%), two were classified as undetermined (10%), one (5%) belonged to the basal phenotype and three breast tumors (15%) corresponded to HER2-positive phenotype. The immunohistochemical results of the male breast carcinomas allow us to make comparisons with female breast tumors, what may elucidate the intrinsic factors of the disease in each gender.

Male breast cancer
Immunohistochemistry
Immunophenotyping

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA); professora auxiliar da Faculdade de Medicina da Fundação Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

2. Médicos formados pela UFCSA.

3. Professora associada II do Departamento de Patologia da UFCSA; professora do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSA.

Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSA.

Introdução

O câncer de mama em homens é uma rara neoplasia, representando menos de 1% de todos os tumores de mama^(9, 12) e cerca de 0,17% de todos os carcinomas no sexo masculino. A cada 150 casos de câncer de mama, espera-se que apenas um deles ocorra em homens⁽¹⁷⁾. Observa-se incidência aumentada em negros e pacientes com ocorrência de níveis estrogênicos aumentados^(8, 15). Esses tumores habitualmente são diagnosticados em idade e estágios mais avançados quando em comparação com o sexo feminino. O atraso no diagnóstico ocorre principalmente por baixa suspeita clínica, tanto dos pacientes quanto de seus médicos⁽¹¹⁾. A doença apresenta prognóstico semelhante à feminina quando em comparação com os mesmos estágios. Porém, como acomete pacientes mais idosos, geralmente é associada a outras co-morbidades, o que leva habitualmente a menor sobrevida⁽¹⁷⁾. Quanto a diagnóstico e tratamento, são utilizadas as mesmas recomendações aplicadas ao câncer feminino. Isso ocorre basicamente pela carência de estudos envolvendo aspectos anatomo-patológicos dessa neoplasia, sendo que grande parte limita-se a relatos ou pequenas séries de casos. O conhecimento, tanto diagnóstico quanto terapêutico, é freqüentemente extrapolado no sexo feminino^(11, 21). Na determinação do prognóstico são considerados os mesmos fatores usados para a doença em mulheres: tamanho do tumor, grau histológico e acometimento de linfonodos axilares^(11, 12).

A maioria dos cânceres de mama do sexo masculino é classificada como carcinomas do tipo ductal, sendo rara a apresentação lobular. Somente cerca de 10% dos casos apresentam doença *in situ*, sendo a grande maioria do tipo invasor⁽¹⁴⁾. Em relação aos receptores hormonais, os tumores em homens apresentam maior percentual de positividade para receptores de estrogênio do que os tumores de mama femininos^(11, 14).

A nova classificação molecular dos carcinomas de mama em quatro fenótipos (RE+/luminal, normal-símile, HER2-positivos e basal), proposta por Perou *et al.*⁽²³⁾, representa os diferentes perfis de expressão gênica em nível molecular dessas neoplasias. O estabelecimento desses fenótipos permitiu traçar padrões distintos de expressão biológica dos tumores de

mama, com importantes implicações prognósticas e terapêuticas.

A expressão de CK5/6 nos tumores de mama corresponde ao fenótipo basal, caracterizado por maior potencial de agressividade biológica. Já os carcinomas que expressam CK8/18, oriundos, portanto, da linhagem epitelial luminal, tendem a apresentar comportamento biológico menos agressivo que os basais, especialmente se expressam receptores de estrogênio. A superexpressão dos fatores de crescimento HER1 e HER2 nos tumores de mama implica a perda de controle da proliferação celular, conferindo a esses tipos de tumores um pior prognóstico⁽⁶⁾.

Tomando-se por base a origem e o comportamento biológico de cada tipo de tumor, podem-se determinar com maior exatidão o prognóstico e a terapêutica específica para cada paciente^(1, 22). Não existem, todavia, estudos aplicando esta nova classificação molecular no carcinoma de mama em homens e tampouco relacionando tais dados com aspectos clinicopatológicos dessa rara neoplasia.

O objetivo desse trabalho é relatar o perfil fenotípico-molecular do carcinoma de mama em homens por meio de técnicas imuno-histoquímicas.

Metodologia

Foram estudadas 20 amostras de tumores de mama em homens, com o diagnóstico de carcinoma invasor, provenientes de diversos laboratórios de anatomia patológica do Rio Grande do Sul durante um intervalo de 12 anos. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (protocolo 095/06).

Foi realizada revisão dos laudos de exames anatomopatológicos, obtendo-se as informações referentes a idade do paciente, tipo de procedimento realizado, tamanho do tumor, tipo histológico, grau tumoral e número de linfonodos axilares acometidos.

