

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

dr Zafir Murtezani

**PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA
KARCINOM DOJKE KOD MUŠKARACA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

dr Zafir Murtezani

**PROGNOSTIC FACTORS FOR BREAST
CANCER IN MEN**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2013. year

MENTOR:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

NS. Dr Zora Nešković-Konstantinović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, predsednik komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetislav Tatić, član komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Vesna Bjegović-Mikanović, član komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. VNS. prim. dr Vladimir Kovčín, član komisije, KBC B Kosa
5. Prof dr Milena Ilić, član komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

DATUM ODBRANE: _____

SAŽETAK

Uvod: Rak dojke kod muškaraca je veoma retka bolest i čini manje od 1% svih malignih tumora dojke i 0,17% svih malignih tumora u muškoj populaciji. Incidencija raka dojke je u stalnom porastu kod muškaraca. Najčešće se javlja između 60. i 70. godine života, deceniju kasnije nego kod žena. O etiologiji raka dojke muškaraca se veoma malo zna, jer je bolest veoma retka.

Ciljevi: Ciljevi ovog istraživanja su bili da se analizira kretanje obolevanja i umiranja od raka dojke u Centralnoj Srbiji u periodu 1999-2009. godine, da se utvrde osnovne demografske i kliničke karakteristike muškaraca obolelih od raka dojke, da se odredi opšta stopa trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja, kao i da se identifikuju prediktori preživljavanja.

Materijal i metode: Podaci o obolelima od raka dojke za Centralnu Srbiju preuzeti su iz nepublikovanog materijala Saveznog zavoda za statistiku za period 1999-2009. godine. Podaci o populaciji dobijeni su na osnovu podataka popisa za 2002. godinu i procene broja stanovništva Republičkog zavoda za statistiku za ostale godine. Standardizovane stope su računane direktnom metodom standardizacije, a kao standardna populacija je korišćena populacija sveta. Za procenu trenda obolevanja i umiranja korišćen je linearni trend.

U okviru serije slučajeva prikupljeni su podaci od 84 muškarca obolela od karcinoma dojke kod kojih je dijagnoza histopatološki potvrđena i po prvi put postavljena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije i KBC „Bežanijska kosa” u periodu 1996-2006. godine. Podaci su prikupljeni upitnikom. U cilju analize preživljavanja obolelih od raka dojke korišćeni su long-rank test i Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja, a u cilju identifikacije prediktora preživljavanja korišćeni su univarijantni i multivarijantni Cox-ov regresioni model.

Rezultati: U Centralnoj Srbiji, za period 1999-2009. godine, procentualno učešće obolelih od raka dojke u strukturi obolevanja od svih malignih tumora je iznosilo 24,2% za žene i 0,5% za muškarce, dok je procenat umrlih od raka dojke među svim umrlima 18,9% za žene i 0,3% za muškarce. U istom periodu prosečno je obolevalo 2.800 žena i 61 muškarac i prosečno je umiralo 1.068 žena i 23 muškaraca. Žene su oko 46 puta češće obolevale i umirale od raka dojke u odnosu na muškarce.

Prosečna standardizovana stopa incidencije, za period 1999-2009. godine, u Centralnoj Srbiji je iznosila 61,0/100.000 kod žena i 1,4/100.000 kod muškaraca, dok su prosečne stope mortaliteta bile 20,4/100.000 i 0,4/100.000. Tokom jednaestogodišnjeg perioda došlo je porasta obolevanja od raka dojke kod žena i kod muškaraca. Kada se posmatra umiranje od raka dojke može se zapaziti opadanje mortaliteta u ženskoj populaciji, a značajan porast umiranja u muškoj populaciji ($y=0,320+0,021x$, $p=0,044$).

Umiranje od raka dojke je retko pre 40 godine kod oba pola, a zatim prosečne uzrasno specifične stope mortaliteta rastu sa godinama starosti i najviše su kod osoba starih 70 i više godina. U ženskoj populaciji dolazi do značajnog porasta obolevanja samo u uzrastu 60-69 godina ($y=176,219+6,733x$, $p=0,004$). Značajan porast umiranja zabeležen je kod žena u uzrastu 60-69 godina ($y=72,515+1,678x$; $p=0,001$) i kod starijih od 70 godina ($y=91,436+3,411x$; $p=0,001$), a značajan pad u uzrastu 40-49 godina ($y=36,050-1,128x$; $p=0,004$). U muškoj populaciji jedino dolazi do značajnog porasta umiranja u uzrastu 60-69 godina ($y=1,101+0,196x$; $p=0,044$).

Stariji muškarci (≤ 65 godina) oboleli od karcinoma dojke, u odnosu na mlađe muškarce (<65 godina), su značajno češće imali pozitivne estrogene receptore u tumoru i redje su dobijali CMF (Ciklofosamid, Metotreksat, 5-Fluorouracil) adjuvantnu hemioretapiju. Između mlađih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke nije postojala značajna razlika u odnosu na mesto stanovanja, zanimanje, stepen obrazovanja, pozitivnu porodičnu anamnezu za maligno oboljenje, inicijalni stadijum bolesti, tip tumora, gradus tumora, veličinu tumora, broj pozitivnih limfnih nodusa, prisustvo metastaza, lokalizaciju metastaza, prisustvo progesteronskih i HER2 receptora, vrstu operacije, dobijanje adjuvantne hormonske terapije, adjuvantne radioterapije i sistemske hemioterapije, kao i u odnosu na relaps bolesti.

Od 84 muškaraca obolelih od karcinoma dojke 46,4% je bilo starije od 65 godina, 67,9% je živelo u Beogradu, 89,3% su bili radnici, 89,2% je imalo nizak ili srednji stepen obrazovanja, a 29,8% je bilo sa pozitivnom porodičnom anamnezom za maligne bolesti. Najveći broj muškaraca obolelih od karcinoma dojke (78,6%) je imalo invazivni duktalni karcinom (78,6%) i invazivni lobularni karcinom (14,3%), a samo 6% karcinoma je otkriveno u I kliničkom stadijumu bolesti. Kod oko 76% ispitanika bio je prisutan gradus tumora 2, a kod 17,9% gradus tumora 3. Karcinom

dojke kod muškaraca je kod skoro 2/3 ispitanika otkriven u T1 i T2 stadijumu. Samo 37% obolelih je bilo bez pozitivnih limfnih nodusa, a 53,6% bez metastatske bolesti. Kod skoro 2/3 ispitanika bile su prisutne viscelarne metastaze ili metastaze na kostima. Relaps bolesti se javio kod 47% ispitanika. Pozitivne estrogene receptore u tumoru je imalo 69,1% muškaraca sa karcinom dojke, pozitivne progesteronske receptore u tumoru 60,5% i HER 2 receptore 14,5%. Radikalna mastektomija je bila sprovedena kod 66,7% ispitanika, a 35,7% osoba je primilo adjuvantnu hemioterapiju (CMF), 59,5% adjuvantnu hormonsku terapiju (Tamoksifen), 29,8% adjuvantnu radioterapiju, a 52,1% sistemsku hemioterapiju.

Opšta trogodišnja stopa preživljavanja za muškarce sa karcinomom dojke je iznosila 71%, a petogodišnja 55%. Kod muškaraca sa karcinomom dojke dužina preživljavanja je bila značajno kraća sa višim kliničkim stadijumom bolesti ($p < 0,001$), većim gradusom tumora ($p < 0,001$), povećanjem veličine tumora ($p = 0,002$), povećanjem broja pozitivnih nodusa ($p = 0,005$), sa postojanjem metastaza ($p < 0,001$), kao i sa pojavom relapsa bolesti ($p < 0,001$). Osobe sa radikalnom hirurškom intervencijom su imale značajno ($p < 0,001$) duže preživljavanje u odnosu na osobe sa uradjenom biopsijom i parcijalnom operacijom. Značajno duže preživljavanje imali su i ispitanici sa pozitivnim progesteronskim receptorima u tumoru ($p = 0,023$), kao i osobe koje su dobile adjuvantnu hormonsku terapiju (Tamoksifen) ($p = 0,21$) i adjuvantnu hemioterapiju ($p < 0,001$).

Prema rezultatima multivarijantne Cox-ove regresione analize, nezavisni prediktori preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke su bili: inicijalni stadijum bolesti ($p = 0,006$), gradus tumora ($p = 0,0006$), primena adjuvantne hormonske terapije ($p = 0,039$) i relaps bolesti ($p = 0,044$). Kod starijih (> 65 godina) muškaraca obolelih od karcinoma dojke ni jedan od ispitivanih prediktora preživljavanja nije bio nezavisno povezan sa dužinom preživljavanja, a kod mlađjih muškaraca (≤ 65 godina) niži inicijalni stadijum bolesti ($p = 0,002$) i niži gradus tumora ($0,019$) su identifikovani kao nezavisni prediktori povezani sa dužim preživljavanjem.

Zaključci: Pravovremeno dijagnostikovanje i adekvatno lečenje karcinoma dojke su osnov boljeg preživljavanja, a činjenica da se bolest kod muškaraca u našoj populaciji dijagnostikuje u odmakloj fazi govori o neophodnosti edukacije muške

populacije o značaju ranog otkrivanja ove bolesti. Porast obolevanja od raka dojke ukazuje na epidemiološku situaciju raka dojke u našoj zemlji i daje osnov za sprovođenje adekvatnih mera prevencije.

KLJUČNE REČI: rak dojke, incidencija, mortalitet, preživljavanje, prediktori

Naučna oblast: medicina; uža naučna oblast: epidemiologija.

SUMMARY

INTRODUCTION: Breast cancer in men is a rare disease, representing less than 1% of all malignant breast cancer and 0.17% of all malignant tumors in men. The incidence of breast cancer in men is on the rise. It occurs most often between 60 and 70 years of age, a decade later than in women. An etiology of breast cancer in men is poorly clarified because the disease is very rare.

GOALS: The objectives of this study were: to analyze the trends of morbidity and mortality from breast cancer in Belgrade men population during the period 1999-2009. year; to determine demographic and clinical characteristics of these patients; and to determine the overall rate of three-and five-year survival, as well as to identify predictors of survival.

MATERIAL & METHOD: Data on patients with breast cancer in Central Serbia are taken over from the Federal Statistical Office for the period 1999-2009. year. Population data were obtained from the census data for the 2002nd year and the population estimates of the Republic Institute for Statistics for other years. Standardized rates were calculated by the direct method of standardization, and the world population was used as the standard population. The method of linear trend was used to estimate the trends of morbidity and mortality.

The data were collected from 84 men diagnosed with breast cancer in whom the diagnosis was histologically confirmed for the first time at the Institute for Oncology and Medical Center "Bežanijska kosa" for the period of 1996-2006. year. Data were collected through a questionnaire. The statistical method of long rank test and Kaplan Maier survival curves were used in order to analyze survival of patients with breast cancer. A univariate and multivariate Cox regression models were used for identification predictors of survival.

RESULTS: The patients with breast cancer account for 24.2% of women and 0.5% for men in the structure of all malignant tumors and the death rates were 18.9% and 0.3% respectively, for the region of Central Serbia and period 1999-2009. year. During the same period, the average is 2,800 afflicted women and 61 men, and 1,068 women and 23 men passed away. Women are about 46 times more often afflicted and dying from breast cancer compared to men. The average standardized incidence rate

for the period 1999-2009. year, in Central Serbia was 61.0/100,000 women and 1.4/100,000 men, while the average mortality rate was 20.4/100,000, and 0.4/100,000. During eleven year follow up period there was an increase in incidence of breast cancer in women and in men. Considering mortality rates from breast cancer it can be observed decrease in mortality in women, and increase mortality in men. Dying from breast cancer is rare before 40 years in both sexes, and the average age-specific mortality rates increase with age and are highest among persons aged 70 years and over. In the female population, there was a significant increase in the incidence only at the age of 60-69 years ($y=176.219+6.733x$, $p=0.004$) and a significant increase in mortality rate at age 60-69 years ($y=72.515+1.678x$, $p=0.001$) and older than 70 years ($y=91.436+3.411x$, $p=0.001$) and a significant decrease in mortality in the 40-49 age group ($y=36.050-1.128x$, $p=0.004$). There is a significant increase in mortality in the age group of 60-69 years ($y=1.101+0.196x$, $p=0.044$) in the male population.

Older men (≤ 65 years) comparing to younger one (<65 years) were significantly more often had ER positive status, and younger men were significantly more often treated with adjuvant CMF chemotherapy. Between younger and older men suffering from breast cancer, there was no significant difference in relation to the place of residence, occupation, education level, family history of malignancy, the initial stage of disease, tumor type, tumor grade, tumor size, number of positive lymph nodes, the presence of metastases, localization of metastases, the presence of progesterone and HER2 receptor, type of surgery, receiving adjuvant hormonal therapy, adjuvant radiotherapy and systemic chemotherapy, as well as in relation to relapse.