As lâminas tiveram o diagnóstico revisado e foi empregada a graduação histológica tumoral de Scarff, Bloom-Richardson (SBR) modificada⁽¹⁰⁾.

A imuno-histoquímica foi realizada pela técnica de avidina-biotina-peroxidase utilizando os seguintes anticorpos monoclonais: EGFR E30 (HER1) (DAKO,

Tabela 1 Anticorpos utilizados

Anticorpos	Laboratório	Tipo	Clone	Diluição
Receptor de estrogênio	Novocastra	Monoclonal	6F11	1:200
Citoqueratina 5/6	DAKO	Monoclonal	D5/16 B4	1:200
Citoqueratina 8/18	Novocastra	Monoclonal	5D3	1:300
HER-1 (EGFR)	DAKO	Monoclonal	E30	1:50
HER-2	Novocastra	Monoclonal	CB11	1:40

Carpinteria, CA) na diluição 1:50, citoqueratina 5/6 D5/16b4 (CK5/6) (DAKO, Carpinteria, CA) na diluição 1:200, receptor de estrogênio 6F11 (Novocastra, Newcastle Upon Tyne, UK) na diluição 1:200, citoqueratina 8/18 5D3 (CK8/18) (Novocastra, Newcastle Upon Tyne, UK) na diluição 1:300 e HER2 CB11 (Novocastra, Newcastle Upon Tyne, UK) na diluição 1:40 (**Tabela 1**).

A leitura das lâminas foi realizada por dois patologistas, de forma cega, de acordo com a metodologia de quantificação e a classificação de positividade ante os cinco marcadores, proposta por Nielsen *et al.*⁽²²⁾. Depois da leitura dos resultados foi calculado o *kappa* de variabilidade interobservador. Utilizou-se um escore de três pontos para a avaliação imuno-histoquímica, na qual 0 = células tumorais invasivas presentes e sem coloração; 1 = células tumorais invasivas presentes com coloração fraca e/ou < 20% das células tumorais coradas; 2 = células tumorais invasivas presentes com coloração forte em > 20% das células tumorais. O receptor de estrogênio foi considerado positivo somente diante de coloração nuclear, que podia ser fraca ou forte (escore 1 ou 2). Para o HER2 foi aceito somente escore 2, sendo considerado positivo apenas com coloração completa de membrana celular com forte intensidade, correspondente ao escore Her2 3+ do Herceptest. As citoqueratinas e o HER1 foram considerados positivos mediante quaisquer colorações, de membrana ou citoplasma, fraca ou forte (escore 1 ou 2)⁽²²⁾.

Os casos foram classificados da seguinte forma:

- RE+/luminal – casos positivos para RE ou CK8/18, HER2 negativo ou fraco;
- basal – RE negativo, HER2 negativo e positivo para CK5/6 e/ou HER1;

- HER2-positivos – HER2 positivo;
- indeterminado – casos que não apresentavam positividade para nenhum marcador utilizado⁽²³⁾.

Resultados

A idade dos pacientes variou entre 44 e 86 anos, com média de 68 anos. Dos 20 casos examinados, 19 eram do tipo ductal não-especial (95%) e um do tipo lobular (5%). Quanto às características tumorais, a média de tamanho das neoplasias foi de 2,8 cm e o grau histológico mais freqüente, o II, correspondendo a 60% dos casos (12/20). Quinze casos, do total de 20 estudados, tiveram esvaziamento axilar, e, deles, 13 (86,6%) apresentaram metástases linfonodais. O número médio de linfonodos comprometidos foi de 5,2 nas amostras com axila positiva. O material tinha como origem, na maioria dos casos, as mastectomias (65%), correspondendo o restante a setorectomias e nodulectomias.

Pelo exame imuno-histoquímico determinou-se positividade de 75% dos tumores para receptores de estrógeno (15/20), 10% para CK5/6 (2/20) e 90% para CK8/18 (18/20). Dos 20 tumores de mama analisados, quatro (20%) expressaram HER1 e três (15%), HER2 (**Tabela 2**).

Tabela 2 Freqüência de positividade por anticorpo utilizado

Antígeno	Casos positivos	
	n	%
RE	15	75
CK5/6	2	10
CK8/18	18	90
HER-1	4	20
HER-2	3	15

Tendo por base a classificação molecular descrita por Perou⁽²³⁾, e utilizando-se o painel imuno-histoquímico proposto por Nielsen⁽²²⁾, foram determinados 14 tumores (70%) correspondentes ao fenótipo RE+/luminal, dois (10%) do tipo indeterminado, um único tumor (5%) do fenótipo basal e três de mama (15%), correspondendo ao fenótipo HER2-positivo. O índice *kappa* de variabilidade interobservador foi de 0,83 (**Tabela 3**).