Among 84 men diagnosed with breast cancer 46.4% were older than 65 years, 67.9% lived in Belgrade, 89.3% were workers, 89.2% had a low or medium level of education, and 29,8% had a positive family history of malignancy. The largest number of men suffering from breast cancer (78.6%) had invasive ductal carcinoma (78.6%) and invasive lobular carcinoma (14.3%), and only 6% of malignant tumors were discovered in clinical stage I. Tumor was grade 2 in 76% of cases, and grade 3 in 17.9%. In almost 2/3 of patients breast cancer was diagnosed in T1 and T2 stage. Only 37% of patients were free of positive lymph nodes, and 53.6% had non-metastatic disease. Visceral or bone metastases were present in almost 2/3 of patients.

Relapse occurred in 47% of patients. In 69.1% of the patients ER status was positive; in 60.5% PR status was positive and in 14.5% HER2 receptors status was positive. Radical mastectomy was performed in 66.7% of patients; 35.7% of patients were treated with the adjuvant chemotherapy (CMF); 59.5% with the adjuvant hormonal therapy with tamoxifen; 29.8% with the adjuvant radiotherapy; and 52.1% with the systemic chemotherapy.

The overall three-year survival rate for men with breast cancer was 71%, and five-year overall survival rate 55%. The average survival time is significantly lower if the disease is diagnosed in higher clinical tumor stage ($p < 0.001$), if higher tumor grade ($p < 0.001$), with an increase in tumor size ($p = 0.002$), an increase in the number of positive nodes ($p = 0.005$), with the existence of metastases ($p < 0.001$), as well as with the disease relapse ($p < 0.001$). Patients treated with radical surgery had significantly ($p < 0.001$) longer overall survival compared to patients with just done biopsy and partial surgery. Significantly longer survival was observed in patients with positive progesterone receptors ($p = 0.023$), as well as in patients treated with adjuvant hormonal therapy (tamoxifen) ($p = 0.21$) and systemic chemotherapy ($p < 0.001$).

Independent predictors of survival for men with breast cancer are: an initial stage of the disease ($p = 0.006$), tumor grade ($p = 0.0006$), the treatment with adjuvant hormonal therapy ($p = 0.039$) and relapse occurrence ($p = 0.044$) according to the results of multivariate regression analysis. In elderly men (over 65 yrs) diagnosed with men breast cancer, none of the observed survival predictors were independently connected to overall survival, in younger men (under 65 yrs), lower initial stadium of disease ($p = 0.002$) and lower tumor grade (0.019) were identified as independent survival predictors connected to longer survival.

CONCLUSION: Timely diagnosis and adequate treatment of breast cancer are foundation of better survival rate, the fact that disease in our population is diagnosed in men in late stages speaks of necessity of education of male population on importance of early detection of this disease. Increase in prevalence of breast cancer points to epidemiological situation of breast cancer in our country and gives basis for conduction of adequate prevention measures.

KEY WORDS: breast cancer, incidence, mortality, survival, predictors.

Scientific area: medicine; **narrow area of expertise:** epidemiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. FAKTORI RIZIKA	2
1.1.1. GENETSKI FAKTORI	2
1.1.1.1. BRCA 1 i 2 mutacije	2
1.1.1.2. Klineferterov sindrom	3
1.1.1.3. CYP 17 gen	4
1.1.1.4. AP gen	4
1.1.1.5. Kovdenov sindrom	4
1.1.2. NEGENETSKI FAKTORI RIZIKA	5
1.1.2.1. Povećan nivo estrogenih hormona	5
1.1.2.2. Ginekomastija	5
1.1.2.3. Transeksualnost	6
1.1.2.4. Maligni tumori	6
1.1.2.5. Poremećaji testisa	7
1.1.2.6. Profesionalne i ekspozicije okoline	7
1.2. KLASIFIKACIJA TUMORA DOJKE	8
1.3. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE RAKA DOJKE	9
1.3.1. Patohistološki tipovi raka dojke	9
1.3.2. Steroidni i receptori	10
1.3.3. HER-2 receptor	10
1.4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE TUMORA	11
1.5. LEČENJE RAKA DOJKE	12
1.5.1. Hirurško lečenje	12

1.5.2. Sistemsko adjuvantno lečenje	12
1.5.3. Adjuvantna hemioterapija	13
1.5.4. Adjuvantna hormonska terapija raka dojke	15
1.5.5. Lečenje metastatskog raka dojke	16
2. RADNE HIPOTEZE	18
3. CILJEVI RADA	19
4. MATERIJAL I METODE	20
4.1. Tip studije	20
4.2. Mesto i period istraživanja	20
4.3. Selekcija ispitanika	20
4.4. Instrument istraživanja	21
4.5. Statistička analiza	21
5. REZULTATI	23
5.1. OBOLEVANJE I UMIRANJE OD RAKA DOJKE U CENTRALNOJ SRBIJI U PERIODU 1999-2009. GODINE	23
5.2. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE OSOBINE BOLESNIKA	30
5.3. UKUPNO PREŽIVLJAVANJE ZA MUŠKARCE OBOLELE OD KARCINOMA DOJKE	42
5.4. UTICAJ PROGNOŠTIČKIH FAKTORA NA DUŽINU PREŽIVLJAVANJA MUŠKARACA SA KARCINOMOM DOJKE	44
5.5. PREDIKTORI PREŽIVLJAVANJA ZA MUŠKARCE OBOLELE OD KARCINOMA DOJKE	97

5.5. PREDIKTORI PREŽIVLJAVANJA ZA MLAĐE I STARIJE MUŠKARCE OBOLELE OD KARCINOMA DOJKE	101
6. DISKUSIJA	102
7. ZAKLJUČCI	119
8. LITERATURA	123
9. SPISAK SKRAĆENICA	143
10. BIOGRAFIJA AUTORA	144
11. PRILOZI	145-147

1. UVOD

U svetu svake godine od raka oboli 12 miliona osoba(1). U najvećem broju slučajeva radi se o raku pluća (1.350.000 novoobolelih osoba godišnje), raku dojke (1.115.000 žena godišnje) i raku debelog creva (oko milion osoba godišnje)(2).

U Srbiji od malignih bolesti svake godine oboli oko 33.000 osoba(3,4). Kod muškaraca, najčešći su maligni tumori pluća, debelog creva, želuca i prostate, a kod žena maligni tumori dojke, debelog creva, grlića materice, pluća i tela materice.

Sa preko 20.000 umrlih osoba godišnje, maligna oboljenja se nalaze na drugom mestu, iza oboljenja srca i krvnih sudova i odgovorna su za 20% ukupne smrtnosti(5).

Broj obolelih i umrlih od malignih oboljenja u našoj zemlji je u poslednjih nekoliko decenija u neprekidnom porastu. Sa izuzetkom raka želuca, čija učestalost opada, i raka grlića materice, koji pokazuje oscilacije, kod svih vodećih malignih bolesti uočava se porast obolevanja i umiranja(3,4).

Rak dojke kod muškaraca je veoma retka bolest i čini manje od 1% svih slučajeva raka dojke(6-8). Incidencija raka dojke u muškaraca za koju se dugo mislilo da je stabilna sada je u značajnom porastu(9). U Sjedinjenim Američkim Državama incidencija se povećala sa 0,86 na 1,06 na 100.000 stanovnika za poslednjih 26 godina(10).

Distribucija obolelih od raka dojke je veća u Severnoj Americi i Evropi, a niža u Aziji(11,12). Dok su epidemiološki podaci za rak dojke kod žena obilni, o etiologiji raka dojke kod muškaraca se veoma malo zna. Ovoj razlici najviše doprinosi retka učestalost ove bolesti kod muškaraca, što u velikoj meri ograničava primenu epidemioloških metoda. Obzirom da je bolest veoma retka veličina uzorka je često nedovoljna za ispitivanje faktora rizika za rak dojke kod muškaraca. S druge strane dostupnost tkiva predstavlja još jedan izazov. Većina tumora dojke kod muškaraca su mali, tako da nakon neophodne osnovne patohistološke analize ne ostaje dovoljno uzorka tkiva za molekularna i genetska istraživanja.

1.1. FAKTORI RIZIKA

1.1.1. Genetski faktori

Slično raku dojke kod žena, pozitivna porodična anamneza za rak dojke, povezana je sa povećanim rizikom od raka dojke kod muškaraca(13-17). Iz dosadašnjih istraživanja primećeno je da 17% pacijenata ima najmanje jednog srodnika prvog stepena sa rakom dojke(18,19). Međutim, rezultati brojnih do sada izvedenih studija dobijeni su na malom broju ispitanika, što u velikoj meri utiče šarolikost dobijenih rezultata. Ispitivanje uticaja porodične anamneze žena sa rakom dojke dovelo je do znatno pouzdanijih rezultata. Uopšteno rezultati istraživanja pokazuju da pozitivna porodična anamneza za rak dojke kod prvostepenih srodnika, bilo kod muškaraca ili žena, povećava rizik od raka dojke za dva do tri puta(19).

1.1.1.1. BRCA 1 i 2 mutacije

BRCA 1 i BRCA 2 geni spadaju u kategoriju tumor supresorskih gena(20,21). Proteinski produkti ovih gena su uključeni u popravak oštećene DNK čime utiču na očuvanje genomske stabilnosti. Mehanizmi pomoću kojih BRCA geni doprinose popravci oštećene DNK nisu do kraja poznati(22). Proteinski produkt BRCA 1 gena učestvuje u regulaciji ćeliskog ciklusa, dok je produkt BRCA 2 gena uključen u proces homologe rekombinacije. Kada dođe do inaktivacije ovih gena, ne dolazi do direktne inicijacije tumora, već se tumor javlja kao posledica genomske nestabilnosti koja dovodi do povećanog broja mutacija u više drugih gena, uključujući i gene koji inhibiraju ćelijsku proliferaciju ili indukuju ćelijsku smrt.

Kod žena se procenjuje da je između 30% i 86% naslednih malignih tumora dojke povezano sa mutacijama dominantnih gena kao što su BRCA 1 i BRCA 2(23-26). Nasuprot tome, genetske mutacije kod muškaraca sa rakom dojke su prisutne kod 4%-40% slučajeva. Geni koji su najčešće odgovorni za nastanak raka dojke kod muškaraca su BRCA 2, AP gen, citohrom P45017, XXY kariotip (Klinefelterov sindrom) i PTEN supresot gen, povezan sa Kovdenovim sindromom.

BRCA 2 gen se nalazi na hromozomu 13k12-13 i povezan je sa većinom nasledjenih malignih tumora dojke kod muškaraca(27). Nedavno je primećeno da BRCA 2 reguliše intracelularne aktivnosti i DNK vezivanje i stabilnost. Gubitak ove sposobnosti, mutacijom ovog gena, dolazi do BRCA 2 inaktivacije, genske nestabilnosti, što dovodi do tumorske geneze(28,29).

Većina studija je pokazala da nema nosilaca mutacija BRCA 1 gena(30-33). U samo nekoliko studija je dokazana mutacija BRCA 1 kod muškaraca sa rakom dojke. Otini i saradnici su u svom istraživanju primetili da 1 od 25 (4%)(34) slučajeva raka dojke kod muškaraca iz Firence (Italije) ima mutaciju BRCA 1 gena. U studiji Struvinga i saradnika je otkriveno da među Jevrejima čiji preci potiču iz severne, srednje ili istočne Evrope (Aškenazi) 4 od 10 (3,6%) muškaraca sa rakom dojke je imalo BRCA 1 mutaciju(35). Međutim, u studiji Frenka i saradnika čak 10,5% (8 od 76) Jevreja ovog porekla (Aškenazi) sa rakom dojke je imalo mutaciju BRCA1 gena.

S druge strane, mutacije BRCA 2 gena su redje kod žena (10%-20%), nego kod muškaraca sa rakom dojke (4%-40%), što ukazuje na značajne genetske razlike između muškaraca i žena(36). Ispitivanje Fridmana u Kaliforniji na uzorku od 54 ispitanika je pokazalo da se učestalost BRCA 2 mutacije javlja kod 4% ispitanika, dok je u studiji sprovedenoj na Islandu ona iznosila 40%. Kauč sa saradnicima je na seriji slučajeva od 50 pacijenata konstatovao da 14% ispitanika ima BRCA 2 mutaciju. U Švedskoj učestalost ove mutacije je iznosila 21%, a u Mađarskoj 33%(37). Najčešća mutacija u genu BRCA 2 je 999del mutacija ona čini 40% slučajeva (38-42). Međutim, u dosadašnjim istraživanjima raka dojke kod muškaraca uzorci su bili mali, tako da treba biti veoma oprezan u ineterpretaciji dobijenih rezultata.

1.1.1.2. Klineferterov sindrom

Klineferterov sindrom se stalno povezuje sa rakom dojke kod muškaraca(43). Sindrom karakteriše retka hromozomopatija sa 47 XXY kariotipom i javlja se u približno 1 na 1.000 muškaraca(38,44). To je nasledni poremećaj i obično se ne

prepoznaje sve do puberteta. Pacijenti obično ispoljavaju eunohoidni habitus, ginekomastiju, male čvrsta testise i imaju povećano lučenje folikularno stimulirajućeg hormona (FSH), nižim nivoom androsterona i povišenim nivoom estrogena, što rezultira visokim odnosom estrogen/androgen(40). Prosečna starost bolesnika sa rakom dojke sa prisutnim Klineferterovim sindromom je 58 godina, što je nešto niža prosečna starost od muškaraca sa rakom dojke bez Klineferterovog sindroma. Moguće objašnjenje za povećan rizik od raka dojke kod muškaraca sa Klineferterovim sindromom je pojačana hormonska stimulacija proliferacije duktalnih epitelih ćelija(45). Druga teorija za povećan rizik od raka dojke je moguća posledica lečenja pacijenata egzogenim testosteronom koji se pretvara u estrogen u perifernom masnom tkivu(46).

1.1.1.3. CYP 17 gen

CYP17 gen je još jedan gen za koji se može pretpostaviti da je povezan sa rakom dojke kod muškaraca(47). Ovaj gen kodira P450c17 alfa enzim, koji je uključen u sintezu estrogena i androgena(47,48). Pretpostavlja se da njegova mutacija dovodi do povećane transkripcione aktivnosti, a samim tim i povećane proizvodnje steroidnih hormona. Škotska studija sa 76 pacijenata je pokazala da je CYP 17 varijanta alela češća u pacijenta sa rakom dojke nego kod kontrola(49).

1.1.1.4. AP gen

Mutacija AP gena, takođe se može dovesti u vezu sa rakom dojke kod muškaraca(42). AP mutacija dovodi do smanjenja nivoa androgena što uzrokuje povećanje odnosa estrogena/androgena i može doprineti nastanku raka dojke(44,50).

1.1.1.5. Kovdenov sindrom

Kovdenov sindrom je autosomno dominantno oboljenje koje se karakteriše sa više hamartoma. Povezan je sa mutacijom PTEN supresorskim genom(51,52). Kod žena sa Kovdenovim sindromom postoji veći rizik od raka dojke i štitaste žlezde(53).

Fackenthal i saradnici su u svojoj studiji prezentovali dva muškarca sa rakom dojke koji su imali i Kovdenov sindrom(52,54).

1.1.2. Negenetski faktori rizika

U etiologiji raka dojke kod muškaraca pored genetskih, navode se i brojni negenetski faktori rizika (povišen nivo estrogenih hormona, poremećaji testisa, benigna oboljenja dojke (npr. ginekomastija), pušenje, profesionalne nokse, ishrana i dr.).

1.1.2.1. Povećan nivo estrogenih hormona

U većini studija ukazuje se na vezu između nivoa estrogenih hormona i raka dojke kod muškaraca(55). Gojaznost je faktor rizika za nastanak raka dojke zbog visokog nivoa cirkulišućih estrogena(56). Hsing i saradnici su u svojoj studiji uočili da pacijenti sa većom telesnom težinom imaju veći rizik od raka dojke(55). Potvrđen je i povećan rizik od raka dojke kod muškaraca koji su 10 godina pre dijagnoze raka dojke imali prekomernu telesnu težinu(55).

Kod muškaraca nivo testosterona opada sa većom telesnom težinom, dok su nivoi estrogena u pozitivnoj korelaciji sa telesnom težinom(56). Vezujući globulini za polne hormone takođe opadaju u gojaznih muškaraca, tako da za bilo koji nivo estrogena bioraspoloživost je veća kod gojaznih muškaraca. Ljudi sa gojaznošću III stepena imaju za više od 30% povećane vrednosti cirkulišućeg estrogena(57). Nivoi cirkulišućeg estrogena mogu biti povećani zbog aromatizacije androgena uz konverziju testosterona u estradiol i androstenediona u estron u perifernom masnom tkivu(57,59).

1.1.2.2. Ginekomastija

Teško je razdvojiti ulogu gojaznosti nezavisno od ginekomastije kao faktora rizika(58,59). Ginekomastija se karakteriše uvećanjem glandularnog tkiva. Može se javiti kod dečaka u periodu puberteta, muškaraca starijih od 50 godina, ciroze jetre,

kao i nakon produženog uzimanja estrogenih hormona, terapije nehormonalnim medikamentima (digitalis, cimetidin, rezerpin, tiazidni i triciklični antidepresivima itd.)(60). Kod muškaraca starijih od 50 godina ginekomastija se javlja zbog postepenog opadanja testosterona u krvi uz održavanje konstantnog nivoa estradiola što dovodi do neravnoteže estradiola i androgena. Heler sa saradnicima je u svojoj studiji prikazao da 40% pacijenta sa rakom dojke imaju mikroskopsku potvrdu ginekomastije(61). Na osnovu podataka autopsije ginekomastija je prisutna kod čak 50% svih pacijenata(62,63).

1.1.2.3. Transeksualnost

Transeksualnost je takodje umešana u etiologiju raka dojke zbog hirurške i hemijske kastracije i produžene primene velikih doza ženskih hormona naročito estrogena. Ovim se značajno povećava odnos estrogena-androgena i time se povećava rizik od raka dojke. U izveštaju Kanhaja i saradnika kod muškaraca koji su hemijski kastrirani zbog raka prostate došlo je do umerene acinusne i lobularne hiperplazije u tkivu dojke, dok se u transeksualnim tretmanima isopljavala značajna hiperplazija lobularnog tipa u tkivu dojke(64,65). To je rezultat kombinovanog progestagenog i estrogenog tretmana i na ovaj način se simulira ženski tip tkiva dojke(66).

1.1.2.4. Maligni tumori

Što se tiče raka prostate produžena terapija estrogenim preparatima u cilju lečenja raka prostate može da dovede do povećanog rizika od raka dojke. Kod obolelih od ciroze jetre opisana je povećana učestalost od raka dojke(67). Sorensen je prikazao da je kod obolelih od ciroze jetre učestalost raka dojke četiri puta veća(67). Kod ciroze jetre dolazi do prekomerne proizvodnje estrogenih hormona i smanjenja cirkulišućeg testosterona zbog povišenih nivoa slobodnih globulina za koje se vezuju polni hormoni(68).

1.1.2.5. Poremećaji testisa

Disfunkcija i anomalije testisa se često dovode u vezu sa povećanim rizikom od raka dojke. U više studija je opisan povećan rizik kod muškaraca sa kriptorhizmom (nespuštenim testisom)(69). Zauške su, takodje, udružene sa povećanim rizikom od raka dojke, mada su serije ispitanika u svim studijama bile male da bi se dobile statistički značajne razlike. Zauške su inflamatorni poremećaj testisa sa posledičnim oticanjem testisa, koji u postpubertetskom periodu mogu dovesti do atrofije testisa. To može trajno oštetiti Lajdigove i Sertolijeve ćelije, mesto metabolizma steroida, što može dovesti do izmene nivoa estrogena, androgena i gonadotropina(70).

Ostali poremećaji testisa koji su, takodje, udruženi sa rakom dojke su kongenitalne ingvinalne hernije i povrede testisa(68).

1.1.2.6. Profesionalni i sredinski faktori

Od profesionalnih faktora rizika za rak dojke se navodi ekspozicija elektromagnetnim poljima i svetlu noću. Na ovaj način se smanjuje aktivnost pinealne žlezde, što dovodi do smanjenja lučenja melatonina(69). In vitro postoje dokazi da melatonin blokira estrogenom indukovanu proliferaciju ćelija raka dojke(70).

Demers i saradnici su ukazali na povećan rizik od raka dojke kod muškaraca koji se bave sledećim zanimanjima: električar i telefonista(71-74). Izlaganje visokim temperaturama, takodje, nosi povećan rizik od raka dojke najverovatnije zbog oštećenja testisa uzrokovano visokom temperaturom(75). Osobe koje su izložene visokim temperaturama na svojim radnim mestima su najčešće: radnici u visokim pećima čelika, radnici koji učestvuju u popravci i proizvodnji motornih vozila. Ovde svakako postoji izloženost i drugim potencijalnim kancerogenim materijama kao što su policiklični aromatični ugljovodonici, azotni oksidi, nitrozamini i isparenja metala(76).

Dokazano je da izlaganje radijaciji povećava rizik od raka dojke. Izloženost jonizujućim zračenjima proizvodi sličan stepen rizika za rak dojke kao kod žena(77).

Latentni period za muškarce izložene radijaciji je 20-30 godina. Nekoliko studija je pokazalo da se rizik od raka dojke povećava kod muškaraca koji su učestalo i u dužem vremenskom periodu bili izlagani fluoroskopiji grudi i učestalim rendgenskom snimanjima grudnog koša(78,79).

Ishrana kao faktor rizika svakako ima uticaj na nastanak raka dojke. Brojne studije su potvrdile da povećan unos mesa u ishrani do 6 puta povećava rizik od raka dojke naročito za muškarce koji su konzumirali crveno meso sedam i više puta nedeljno(69). Pojedine studije su ukazale na zaštitnu ulogu voća i povrća u ishrani.

Konzumiranje alkohola povećava rizik od raka dojke, jer alkohol utiče na nivo hormona u organizmu(80). Dve studije su pokazale da hronični alkoholičari imaju dva puta veći rizik od nastanka raka dojke(81). Muškarci koji kontinuirano konzumiraju alkohol u odnosu na muškarce koji povremeno konzumiraju alkohol imaju šest puta veći rizik od raka dojke. Osim toga uočeno je da sa svakim porastom unosa alkohola od 10 grama raste rizik od raka dojke za 16%(75,81).

1.2. KLASIFIKACIJA TUMORA DOJKE

Za podelu tumora dojke koristi se TNM klasifikacija u kojoj se sa T obeležava tumor, N regionalni limfni čvorovi, M udaljene metastaze(82). U okviru obeležja T razlikujemo Tx (gde se primarni tumor ne može proceniti), T0 (gde nema dokaza o primarnom tumoru), Tis koji podrazumeva karcinom in situ (intraduktalni, lobularni, Pagetova bolest bez tumora), T1 gde je tumor ≤ 2 cm. U okviru podgrupe obeležene sa T1 razlikujemo T1a gde je tumor $\leq 0,5$ cm, T1b gde je tumor od 0,5 do 1 cm dok T1c podrazumeva tumor od 1 do 2cm. T2 kategorija podrazumeva tumor 2 do 5 cm, a T3 tumor preko 5cm. U okviru T4 obeležja koga čini tumor bilo koje veličine razlikujemo T4a (gde tumor zahvata zid grudnog koša), T4b (tumor zahvata kožu), T4c (koji obuhvata zajedno T4a+T4b) i T4d (karcinomatozni mastitis).

Kategorija N (regionalni limfni čvorovi) obuhvata Nx (gde se lgl ne mogu proceniti), N0 (gde lgl nisu zahvaćene), N1 (metastaze u istostranim aksilarnim lgl,pokretne), N2 (metstaze u istostranim aksilarnim lgl, fiksirane) i N3 (kada su metasaze u istostranim lgl duž arterije mamarije interne).

U okviru kategorije M (udaljene metastaze) razlikujemo Mx (gde prisustvo metastaza ne može biti procenjeno), M0 (kada nema udaljenih metastaza) i M1 (koje označava prisustvo udaljenih metastaza).

Na osnovu TNM klasifikacije karcinomi dojke su podeljeni u četiri klinička stadijuma. Nulti stadijum (0) koji podrazumeva T0, Tis, N0, M0; Prvi (I) stadijum koga čini T1, N0, M0; Drugi (II) stadijum i to IIa (T0, 1, N1, M0 i T2, N0, M0), IIb (T2, N1, M0 i T3, N0, M0); Treći (III) stadijum i to IIIa (T0, 1, 2, N2, M0 i T3, N1, 2, M0), IIIb (T4, N0, M0) i T, IIIc (koji podrazumeva bilo koji T, N3, M0); Četvrti (IV) stadijum (koga čini bilo koji T, bilo koji N, M0).

1.3. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE RAKA DOJKE

1.3.1. Patohistološki tipovi raka dojke

Patohistološki tipovi karcinoma dojke u muškaraca su slični onima kod žena(83,84). Kod muškaraca adenokarcinom dojke je najčešća patohistološka forma ovog tumora, koji se javlja u kanalima i lobulima tkiva dojke. Može se javiti kao karcinom in situ(85). Postoje dve vrste karcinoma in situ: duktalni karcinom in situ (DCIS) i lobularni karcinom in situ (LCIS) čije se lečenje najčešće završava isključivo hirurijom. DCIS se čini u proseku 10% svih karcinoma dojke u muškaraca. Najčešće su sa kribriformnom i papilarnom komponentom i većina ovih tumora su niskog gradusa. Drugi patohistološki tip je invazivni karcinom dojke –ovo je najčešća vrsta muškog karcinoma dojke. Može biti duktalni invazivni karcinom (80-90% slučajeva)(86) i lobularni invazivni karcinom dojke (do 12%). Veoma redak oblik karcinoma dojke u muškaraca je Pagetova bolest. Ova vrsta muškog karcinoma dojke počinje u kanalima dojke, a zatim se širi na kožu oko bradavice. Obično se otkriva usled abnormalne promene boje i teksture bradavice. Oko 2,6% tumora čini papilarni karcinom dok na mucinozni podtip čini 1,8% svih karcinoma dojke u muškaraca.