Tabela 2 Distribuição dos casos pelos resultados da imuno-histoquímica e fenótipos correspondentes

Casos	RE	CK5/6	CK8/18	HER-1	HER-2	Fenótipo
1	+	-	+	-	-	Luminal
2	+	-	+	-	-	Luminal
3	+	-	+	-	-	Luminal
4	+	-	+	-	-	Luminal
5	+	-	+	-	-	Luminal
6	-	-	+	-	-	Luminal
7	+	-	+	-	-	Luminal
8	-	-	+	-	-	Luminal
9	+	-	+	-	-	Luminal
10	+	-	+	-	-	Luminal
11	+	-	+	-	-	Luminal
12	+	-	+	+	-	Luminal
13	+	-	+	+	-	Luminal
14	-	-	+	-	-	Luminal
15	+	+	+	+	+	HER-2 positivo
16	+	+	+	-	+	HER-2 positivo
17	+	-	+	-	+	HER-2 positivo
18	-	-	-	-	-	Indeterminado
19	-	-	-	-	-	Indeterminado
20	-	-	+	+	-	Basal

+: positivo; -: negativo.

Discussão

O câncer de mama em homens é doença de ocorrência rara, sendo esperado cerca de um caso a cada 100 mil habitantes na maioria dos locais. Tendo-se em vista sua baixa prevalência, é difícil encontrar estudos sobre esse tema. Assim, os resultados obtidos nessa amostra de 20 casos têm especial relevância, uma vez que grande parte dos trabalhos abordando esse tópico apresenta casuística ainda menor^(6, 7, 21, 28, 31).

As características observadas na amostra são similares às encontradas na literatura. A idade média foi de 68 anos, o que se aproxima do descrito em vários trabalhos^(9, 13, 17) e é compatível com o fato de que essa é uma doença que acomete pacientes mais idosos, com curva unimodal e pico de incidência aos 71 anos⁽²⁾. Quanto às características histológicas, nossa amostra teve predominância do tipo ductal invasivo, condizente com a literatura, que demonstra que cerca de 90% dos tumores de mama encontrados em homens correspondem a esse tipo histológico^(8, 12, 14, 15).

O tamanho tumoral variou entre 1,5 e 5,5 cm, sendo a média de 2,8cm, tamanho similar aos dados de outras séries^(9, 21, 31). A positividade em linfonodos axilares, quando ressecados, foi de 86,6%, o que difere dos dados mais atuais da literatura, que mostram percentual de 44% de envolvimento axilar. O número de linfonodos positivos variou de um a 28 nódulos, similar ao encontrado em outro estudo⁽⁹⁾. O grau histológico II foi o mais freqüente, perfazendo 60% dos casos de nossa amostra. Esse achado contrasta com estudos mais antigos em câncer de mama masculina, nos quais foi descrito haver predomínio de carcinomas ductais de grau III^(2, 9, 11, 21, 30, 31).

Vários autores já descreveram maior positividade para receptores de estrogênio e progesterona nos cânceres de mama masculina em relação ao feminino. Para o receptor de estrógeno foram estimados valores de positividade que variam de 70% a 90%^(14, 30). Em relação a outros marcadores moleculares, há poucos dados e resultados controversos. O HER2/*neu* é encontrado em 9% a 45% dos casos de câncer de mama feminino, sendo considerado um marcador molecular útil para predizer

prognóstico adverso^(4, 12, 13). Num primeiro estudo foi descrita positividade de 56% para o HER2/*neu* em homens, superior à encontrada em mulheres⁽²⁴⁾, porém estudos subsequentes não têm confirmado esse achado inicial e acredita-se ter ocorrido uma avaliação superestimada da superexpressão^(4, 12). Atualmente acredita-se que os tumores de mama em homens expressam menos frequentemente o HER2/*neu* do que os tumores de mama em mulheres. Em nossa amostra encontramos positividade de 15%, índice que está de acordo com os dados mais recentes da literatura.

Quanto ao HER1, expresso em 35% a 60% dos casos de tumor de mama em mulheres, existem poucos dados em casos masculinos. Em uma série de 40 casos foi encontrada positividade de 20%, e em outra série de 16 casos foi descrita positividade expressiva de 76%^(13, 31).