1.3.2. Steroidni receptori

Karcinom dojke u muškaraca, slično kao kod žena, može biti hormonski osjetljiv i hormonski rezistentan, zbog čega se obavezno određuje status steroidnih receptora tumora (estrogene receptore- ER i progesteronske receptore -PR) (19-21) i sprovodi HER-2 analiza(87,88) . Na osnovu steroidnih receptora razlikujemo ER + (ER pozitivne), PR+, ER+ PR- (PR negativne), ER- PR+, kao i ER- PR-podtipove tumora. Prosečno 90% svim muških karcinoma dojke ima ekspresiju estrogenih receptora, a 81% ima ekspresiju progesteronskih receptora. Kao i u ženskih karcinoma dojke nivo hormon-receptor pozitivnosti se povećava sa godinama. U literaturi se navodi da je odnos HER-2 (receptor za humani epidermalni faktor rasta-2) ekspresije između muškaraca i žena sa rakom dojke skoro jednak(89,90). Uloga androgenih receptora u muškom raku dojke nije jasna. Opseg ispoljavanja androgenih receptora kreće se od 34% do 95%, mada za ovaj receptor još uvek nema dokaza da je udružen sa rakom dojke(91).

1.3.3. HER-2 receptor

HER-2 tj. receptor za humani epidermalni faktor rasta-2 (human epidermal growth-factor receptor-2) pripada grupi transmembranskih receptora, koji je po sastavu glikoprotein(92). Njega kodira gen koji je lokalizovan na 17-om hromozomu. Amplifikacija gena (više od 2 kopije gena koji kodira HER-2 protein) i/ili povećana ekspresija (povećana sinteza proteina-receptora) uočeni su u do 60 % duktalnih karcinoma in situ i u 25-30% žena sa invazivnim karcinomom dojke(93,94). U brojnim studijama je potvrđena nešto niža procentualna zastupljenost HER-2 receptora kod raka dojke kod muškaraca(95,96).

Prisustvo HER-2 se određuje imunohistohemijском metodom (IHH)(97). Dokazano je da samo HER-2 pozitivne 3+ mogu dobijati trastuzumab ili one koje su 2+, ali ukoliko su potvrđene FISH (od engleske reči „fluorescence in-situ hybridization”) ili CISH metodom (od engl.reči „chromogenic in-situ hybridization“)(98).

1.4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE TUMORA

Najčešće prisutan simptom u muškaraca sa rakom dojke je bezbolni subareolarni tumefakt, retrakcija bradavice i hemoragična sekrecija iz bradavice(99). Kao i kod žena češća je pojava raka dojke sa leve strane. Uobičajeno pri prvom pregledu diferencijalno dijagnostički se misli na ginekomastiju jer je njena pojava prosečno 30% kod zdravih muškaraca. Mamografija nam pomaže da razlučimo da li se radi o raku dojke ili ginekomastiji. Maligni tumor dojke mamografski ima ekcentričnu i iregularnu spikularnu ivicu. Senzitivnost i specifičnost mamografije za dijagnozu raka dojke iznosi oko 90%. Ultrazvučna dijagnostika ima samo dopunski značaj u cilju utvrđivanja nodalne zahvaćenosti. Nakon kliničke potvrde bolesti radi se biopsija tumora radi patohistološke potvrde i potvrđivanje postojanja receptora (ER, PR I HER-2)(100). Za utvrđivanje stadijuma bolesti potrebno je uraditi i rendgenski snimak pluća, ultrazvučni pregled abdomena, eventualno skener, rendgenski snimak aksijalnog skeleta, a po potrebi i scintigrafiju skeleta(101).

Veličina tumora i zahvaćenost limfnih čvorova predstavljaju dva jasna prognostička faktora za rak dojke kod muškaraca(102). Muškarci sa veličinom tumora od 2-5cm imaju za 40% veći rizik od smrti u odnosu na muškarce sa tumorom manjim od 2cm. Slično pacijenti sa zahvaćenim limfnim nodusima imaju za 50% veći rizik od smrti(103-108). Veći broj pozitivnih žlezdi, takodje, je udružen sa lošijom prognozom. Negativni hormonski status i visok histološki gradus tumora je, takodje, udružen sa lošijom prognozom.

Generalno prognoza muškog i ženskog raka dojke je slična(109,110). Ukupno preživljavanje je za muškarce lošije, jer se bolest dijagnostikuje obično kod starijih osoba i u uznapredovaloj fazi bolesti.

1.5. LEČENJE RAKA DOJKE

Osnova lečenja je svakako adekvatna adjuvantna hemio/hormonalna terapija nakon optimalne hirurgije. Izbor adjuvantne hemio/hormonalne terapije zavisi od mnogih prognostičkih i prediktivnih faktora.

Lečenje muškaraca sa rakom dojke se sprovodi na osnovu konsenzusnih vodiča za lečenje ženskog raka dojke. Međutim isti, najčešće primenjivani Sant Gallenski konsenzus se ne može absolutno primeniti na muškarce zbog polnih razlika koji značajno utiču na odabir terapije(111).

1.5.1. Hirurško lečenje

Lokalna terapija za rak dojke je generalno slična u muškaraca i žena(112). Većina muškaraca se tretira modifikovanom radikalnom mastektomijom sa aksilarnom disekcijom ili biopsijom stražarskih limfnih nodusa (od engleske reči ‘sentinel node biopsy’)(104). Radikalna mastektomija je često izvodjena, ali retrospektivne studije su pokazale da su rezultati gotovo isti i kod onih kojima je izvedena manje invazivna operacija(113). Poštedne operacije se takodje primenju, ali u manjem obimu i uglavnom na zahtev pacijenta. Brojne studije su pokazale da biopsija stražarskih limfnih nodusa ima malu specifičnost i senzitivnost te se ova metoda za sada ne preporučuje.

1.5.2. Sistemsko adjuvantno lečenje

Savremeno shvatanje o pojavi subkliničkih mikrometastaza u vreme operacionog zahvata objašnjava neophodnost primene dodatnog, „adjuvantnog” sistemskog lečenja najvećeg broja bolesnika za koje je dokazano da produžava preživljavanje(114). Efikasnost ovog lečenja se procenjuje na osnovu dužine preživljavanja bez bolesti i ukupnog preživljavanja(115). Klinički stadijumi I, IIa i IIb karcinoma dojke smatraju se ranim stadijumima tj. operabilnim i potencijalno kurabilnim. Adjuvantna terapija se primenjuje nakon operativnog zahvata i to vidu hemioterapije i/ili hormonske terapije(116-119). Odluka o adjuvantnoj terapiji se

donosi na osnovu prognostičkih faktora i to takozvanih „klasičnih faktora” od kojih su najvažniji: 1) zahvaćenost i broj pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, 2) veličina tumora, 3) histološke karakteristike tumora (gradus i tip), 4) životna dob bolesnika, 5) status steroidnih receptora u primarnom tumoru (ER i PR), i 6) ekspresija HER-2 receptora. Treba uzeti u obzir i eventualno prisustvo pridruženih bolesti.

Pored pomenutih klasičnih prognostičkih faktora svakako treba pomenuti i specifične faktore takozvano gensko profilisanje tumora. Novija istraživanja pokazuju da profilisanje određenih gena u tumoru takođe može uticati na odabir terapije karcinoma dojke. Obzirom da su ova testiranja izuzetno skupa još uvek ni kod žena nisu prihvaćena kao standard već se primenju samo u okviru brojnih istraživačkih laboratorija i studija.

1.5.3. Adjuvantna hemioterapija

Poslednjih decenija, kroz brojne kontrolisane kliničke studije, stavovi o adjuvantnoj hemioterapiji su se dopunjavali i menjali tako da danas postoje izvesni, konačno potvrđeni principi, mada i dalje ostaju mnogi aspekti adjuvantne hemioterapije koji su u fazi istraživanja.

Adjuvantni hemioterapijski režim se može smatrati efikasnim samo ako se dokaže da značajno produžava slobodni interval bez bolesti i/ili ukupno vreme preživljavanja u odnosu na standardnu hemioterapiju, i to samo ukoliko su rezultati dobijeni u okviru kontrolisanih kliničkih studija.

Svi navedeni principi adjuvantnog sistemskog lečenja žena sumirani su u preporukama Dvanaeste konsenzusne konferencije koja je održana marta 2011. godine u St. Gallen (Švajcarska). Bolesnice se klasifikuju u tri grupe, tj. grupa sa niskim, srednjim i visokim rizikom za relaps bolesti(111).

Grupa sa niskim rizikom podrazumeva nodus negativne bolesnice, sa tumorom $\leq 2\text{cm}$, histološkog gradusa I, bez peritumorske vaskularne invazije, HER-2 negativne, starije od 35 godina. Intermedijarna grupa podrazumeva nodus negativne bolesnice, sa tumorom većim od 2cm, histološkog gradusa II i III, uz prisustvo peritumorske vaskularne invazije, HER-2 pozitivne ili HER-2 negativne, nodus pozitivne bolesnice (zahvaćenost 1-3 limfna čvora). Grupu sa visokim rizikom

čine bolesnice koje su nodus pozitivne (1-3 limfna čvora) sa pozitivnim HER-2 statusom ili bolesnice koje imaju zahvaćena više od 4 limfna čvora bez obzira HER-2 status.

Ovi principi se mogu koristiti i u odabiru terapije za muškarce obolele od raka dojke.

Standardni hemioterapijski protokoli su svakako oni bazirani na antraciklinima (AC, FAC, FEC), zatim CMF, kao i hemioterapijski protokoli bazirani na taksanima. Prvi terapijski izbor su antraciklinski režimi, dok se CMF protokol može primenjivati u grupama sa najnižim rizikom, ili ukoliko su prisutne kontraindikacije za primenu antraciklina(119).

Još od sedamdesetih godina dvadesetog veka antraciklini se smatraju najefikasnijim agensima u lečenju karcinoma dojke sa jasnom superiornošću u odnosu na neantraciklinske protokole tipa CMF(118). Toksičnost antraciklina, hematološka i nehematološka, uopšte nešto je veća u odnosu na neantraciklinske lekove. Češća je alopecija. Najnepovoljnija osobina antraciklina je kardiotoksičnost. Zato se ulagao veliki napor za uvođenje novijih tipova antraciklinskih lekova, sa drugačijim profilom toksičnosti i širim terapijskim indeksom (epirubicin, idarubicin). Takođe se radilo i na ispitivanju celularnih mehanizama oštećenja miokarda i primene kardioprotektivnih lekova(119).

Konsenzusi o lečenju operabilnog karcinoma dojke uglavnom ostavljaju CMF hemioterapiju kao opciju za receptor- negativne tumore sa vrlo povoljnom prognozom, naročito u odmaklijem životnom dobu, i kod kontraindikacija za antracikline.

Noviji lekovi u lečenju karcinoma dojke, kako u adjuvantnom tako i u sistemskom pristupu, su svakako i taksani (paklitaksel i docetaxel). Prve kliničke studije su pokazale da kombinacija taksana sa doksorubicinom je daleko efikasnija od monoterapije, što rezultira značajnim produženjem ukupnog preživljavanja(113,120).

Razvoj moderne onkologije neposredno je povezan sa napretkom u oblasti molekularne biologije, zahvaljujući kojem je otkriven niz tumorskih antigena koji su sada meta savremene takozvane ciljne onkoterapije (target therapy).

Trastuzumab je monoklonsko antitelo koje se specifično vezuje za HER-2 receptor na površini ćelije. Deluje antiproliferativno, aktivira imunski sistem procesom koji se naziva ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela. HER-2 pozitivni tumori dojke su osetljivi na hemioterapiju koja sadrži antraciklinske lekove, dok su rezistentni na primenu alkilirajućih lekova, kao što su CMF(121).

O primeni Trastuzumaba u HER-2 pozitivnih pacijenata ima malo podataka i uglavnom na malim serijama pacijenata. Takođe postoje studije koje pokazuju da ER pozitivni tumori u grupi nodus negativnih bolesnica sa rakom dojke su rezistentni na tamoksifen, ako su udruženi sa HER-2 overekspresijom(121).