Os dados sobre fenótipo molecular em câncer de mama são considerados promissores, pois permitem distinguir tumores basais e os HER2/*neu* que apresentam pior prognóstico, menor sobrevida e maior chance de recidivas da doença^(16, 27, 29). Já a expressão das chamadas citoqueratinas luminais (CK7, 8, 18 e 19) corresponde a tumores de melhor prognóstico, sendo encontrada na maioria deles⁽¹⁾. Um estudo demonstrou a positividade para CK5/6 associada ao tipo basal como fator independente para sobrevida livre de doença⁽¹⁾. Na continuidade definiu-se que um painel de anticorpos, incluindo RE, HER1, HER2 e CK5/6, apresenta sensibilidade de 78% e especificidade de 100% para a caracterização imuno-histoquímica do subtipo basal para o câncer de mama em mulheres⁽²²⁾. Comparando nossos resultados de câncer de mama masculino em relação ao feminino, houve 70% do tipo RE+/luminal, enquanto em mulheres este valor pode chegar a 90%⁽¹⁶⁾. O tipo basal é esperado em 10% a 29% dos casos em mulheres, mas representou apenas 5% na nossa amostra masculina^(18, 23). Em relação ao fenótipo HER2-positivo são previstos 17% dos casos em mulheres, taxa semelhante à encontrada em nosso estudo (15%). Já os tumores do fenótipo chamado indeterminado foram responsáveis por 10% de nossa amostra, enquanto que em mulheres há relato de taxas de até 15%⁽¹⁹⁾. Ainda não existe consenso quanto ao termo fenótipo basal. O fato de termos utilizado apenas dois anticorpos (CK5/6 e HER1) como marcadores basais não exclui a possibilidade de que os dois tumores classificados como indeterminados possam também corresponder ao fenótipo basal, caso apresentem positividade para outros marcadores desse fenótipo não utilizados no estudo, como CK14, CK17,

p63 ou P-caderina^(25, 20). Há discussão quanto ao fato de que mesmo o termo triplo-negativo talvez não seja ideal, pois não existe relação completa entre os perfis gênicos dos chamados basais com os triplo-negativos caracterizados pela imuno-histoquímica. Ainda que esse grupo de tumores basais possua características comuns quanto ao pior prognóstico, parece na verdade corresponder a um grupo muito mais heterogêneo do que se pensava nos primeiros estudos⁽²⁰⁾.

Os dados a respeito dos perfis de expressão gênica no câncer de mama em homens são limitados. Recentemente, Ciocca *et al.*⁽⁶⁾ publicaram estudo descrevendo os perfis de citoqueratinas expressos no câncer de mama masculino em casos da América do Norte e Europa. O painel de anticorpos utilizados foi CK5/6, 14, 17, 18 e 19 associado ao receptor de estrogênio⁽⁶⁾. Foram testados para HER2/*neu* apenas os casos que apresentavam positividade para citoqueratinas basais, enquanto em nosso trabalho todos os casos foram testados para esse anticorpo. Comparando nossos resultados com os deste trabalho, notamos predomínio do tipo luminal, com cerca de 80% nas duas amostras. Em relação ao fenótipo basal, este grupo encontrou frequência de 12%, enquanto em nossa amostra foi de 5%. Não houve relatos de casos com superexpressão de HER2/*neu*, porém em nossa amostra obtivemos 15% dos casos nessa categoria. É importante ressaltar que, em nossos dados, o fenótipo basal foi identificado pela positividade do HER1, e não da CK5/6 (HER1+/CK5/6-). Outra particularidade da nossa casuística foi a classificação dos tumores HER2-positivos somente por meio da positividade para o anticorpo HER2, não existindo subdivisão entre esses tumores em relação à positividade para o receptor de estrogênio⁽²⁶⁾. Alguns autores consideram que na classificação hierárquica o receptor de estrogênio antecede o HER2, portanto os casos positivos para RE e HER2 poderiam ser classificados como luminais B⁽²⁶⁾. Entretanto, segundo Nielsen *et al.*, o fato de um tumor ser HER2+ o coloca diretamente no grupo HER2+, independente da expressão do receptor de estrogênio⁽²²⁾. Os tumores do grupo HER2 podem apresentar positividade para receptores hormonais, podendo ser divididos em positivos e negativos, com melhor ou pior prognóstico, respectivamente^(6, 23).

O presente estudo descreve o perfil imuno-histoquímico de uma amostra pequena, porém significativa, de carcinomas de mama no sexo masculino, utilizando os novos critérios de classificação fenotípica. A escassez de pesquisas envolvendo essa patologia em homens indica a necessidade de estudos maiores e colaborativos nessa área.

Referências

1. ABD EL-REHIM, D. M. *et al.* Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol*, v. 203, n. 2, p. 661-71, 2004.
2. ANDERSON, W. F. *et al.* Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, v. 83, n. 1, p. 77-86, 2004.
3. BIRNBAUM, D. *et al.* Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? *Inter J Oncol*, v. 25, n. 2, p. 249-58, 2004.
4. BLOOM, K. J. *et al.* Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg*, v. 182, n. 4, p. 389-92, 2001.
5. BURSTEIN, H. J. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med*, v. 353, n. 16, p. 1652-4, 2005.
6. CIOCCA, V. *et al.* Cytokeratin profiles of male breast cancers. *Histopathol*, v. 49, n. 4, p. 365-70, 2006.
7. CLARK, J. L. *et al.* Prognostic variables in male breast cancer. *Am Surg*, v. 66, n. 5, p. 502-11, 2000.
8. DONEGAN, W. L. Cancer of the breast in men. *CA Cancer J Clin*, v. 41, n. 6, p. 339-54, 1991.
9. EL-TAMER, M. B. *et al.* Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg*, v. 139, n. 10, p. 1079-82, 2004.
10. ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathol*, v. 19, n. 5, p. 403-10, 1991.
11. FENTIMAN, I. S.; FOURQUET, A.; HORTOBAYGI, G. N. Male breast cancer. *Lancet*, v. 367, n. 9510, p. 595-604, 2006.
12. GENNARI, R. *et al.* Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Inter J Oncol*, v. 24, n. 3, p. 663-70, 2004.
13. GIORDANO, S. H. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*, v. 137, n. 8, p. 678-87, 2002.
14. GIORDANO, S. H. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*, v. 7, n. 10, p. 471-9, 2005.
15. GOODMAN, M. T.; TUNG, K. H.; WILKENS, L. R. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control*, v. 17, n. 2, p. 127-36, 2006.
16. GUSTERSON, B. A. *et al.* Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res*, v. 7, n. 4, p. 143-8, 2005.
17. HILL, T. D. *et al.* Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol*, v. 15, n. 10, p. 773-80, 2005.
18. KESSE-ADU, R.; SHOUSHA, S. Myoepithelial markers are expressed in at least 29% of estrogen receptor negative invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*, v. 17, n. 6, p. 646-52, 2004.
19. KIM, M. J. *et al.* Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*, v. 37, n. 9, p. 1217-26, 2006.
20. KORSCHING, E. *et al.* Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. *J Clin Pathol*, v. 61, p. 553-60, 2008.
21. MUIR, D.; KANTHAN, S. C. Male versus female breast cancers. A population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med*, v. 127, n. 1, p. 36-41, 2002.
22. NIELSEN, T. O. *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, v. 10, n. 16, p. 5367-74, 2004.
23. PEROU, C. M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, v. 406, p. 747-52, 2000.
24. PICH, A.; MARGARIA, E.; CHIUSA, L. Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol*, v. 18, n. 16, p. 2948-56, 2000.
25. RAKHA, E. A. *et al.* Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathol*, v. 50, n. 4, p. 434-8, 2007.
26. SCHNEIDER, J. *et al.* Molecular subgroups of small (pT1) breast carcinomas belonging exclusively to the ductal infiltrating variety. *Cancer Genomics Proteomics*, v. 4, n. 6, p. 399-402, 2007.
27. SORLIE, T. *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Nat Acad Sci USA*, v. 19, n. 98, p. 10869-74, 2001.
28. TAN, P. H.; SNG, I. T. Male breast cancer: a retrospective study with immunohistochemical analysis of hormone receptor expression. *Pathology*, v. 29, n. 1, p. 2-6, 1997.
29. VAN DE RIJN, M. *et al.* Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol*, v. 161, n. 6, p. 1991-6, 2002.
30. VETTO, J. *et al.* Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg*, v. 177, n. 5, p. 379-83, 1999.
31. WILLISHER, P. C. *et al.* Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. *Anticancer Res*, v. 17, n. 3c, p. 2335-8, 1997.

Endereço para correspondência

Márcia Silveira Graudenz
 UFCSPA
 Rua Sarmiento Leite, 245 - Anexo 1
 CEP 90050-170 - Porto Alegre-RS
 Telefax: +55 (51) 3303-9000
 e-mail: marciagra@terra.com.br