1.5.4. Adjuvantna hormonska terapija

Većina karcinoma dojke je hormonski zavisna u svom rastu i samim tim responzivna na hormonske manipulacije. Standard hormonske terapije u prvoj liniji je antiestrogen Tamoksifen(122,123). Osnovni uslov za efikasnost tamoksifena u smislu zaustavljanja rasta tumora je prisustvo steroidnih receptora u tkivu tumora (estrogenih i progesteronskih). Receptori za estrogen (ER) i progesteron (PR) su nuklearni proteini koji kao transkripcioni faktori regulišu ispoljavanje čitavog niza gena, od kojih su mnogi odgovorni za proliferaciju i rast tumora. Ispoljavanje progesteronskih receptora je regulisano estrogenom i zato se smatra da je progesteron marker funkcionalnosti estrogena. Ako jedan tumor sadrži ER, a ne sadrži PR pretpostavlja se da ER iz nekog razloga nefunkcionalan. Postoji ideja da bi takvi tumori trebalo da budu primarno rezistentni na tamoksifen. U kliničkoj praksi je uočeno da ER + i PR - tumori zaista slabije odgovaraju na tamoksifen. Međutim, neki tumori sa ovim fenotipom ipak odgovaraju na terapiju što je ostalo nerazjašnjeno.

Novija istraživanja su pokazala da ipak postoje dva različita estrogena proteina ER alfa i ER beta, pri čemu funkcija drugog nije dovoljno razjašnjena(124). Klinička ispitivanja pokazuju da se korist od terapije tamoksifenom može postići i kod receptor negativnih tumora, ali u znatno manjoj meri, a da najverovatnije potiče od odgovora onih bolesnika kod kojih su receptori negativni, ali prisutni. Zato se

uvek mora praviti razlika između bolesnica koje su potpuno bez receptora od onih sa niskim nivoima receptora.

Endokrina terapija je sastavni deo lečenja hormonski zavisnog karcinoma dojke, a prisustvo receptora za ER i PR u primarnom tumoru, predstavlja standardne prediktivne faktore odgovora na hormonsku terapiju. Oko 80% muškaraca sa rakom dojke ima pozitivne estrogenske i/ili progesteronske receptore, te je endokrina terapija potencijalno indikovana u značajnom broju ovih pacijenata(125).

Tamoksifen, antiestrogen sa parcijalnim agonističkim estrogenim efektima, posle ovarijalne ablacije predstavlja drugu značajnu prekretnicu u endokrinom lečenju karcinoma dojke. Od 1977. godine kada su objavljeni prvi rezultati adjuvantne primene tamoksifena, koji su ukazali da tamoksifen tokom dve godine od mastektomije dovodi do značajnog smanjenja relapsa bolesti i mortaliteta od karcinoma dojke, njegova primena je ušla u svakodnevnu praksu u lečenju endokrino zavisnog karcinoma dojke širom sveta. Od tada je sprovedeno više desetina kliničkih studija sa ciljem da razjasne različiti aspekti primene tamoksifena.

Poslednjih godina novija generacija hormonske terapije, kao što su inhibitori aromataze (Letrozol, Anastrozol i Exemestan), su pokazali superiornost u lečenju raka dojke kod postmenopauzних žena(125). Ova grupa lekova suprimira sintezu estrogena inhibicijom enzima aromataze blokirajući tako aromatizaciju androgena u estrogene u perifernim tkivima.

Kod muškaraca za sada ima samo malo rezultata o njihovoj efikasnosti i to uglavnom na maloj seriji pacijenata(125). Ostaje otvoreno pitanje orhietomije u ovih pacijenta(126).

Za sada i dalje zlatni standard u lečenju raka dojke ostaje Tamoksifen.

1.5.5. Lečenje metastatskog raka dojke

Generalni pristup tretmanu metastatskog raka dojke je sličan i u muškaraca i u žena. Imajući u vidu da većina muškaraca sa rakom dojke ima estrogen receptor pozitivan tumor hormonska terapija je često prvi izbor. Tamoksifen je lek prvog izbora, a u drugoj liniji može se primeniti i LHRH analozi (ili orhijektomija) u

kombinaciji sa inhibitorima aromataze(127-130). Dolazi u obzir i primena androgena, steroida, aminoglutetemida, estrogena.

Za pacijente sa hormonorefraktnom bolešću ili rapidnom progresijom visceralnih metastaza hemioterapija obezbedjuje značajnu palijaciju.

Hemioterapijski protokoli koji se mogu primenjivati kod muškaraca su slični onima kod žena, a bazirani su na antraciklinima, alkilirajućim agensin, taksanima i vink alkaloidima(120). Korist od primene Trastuzumaba u sistemskom lečenju nije potvrđena u muškaraca te ne postoji zvanična preporuka za njihovu primenu u metastatskoj fazi bolesti.

2. RADNE HIPOTEZE

U našoj zemlji tokom poslednjih godina raste stopa incidencije i mortaliteta za rak dojke kod muškaraca.

Patohistološke i kliničke karakteristike tumora utiču na preživljavanje muškaraca obolelih od karcinoma dojke.

Muškarci sa višim stadijumom bolesti, većim primarnim tumorom, većim brojem pozitivnih aksilarnih limfnih nodusa imaju kraće preživljavanje.

3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su bili:

1. Ispitivanje kretanja obolevanja i umiranja od raka dojke u centralnoj Srbiji u periodu 1999-2009. godine.
2. Analiza osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika muškaraca sa karcinomom dojke.
3. Određivanje opšte stope trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja muškaraca sa karcinomom dojke.
4. Analiza uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dužinu preživljavanja muškaraca sa karcinomom dojke.
5. Identifikacija nezavisnih prediktora preživljavanja kod mlađjih (≤ 65 godina) i starijih (> 65 godina) muškaraca sa karcinomom dojke.

4. MATERIJAL I METODE

4. 1. Tip studije

Prvi deo istraživanja predstavlja deskriptivnu studiju u okviru koje se analizira obolevanje i umiranje od raka dojke, a drugi seriju slučajeva koja je prikupljena jednim delom retrospektivno, a drugim delom prospektivno.

4.2. Mesto i period istraživanja

U prvom delu istraživanja podaci o obolelima i umrlima od raka dojke i ostalim malignim tumorima dobijeni su iz nepublikovanog materijala Saveznog zavoda za statistiku za period 1999-2009. godine. Podaci o populaciji dobijeni su na osnovu podataka popisa za 2002. godinu i procene broja stanovništva Republičkog zavoda za statistiku za ostale godine.

U drugom delu istraživanja podaci o obolelima od karcinoma dojke su dobijeni iz istorija bolesti i to iz dve zdravstvene ustanove, Instituta za onkologiju i radiologiju Republike Srbije (IORS) i KBC „Bežanijska kosa“, za periodu od 01.01.1996. godine do 31.12.2006. godine.

4.3. Selekcija ispitanika

U okviru deskriptivne studije podaci su dobijeni za celokupnu populaciju Centralne Srbije za period 1999-2009. godine.

U okviru serije slučajeva prikupljeni su podaci od 84 muškarca obolela od karcinoma dojke kod kojih je dijagnoza histopatološki potvrđena i po prvi put dijagnostikovana u IORS-u i KBC „Bežanijska kosa“ u periodu 1996-2006. godine. Pacijenti koji su imali tumore obostrano u dojkama, dva ili više tumora u dojkama, kao i primarni tumor u drugim organima su isključeni iz istraživanja.

Podaci o novoobolelima od karcinoma dojke dobijeni su iz istorija bolesti pacijenata i patohistoloških izveštaja u IORS i KBC Bežanijska kosa. Ispitanici su bili praćeni od postavljanja dijagnoze bolesti do smrti ili cenzorisanja (odnosno do

završetka studije a da do smrtnog ishoda nije došlo, ili do trenutka kada je osoba izgubljena za dalje praćenje). Svaka obolela osoba od karcinoma dojke, član porodice ili ordinirajući doktor su bili telefonski kontaktirani u cilju utvrđivanja statusa obolelih (živ/mrtav) ukoliko takav podatak nije bilo moguće dobiti iz istorije bolesti.

4.4. Instrument istraživanja

U okviru serije slučajeva podaci od obolelih od karcinoma dojke su dobijeni upitnikom koji je popunjavao jedan lekar. Upitnikom su prikupljeni podaci o demografskim karakteristikama ispitanika (uzrast u momentu dijagnoze, profesija, stepen obrazovanja i mesto stanovanja), porodičnoj anamnezi za rak dojke, kao i podaci o kliničkim karakteristikama bolesti kao što su stadijum bolesti (klasifikovan kao stadijum I, II, III i IV), gradus tumora (1, 2 i 3), veličina tumora ($\leq 2\text{cm}$, 2-5cm, $> 5\text{cm}$ i mastitis), prisustvo steroidnih receptora (estrogen-ER i progesteron-PR opisani kao pozitivni, negativni i nepoznati), HER-2 status koji je određivan imunohistohemijskom metodom (opisan kao pozitivan, negativan i nepoznat), lokalne i regionalne metastaze, patohistološki tip tumora (duktalni invazivni, lobularni invazivni karcinom ili ostali tipovi- mešoviti, Morbus Paget), dužina remisije, tip intervencije i tip terapije. Prisustvo ili odsustvo udaljenih metastaza je bilo utvrđeno kliničkim pregledom i dodatnim dijagnostičkim procedurama: RTG pluća, scintigrafija skeleta, CT ili NMR pregledi. Stadijum bolesti, nodalna zahvaćenost i prisustvo odnosno odsustvo metastaza je određeno na osnovu TNM klasifikacije(82) . Prikupljeni su i podaci o terapiji kojoj su bili podvrgnuti pacijenti i to vrsta hirurške intervencije (parcijalna, radikalna operacija ili tumorektomija), kao i vrsta adjuvantne terapije (hemioterapija, radioterapija i/ili hormonska terapija) (101). Od hemioterapije oboleli od karcinoma dojke su dobijali CMF protokol (Ciklofosamid, Metotreksat, 5-Fluorouracil) i FAC (5-Fluorouracil, Doksorubicin, Ciklofosamid). U metastatskoj fazi bolesti pacijenti su primali kombinovanu terapiju (hormonska i/ili hemioterapija odnosno palijativna radioterapija).

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

4.5. Statistička analiza

U deskriptivnoj studiji izračunate su opšte, specifične i standardizovane stope incidencije i mortaliteta. Standardizovane stope su računane metodom direktne standardizacije, a kao standardna populacija je korišćena populacija sveta po Svetskoj zdravstvenoj organizaciji(102). Za procenu trenda obolevanja i umiranja korišćen je linearni trend. U analizi trenda incidencije i mortaliteta korišćen je Fisher-ov test u cilju procene značajnosti koeficijenta linearne regresije.

U okviru dela koji se odnosio na seriju slučajeva analizirano je preživljavanje obolelih od karcinoma dojke korišćenjem long-rank testa i Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja. U cilju identifikacije prediktora preživljavanja korišćene su univarijantni i multivarijantni Cox-ov regresioni model.

5. REZULTATI

5.1. OBOLJEVANJE I UMIRANJE OD RAKA DOJKE U CENTRALNOJ SRBIJI U PERIODU 1999-2009. GODINE

U prvom delu istraživanja analizirano je kretanje obolevanja i umiranja od raka dojke kod muškaraca i žena u Centralnoj Srbiji za period 1999-2009. godine.

Tabela 1. Procentualno učešće obolelih i umrlih od raka dojke među obolelima i umrlima od svih malignih tumora u muškoj i ženskoj populaciji, Centralna Srbija, 1999-2009. godine

Godine	% učešće obolelih od raka dojke među obolelima od svih malignih tumora		% učešće umrlih od raka dojke među umrlima od svih malignih tumora	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
1999.	0,5	24,7	0,2	18,5
2000.	0,4	25,0	0,2	18,3
2001.	0,7	25,2	0,3	17,9
2002.	0,4	25,4	0,3	18,6
2003.	0,5	24,5	0,3	18,6
2004.	0,5	22,5	0,3	18,1
2005.	0,5	22,4	0,3	18,2
2006.	0,4	23,7	0,4	17,6
2007.	0,7	23,3	0,3	18,4
2008.	0,4	24,0	0,3	18,4
2009.	0,4	26,1	0,3	17,5
1999-2009.	0,5	24,2	0,3	18,9

Procentualno učešće obolelih od raka dojke u strukturi obolevanja od svih malignih tumora iznosilo je 24,2% za žene i 0,5% za muškarce (tabela 1), dok je taj udeo kada se posmatra umiranje 18,9% i 0,3%.

Tabela 2. Broj novoobolelih i umrlih, sirove i standardizovane stope incidencije i mortaliteta* (na 100.000 stanovnika) za rak dojke po polu, Centralna Srbija, 1999-2009. godine

Godine	Muškarci				Žene			
	Broj novoobolelih	Inc*	Broj umrlih	Mt**	Broj novoobolelih	Inc*	Broj umrlih	Mt**
1999.	47	1,1	15	0,3	2387	71,5	989	23
2000.	44	1	16	0,3	2715	61,1	999	20,2
2001.	83	2,1	16	0,3	2837	60,2	1031	20,3
2002.	56	1,2	25	0,5	2912	59,4	981	18,7
2003.	59	1,4	20	0,4	2846	56,1	1085	20,9
2004.	68	1,6	27	0,5	2690	57,9	1081	20,5
2005.	60	1,3	27	0,6	2617	60,4	1115	20,9
2006.	56	1,2	30	0,6	2784	64,1	1079	19,1
2007.	98	1,9	26	0,5	2835	62	1120	20
2008.	51	1	24	0,5	2869	60,2	1121	20,3
2009.	54	1,1	24	0,4	3307	58,3	1145	20,3
1999-2009.	61	1,35	23	0,45	2800	61,02	1068	20,38

Inc*- incidencija na 100.000 stanovnika; Mt***-mortalitet na 100.000 stanovnika

U periodu od 1999. do 2009. godine u Centralnoj Srbiji je od raka dojke prosečno obolevalo 2.800 žena i 61 muškarac, a umiralo prosečno 1.068 žena i 23 muškaraca (tabela 2). Žene su oko 46 puta češće i obolevale i umirale od raka dojke u odnosu na muškarce. Prosečna standardizovana stopa incidencije za navedeni period

iznosila je 61,0/100.000 kod žena i 1,4/100.000 kod muškaraca, dok su prosečne stope mortaliteta iznosile 20,4/100.000 i 0,4/100.000.

Tabela 3. Trend mortaliteta od raka dojke po uzrasnim grupama i po polu u Centralnoj Srbiji za period 1999-2009. godine

Uzrasne grupe	Prosečne uzrasno specifične stope mortaliteta (na 100.000)	Jednačina linearnog trenda	p vrednost
Muškarci			
<40	0,013	$y=0,028-0,003x$	$p=0,373$
40-49	0,366	$y=0,594-0,038x$	$p=0,231$
50-59	1,019	$y=0,754+0,044x$	$p=0,462$
60-69	2,274	$y=1,101+0,196x$	$p=0,044$
70+	4,193	$y=3,211+0,164x$	$p=0,070$
Žene			
<40	1,772	$y=2,132-0,060x$	$p=0,197$
40-49	29,284	$y=36,050-1,128x$	$p=0,004$
50-59	63,483	$y=66,990-0,585x$	$p=0,141$
60-69	82,585	$y=72,515+1,678x$	$p=0,001$
70+	111,904	$y=91,436+3,411x$	$p=0,001$

Umiranje od raka dojke je retko pre 40 godine kod oba pola, a zatim prosečne uzrasno specifične stope mortaliteta rastu su sa godinama starosti i najviše su kod osoba starih 70 i više godina (tabela 3). Razlika u uzrasno specifičnim stopama mortaliteta između žena i muškaraca je mnogo veća u mladim uzrasnim grupama

(ispod 40 god) 148 puta, a zatim se razlika smanjuje da bi u uzrastu preko 70 godina stope kod žena bile veće 26 puta.

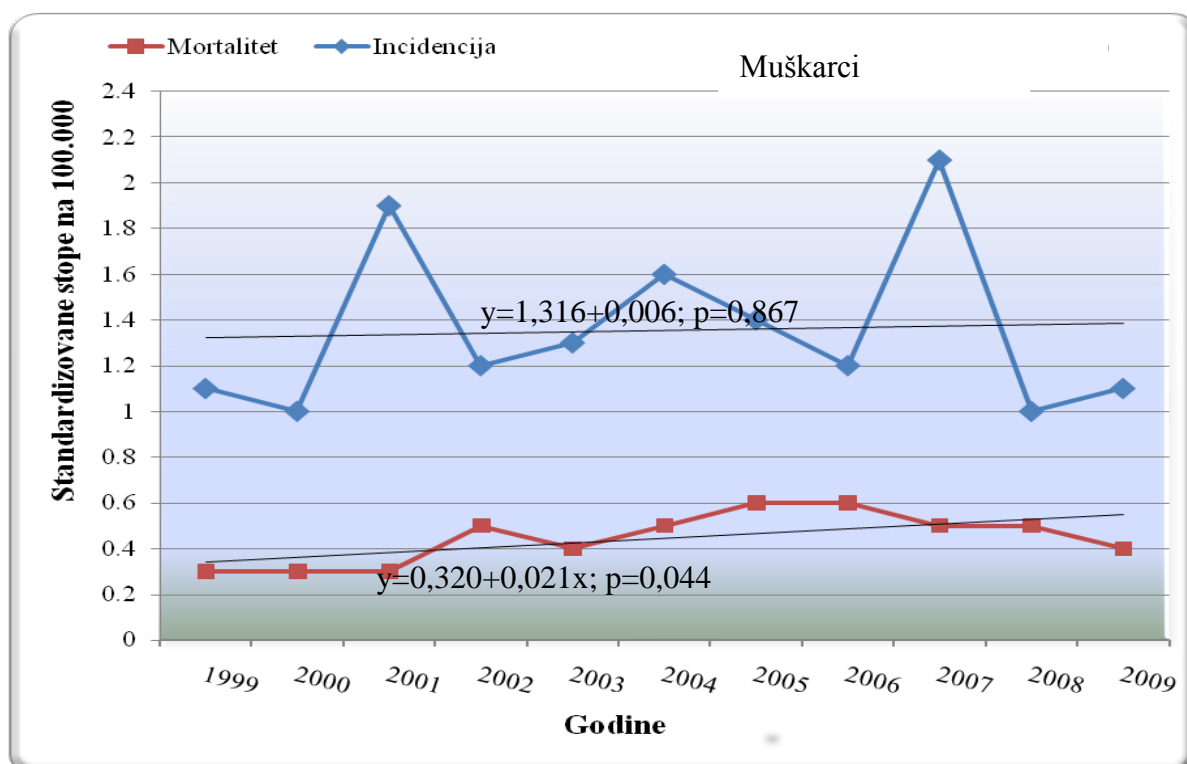
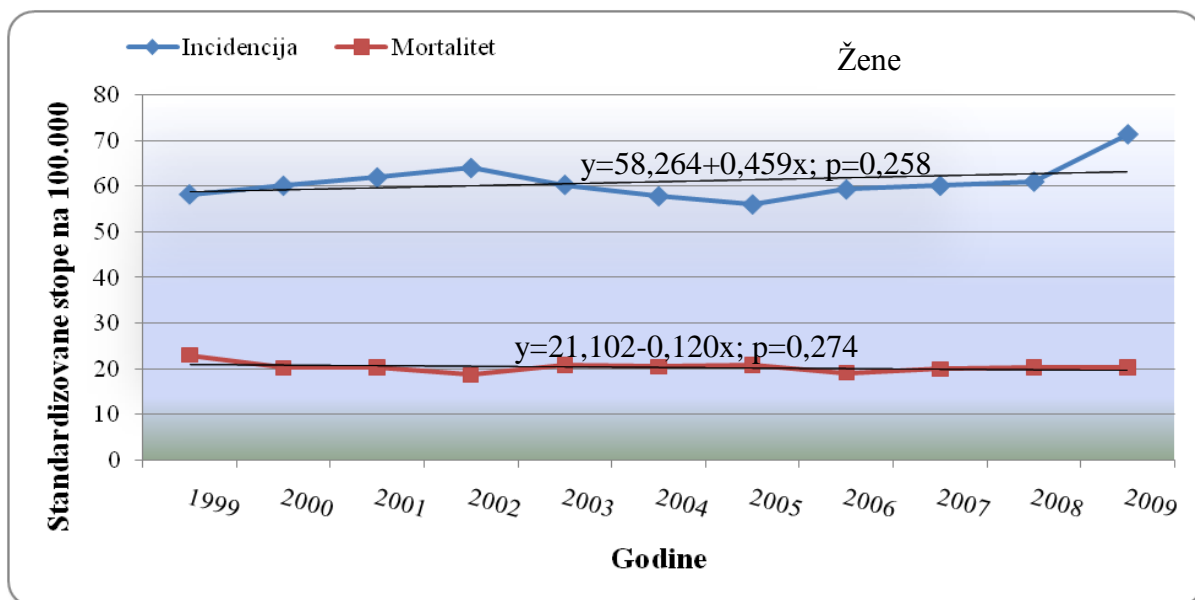
U posmatranom jedanaestogodišnjem periodu došlo je do porasta trenda umiranja od raka dojke kod žena u uzrastu 60-69 godina ($y=72,515+1,678x$; $p=0,001$) i starijih od 70 godina ($y=91,436+3,411x$; $p=0,001$) i opadanja umiranja u uzrastu 40-49 godina ($y=36,050-1,128x$; $p=0,004$). U muškoj populaciji u navedenom periodu došlo je do porasta umiranja od raka dojke u uzrastu od 60-69 godina ($y=1,101+0,196x$; $p=0,044$).

Tabela 4. Trend incidencije od raka dojke po uzrasnim grupama i po polu u Centralnoj Srbiji za period 1999-2009. godine

Uzrasne grupe	Prosečne uzrasno specifične stope incidencije (na 100.000)	Jednačina linearnog trenda	p vrednost
Muškarci			
<40	0,08	$y=0,081-0.001x$	$p=1,000$
40-49	1,75	$y=2,384-0.104x$	$p=0,131$
50-59	3,67	$y=4,152-0,080x$	$p=0,457$
60-69	6,55	$y=4,925+0.271x$	$p=0,414$
70+	8,20	$y=6,363+0.306x$	$p=0,164$
Žene			
<40	10,39	$y=2,132-0.060x$	$p=0,197$
40-49	130,71	$y=10,565+0,061x$	$p=0,653$
50-59	195,46	$y=133,868-0.527x$	$p=0,612$
60-69	216,62	$y=176,219+6,733x$	$p=0,004$
70+	181,74	$y=166,351+2,565$	$p=0,069$

Kada posmatramo obolevanje od raka dojke značajniji porast obolevanja zapaža se u uzrastu 60-69 godina ($y=176,219+6,733x$, $p=0,004$) i to samo u ženskoj populaciji (tabela 4). U toj uzrasnoj grupi stope obolevanja su najviše, dok su kod muškaraca stope najviše u izrastu preko 70 godina.

Grafikon 1. Standardizovane stope incidencije i mortaliteta* (na 100.000 stanovnika) od raka dojke za muškarce i žene Centralne Srbije, 1999- 2009. godine



*standardizovane prema populaciji sveta po WHO

U periodu od 1999-2009. godine u Centralnoj Srbiji došlo je porasta obolevanja od raka dojke i kod žena i kod muškaraca, ali razlika nije bila statistički značajna (grafikon 1). Kada se posmatra umiranje od raka dojke u Centralnoj Srbiji može se zapaziti blago opadanje mortaliteta u ženskoj populaciji i značajan porast umiranja u muškoj populaciji ($y=0,320+0,021x$, $p=0,044$).

5.2. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE MUŠKARACA SA KARCINOMOM DOJKE

U drugome delu teze analizirano je da li postoji razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama mlađjih (≤ 65) i starijih (> 65) muškaraca obolelih od karcinoma dojke. U grupi mlađjih ispitanika bilo je 45 osoba sa karcinomom dojke sa prosečnom starošću od 56,5 ($\pm 7,2$) godina, a u grupi starijih ispitanika 39 osoba sa prosečnom starošću od 68,30 ($\pm 5,0$) godina.

Tabela 5. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema mestu stanovanja

M E S T O S T A N O V A N J A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
BEOGRAD	31	68,9	26	66,7	57	67,9
OSTALO*	14	31,1	13	33,3	27	32,1
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 0,047; p vrednost za χ^2 test = 0,828;

*Centralna Srbija, Kosovo i Metohija i Vojvodina

Na tabeli 5 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na mesto stovanja. Izmedju ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na mesto stanovanja.

Tabela 6. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema zanimanju

ZANIMANJE	STAROST				UKUPNO	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
RADNIK	40	88,9	35	89,7	75	89,3
OSTALO*	5	11,1	4	10,3	9	10,7
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 0,371; p vrednost za χ^2 test = 0,831;

*radiolog, ekonomista, pravnik, nastavnik

Na tabeli 6 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema zanimanju. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na zanimanje.

Tabela 7. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema nivou obrazovanja

NIVO OBRAZOVANJA	STAROST				UKUPNO	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
NISKO I SREDNJE	41	91,2	34	87,1	75	89,2
VIŠE I VISOKO	4	8,2	5	12,9	9	10,8
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 1,946; p vrednost za χ^2 test = 0,561;

Na tabeli 7 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema nivou obrazovanja. Nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na nivo obrazovanja.

Tabela 8. Distribucija mlađih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za maligne bolesti

P O Z I T I V N A P O R O D I Č N A A N A M N E Z A Z A M A L I G N E B O L E S T I	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina		BROJ	%
	BROJ	%	BROJ	%		
DA*	13	28,9	12	30,8	25	29,8
NE	32	71,1	27	69,2	59	70,2
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 1,000; p vrednost za χ^2 test = 0,958;

*rak dojke, pluća, želuca,debelog creva

Na tabeli 8 prikazana je distribucija mlađih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema porodičnoj anamnezi. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca u odnosu na porodičnu anamnezu.

Tabela 9. Distribucija mlađih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema inicijalnom stadijumu bolesti

I N I C I J A L N I S T A D I J U M B O L E S T I	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina		BROJ	%
	BROJ	%	BROJ	%		
I	4	8,9	1	2,6	5	6,0
II	14	31,1	18	46,2	32	38,1
III	22	48,9	17	43,6	39	46,4
IV	5	11,1	3	7,7	8	9,5
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 6,602; p vrednost za χ^2 test = 0,252;

Na tabeli 9 prikazana je distribucija mlađih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na inicijalni stadijum bolesti. Izmedju ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na inicijalni stadijum bolesti.

Tabela 10. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema patohistološkom tipu tumora

T I P T U M O R A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
INVAZIVNI DUKTALNI KARCINOM	35	77,8	31	79,6	66	78,6
INVAZIVNI LOBULARNI	8	17,8	4	10,3	12	14,3
OSTALI*	2	4,4	4	10,3	6	7,1
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 1,823; p vrednost za χ^2 test = 0,402;

*Mešoviti tumor, Morbus Paget.

Na tabeli 10 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na patohistološki tip tumora. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na patohistološki tip tumora.

Tabela 11. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema patohistološkom gradusu tumora

G R A D U S T U M O R A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
GRADUS 1	3	6,7	3	7,7	6	7,1
GRADUS 2	31	68,9	32	82,1	63	75,0
GRADUS 3	11	24,4	4	10,3	15	17,9
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 2,869; p vrednost za χ^2 test = 0,238;

Na tabeli 11 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema patohistološkom gradusu tumora. Nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na patohistološki gradus tumora.

Tabela 12. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema veličini tumora

VELIČINA TUMORA	STAROST				UKUPNO	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
(T1) ≤2 cm	8	23,5	9	30,0	17	26,6
(T2) 2-5 cm	15	44,1	9	30,0	24	37,5
(T3) >5cm	5	14,7	7	23,3	12	18,7
(T4)**	6	17,7	5	16,7	11	17,2
UKUPNO	34*	100,0	30*	100,0	64*	100,0

χ^2 test = 1,740; p vrednost za χ^2 test = 0,628;

*Za 11 muškaraca mlađjih od 65 godina i za 9 starijih od 65 godina nije bila poznata veličina tumora.

** tumor bilo koje veličine sa zahvatanjem kože ili torakalnog zida

Na tabeli 12 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema veličini tumora. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od raka dojke u odnosu na veličinu tumora.

Tabela 13. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema broju pozitivnih nodusa

B R O J P O Z I T I V N I H N O D U S A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
0	10	35,7	10	38,5	20	37,0
1-3	8	28,6	8	30,8	16	29,7
4-7	7	25,0	3	11,5	10	18,5
>8	3	10,7	5	19,2	8	14,8
UKUPNO	28*	100,0	26*	100,0	54*	100,0

χ^2 test = 2,029; p vrednost za χ^2 test = 0,566;

* Za 17 muškaraca mlađjih od 65 godina i za 13 starijih od 65 godina nije bio poznat broj pozitivnih nodusa.

Na tabeli 13 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na broj pozitivnih limfnih žlezdi. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na broj pozitivnih limfnih žlezdi.

Tabela 14. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu metastaza

P R I S U S T V O M E T A S T A Z A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
DA	23	51,1	16	41,0	39	46,4
NE	22	48,9	23	59,0	45	53,6
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 0,854; p vrednost za χ^2 test = 0,355;

Na tabeli 14 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu metastaza. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma

dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od raka dojke u odnosu na prisustvo metastaza.

Tabela 15. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema lokalizaciji metastaza

L O K A L I Z A C I J A M E T A S T A Z A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
MEKA TKIVA	4	17,4	4	25,0	8	21,2
KOSTI	6	26,1	6	37,5	12	31,8
VISCERALNE	6	26,1	5	31,3	11	28,7
VIŠESTRUKA	7	30,4	1	6,3	8	18,3
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 4,206; p vrednost za χ^2 test = 0,328;

Na tabeli 15 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema lokalizaciji metastaza. Nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na lokalizaciju metastaza.

Tabela 16. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu estrogenih receptora u tumoru

P R I S U S T V O E S T R O G E N I H R E C E P T O R A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
POZITIVNI	25	59,5	31	79,5	56	69,1
NEGATIVNI	17	40,5	8	20,5	25	30,9
UKUPNO	42*	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 3,777; p vrednost za χ^2 test = 0,052;

* Za 3 muškarca mlađjih od 65 godina nije bio poznat status po pitanju prisustva estrogenih receptora.

Na tabeli 16 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu estrogenih receptora u primarnom tumoru. U grupi starijih muškaraca sa karcinomom dojke je bilo značajno veći broj ispitanika sa pozitivnim estrogenim receptorima u primarnom tumoru nego u grupi mlađjih muškaraca.

Tabela 17. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu progesteronskih receptora u tumoru

P R I S U S T V O P R O G E S T E R O - N S K I H R E C E P T O R A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina		BROJ	%
	BROJ	%	BROJ	%		
POZITIVNI	22	52,4	27	69,2	49	60,5
NEGATIVNI	20	47,6	12	30,8	32	39,5
UKUPNO	42*	100,0	39	100,0	81	100,0

χ^2 test = 2,402; p vrednost za χ^2 test = 0,121;

* Za 3 muškarca mlađjih od 65 godina nije bio poznat status po pitanju prisustva progesteronskih receptora.

Na tabeli 17 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu progesteronskih receptora u tumoru. Mlađji muškarci oboleli od raka dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo progesteronskih receptora u tumoru.

Tabela 18. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu HER-2 receptora u tumoru

P R I S U S T V O H E R 2 R E C E P T O R A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
POZITIVNI	7	15,9	5	12,8	12	14,5
NEGATIVNI	37	84,1	34	87,2	71	85,5
UKUPNO	44*	100,0	39	100,0	83	100,0

χ^2 test = 0,159; p vrednost za χ^2 test = 0,069;

* Za jednog muškarca mlađjeg od 65 godina nije bio poznat status po pitanju prisustva HER-2 receptora.

Na tabeli 18 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo HER-2 receptora. Izmedju ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo HER-2 receptora.

Tabela 19. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema vrsti operacije

V R S T A O P E R A C I J E	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
BIOPSIJA	11	24,4	6	15,4	17	20,2
PARCIJALNA	4	8,9	7	18,0	11	13,1
RADIKALNA	30	66,7	26	66,6	56	66,7
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 3,345; p vrednost za χ^2 test = 0,340;

Na tabeli 19 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema vrsti operacije. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke

nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na vrstu operacije.

Tabela 20. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema vrsti adjuvantne hemioterapije

V R S T A A D J U V A N T N E H E M I O T E R A - P I J E	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
DA*	23	51,1	7	18,0	30	35,7
NE	22	48,9	32	82,1	54	64,3
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 1,277; p vrednost za χ^2 test = 0,002;

*CMF(C-Ciklofosamid, M-Metotrexat, F-5-Fluorouracil)

Na tabeli 20 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema vrsti adjuvantne hemioterapije. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke su značajno češće dobijali CMF terapiju u odnosu na starije muškarce sa karcinomom dojke.

Tabela 21. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema primeni adjuvantne hormonske terapije

A D J U V A N T N A H O R M O N S K A T E R A P I J A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
BEZ TAMOKSIFENA	22	48,9	12	30,8	34	40,5
SA TAMOKSIFENOM	23	51,1	27	69,2	50	59,5
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 2,847; p vrednost za χ^2 test = 0,092;

Na tabeli 21 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema primeni adjuvantne hormonske terapije. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hormonske terapije.

Tabela 22. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema primeni adjuvantne radioterapije

A D J U V A N T N A R A D I O T E R A P I J A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BR	%	BROJ	%	BROJ	%
DA	11	24,4	14	35,9	25	29,8
NE	34	75,6	25	64,1	59	70,2
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 5,347; p vrednost za χ^2 test = 0,530;

Na tabeli 22 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema primeni adjuvantne radioterapije. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne radioterapije.

Tabela 23. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema primeni sistemske hemioterapije

S I S T E M S K A H E M I O T E - R A P I J A (H T)	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
DA	22	56,4	15	46,9	37	52,1
NE	17	43,6	17	53,1	34	47,9
UKUPNO	39*	100,0	32*	100,0	71*	100,0

χ^2 test = 0,640; p vrednost za χ^2 test = 0,424;

*6 nepoznatih u grupi mlađjih od 65 godina i 7 nepoznatih u grupi starijih od 65 godina

Na tabeli 23 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema primeni sistemske hemioterapije. Nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na primenu sistemske hemioterapije.

Tabela 24. Distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu relapsa

P R I S U S T V O R E L A P S A	S T A R O S T				U K U P N O	
	≤ 65 godina		> 65 godina			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
DA	22	46,7	18	47,4	40	47,0
NE	24	53,3	20	52,6	44	53,0
UKUPNO	45	100,0	39	100,0	84	100,0

χ^2 test = 1,722; p vrednost za χ^2 test = 0,949

Na tabeli 24 prikazana je distribucija mlađjih i starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke prema prisustvu relapsa. Mlađji muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali od starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo relapsa.

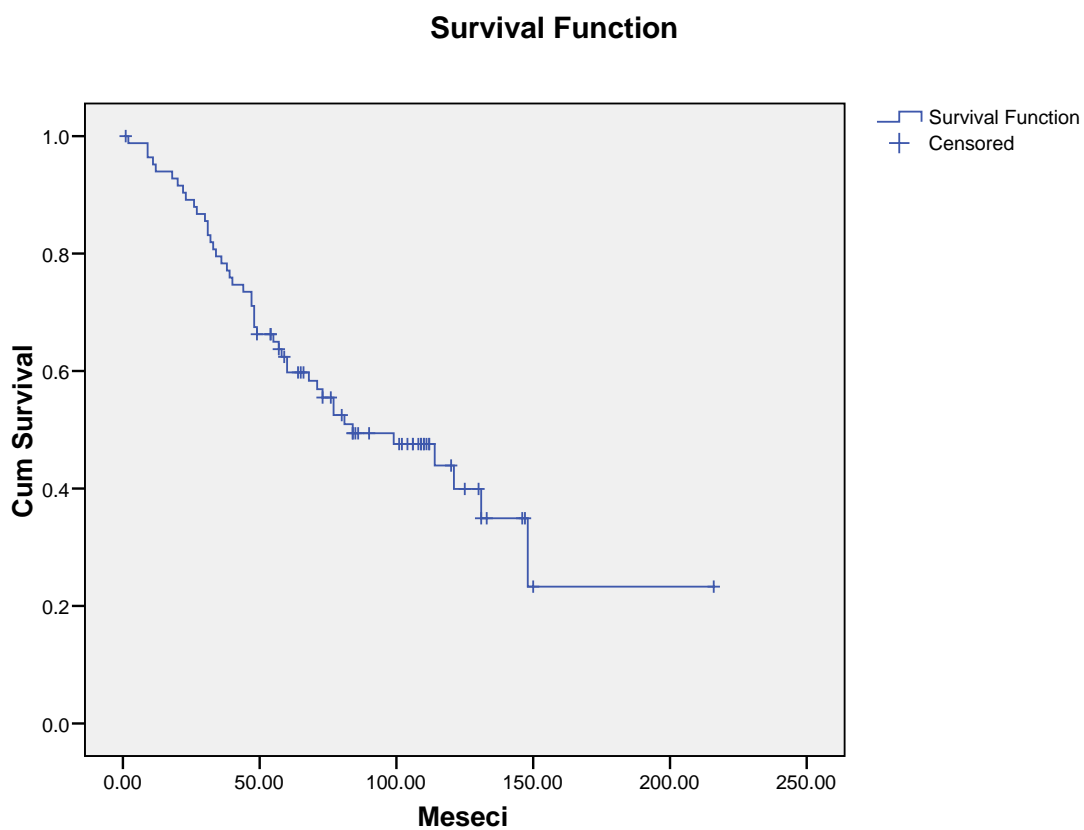
5.3.OPŠTE PREŽIVLJAVANJE ZA MUŠKARACE OBOLELE OD KARCINOMA DOJKE

U trećem delu istraživanja analizirano je opšte preživljavanje svih muškaraca obolelih od karcinoma dojke. Minimalna dužina praćenja ispitanika je iznosila 1 mesec, a maksimalna 216 meseci. Tokom praćenja od 84 osoba 45 osobe su umrle, a 39 je bilo cenzorisanih.

Tabela 25. Opšte preživljavanje za muškarce obolele od karcinoma dojke

PERIOD	% PREŽIVELIH
12 meseci	89,0
24 meseci	80,0
36 meseci	71,0
48 meseci	62,0
60 meseci	55,0

Grafikon 2. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke



Na tabeli 25 je prikazano ukupno preživljavanje za muškarce obolele od karcinoma dojke, a na grafikonu 2 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja. Jednogodišnje preživljavanje obolelih od karcinoma dojke je iznosilo 89,0%, trogodišnje 71%, a petogodišnje 55,0%.

Tabela 26. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima)

Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
106,8	10,9	85,4-128,1	84,0	20,3	44,1-123,8

Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke su prikazani na tabeli 26. Prosečno preživljavanje za muškarce obolele od raka dojke je iznosilo 106,8 meseci, a medijana 84 meseca.

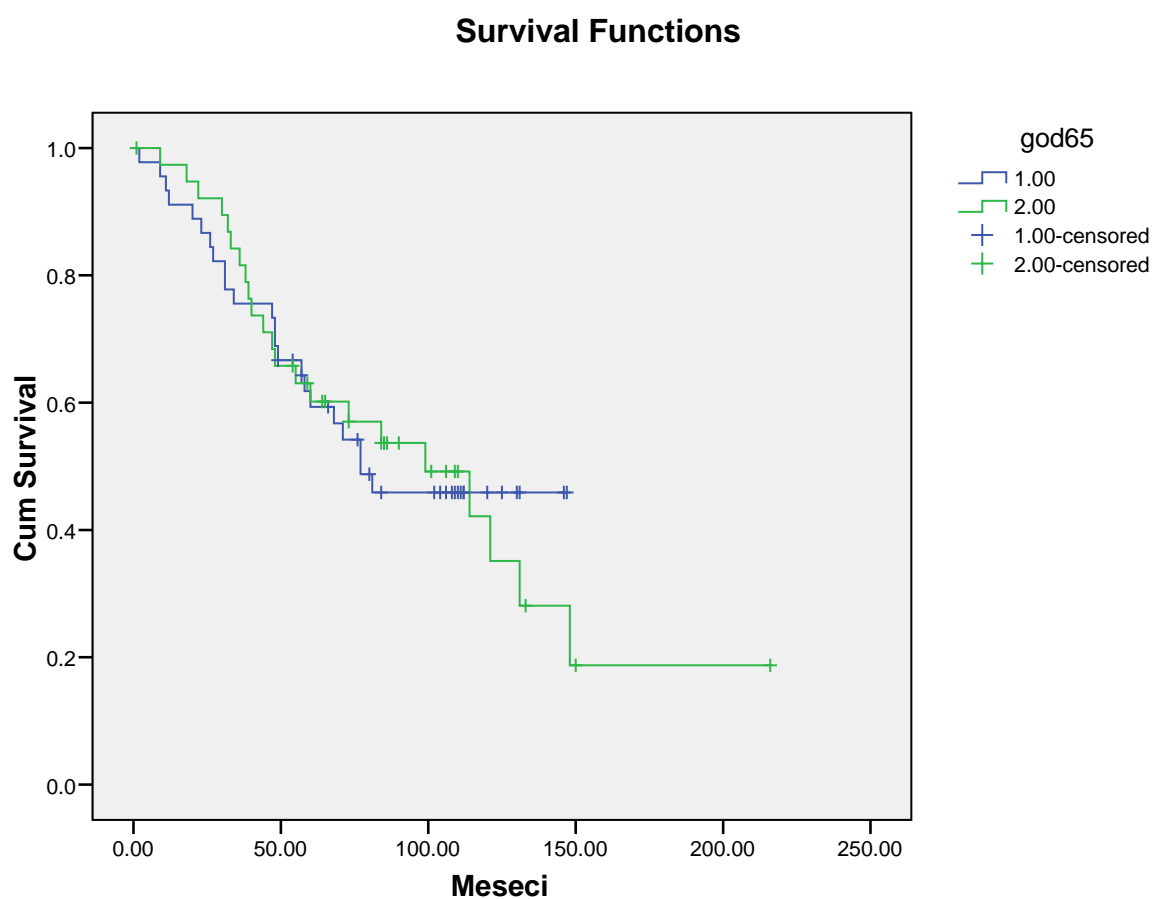
5.3 . UTICAJ PROGNOŠTIČKIH FAKTORA NA DUŽINU PREŽIVLJAVANJA MUŠKARACA SA KARCINOMOM DOJKE

Tabela 27. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na uzrast

Period	% PREŽIVELIH	
	≤ 65 godina	> 65 godina
12 meseci	87,0	92,0
24 meseci	76,0	84,0
36 meseci	73,0	68,0
48 meseci	62,0	63,0
60 meseci	54,0	60,0

Na tabeli 27 su prikazane stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na uzrast. Oboleli su podeljeni u dve uzrasne grupe: mlađji muškarci (≤ 65 godina) i stariji muškarci (> 65 godina). U grupi mlađjih muškaraca trogodišnje preživljavanje je iznosilo 73%, a petogodišnje 54%, a u grupi starijih muškaraca 68% i 60%.

Grafikon 3. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na uzrast



Legenda:

1.0 ≤ 65 godina; > 65 godina

Na grafikonu 3 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na uzrast. Između mlađih i starijih muškaraca nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test= 0,962).

Tabela 28. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na uzrast

Životna dob	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
≤ 65	91,1	8,3	74,8-107,3	77,0	-	-
> 65	104,3	13,1	78,6-130,0	99,0	24,2	51,5-146,4

Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na uzrast su prikazani na tabeli 28. U uzrasnoj grupi mlađih muškaraca medijana preživljavanja je iznosila 77 meseci, a u grupi starijih muškaraca 99 meseci. Prosečno preživljavanje za mlađe muškarce sa karcinom dojke je bilo 91,1 mesec, a za starije 104,3 meseca.

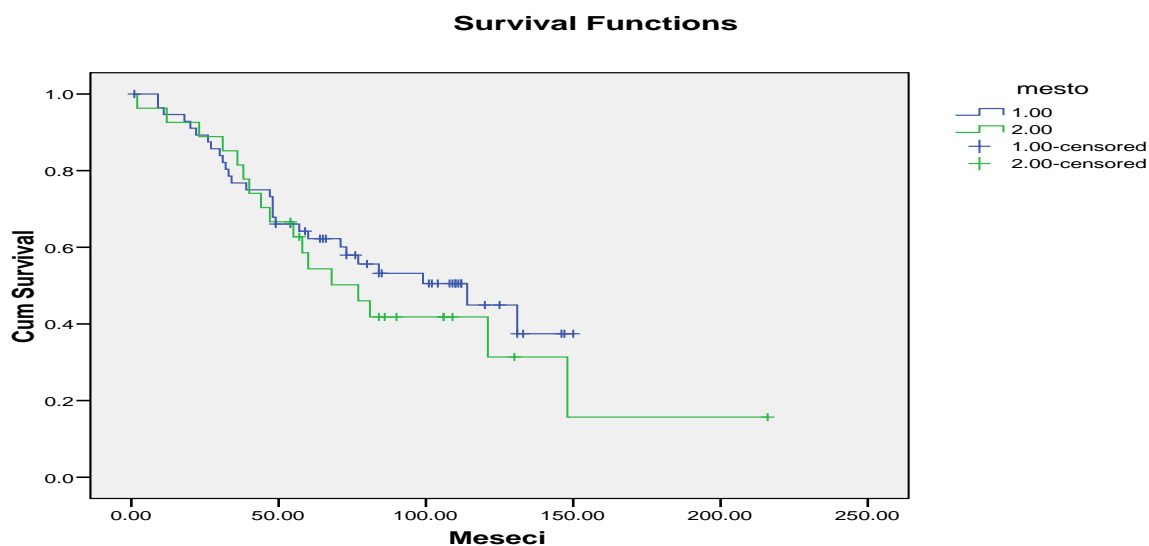
Tabela 29. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na mesto stanovanja

Period	% PREŽIVELIH	
	Osoba sa područja Beograda	Osoba sa ostalih područja *
12 meseci	89,0	89,0
24 meseci	77,0	85,0
36 meseci	73,0	67,0
48 meseci	64,0	59,0
60 meseci	60,0	50,0

*Centralna Srbija, Kosovo i Metohija i Vojvodina

Na tabeli 29 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na mesto stanovanja. Trogodišnje i petogodišnje preživljavanje je bilo neznatno duže za muškarce obolele od karcinoma dojke sa mestom stanovanja u Beogradu nego za ispitanike sa ostalih područja.

Grafikon 4. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na mesto stanovanja



Legenda: 1,00 Beograd; 2,00 Ostalo(Centralna Srbija- CS, Kosovo i Metohija-KiM i Vojvodina)

Na grafikonu 4 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na mesto stanovanja. Izmedju obolelih od karcinoma dojke koji su živelu u Beogradu i onih koji su živelu u ostalim područjima nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test =0,459).

Tabela 30. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na mesto stanovanja

Mesto stanovanja	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Beograd	94,5	7,4	79,9-109,1	114,0	28,5	58,0-169,9
Ostalo*	96,4	15,3	66,2-126,5	77,0	13,6	50,2-103,7

*Centralna Srbija, Kosovo i Metohija i Vojvodina

Prosečno preživljavanje za muškarce obolele od karcinoma dojke sa područja Beograda (94,5 meseci) bilo je slično prosečnom preživljavanju ispitanika sa ostalih područja (96,4 meseca) (tabela 30). Medijana preživljavanja za obolele sa područja Beograda je iznosila 114 meseci, a za obolele sa ostalih područja 77 meseci.

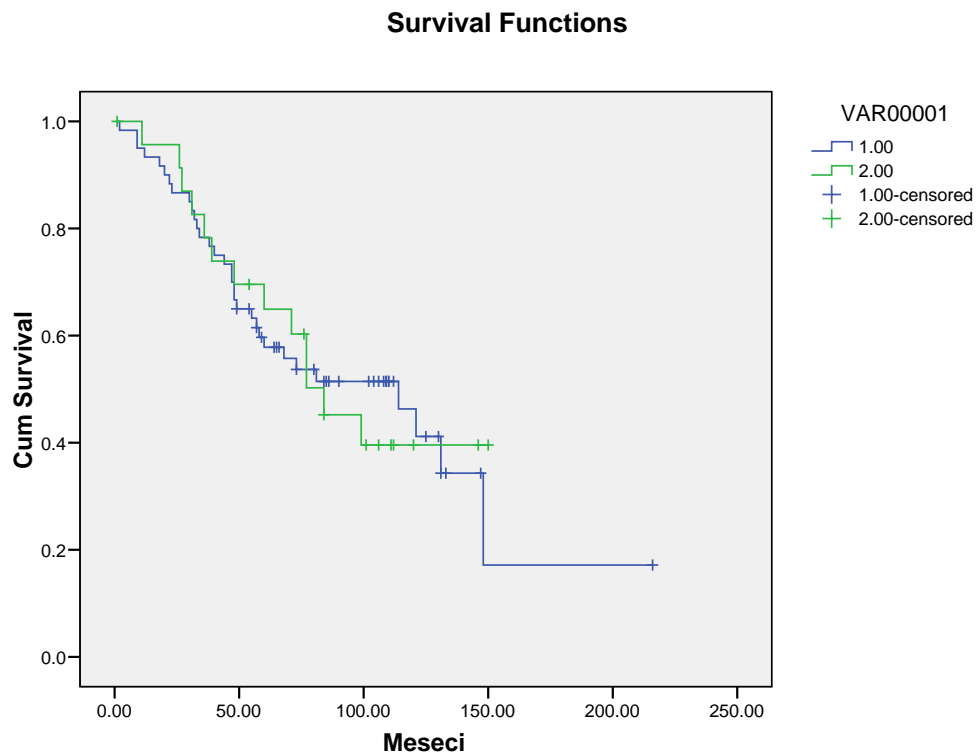
Tabela 31. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na zanimanje

Period	% PREŽIVELIH	
	Radnika	Lica drugih vidova zanimanja*
12 meseci	87,0	96,0
24meseci	78,0	83,0
36 meseci	70,0	74,0
48 meseci	57,0	70,0
60 meseci	54,0	60,0

*radiolog, ekonomista, pravnik, nastavnik

Na tabeli 31 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na zanimanje. Trogodišnje preživljavanje je iznosilo za radnike 70% i za druga zanimanja 74%, a petogodišnje preživljavanje 54% i 60%.

Grafikon 5. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na zanimanje



Legenda:

1,00 radnik

2,00 ostalo

Na grafikonu 5 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na zanimanje. Između radnika i osoba drugih zanimanja nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test = 0,995).

Tabela 32. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na zanimanje

Zanimanje	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Radnik	102,9	12,6	78,3-127,7	114,0	28,2	58,7-169,2
Ostalo*	92,5	10,9	71,1-113,8	84,0	14,6	55,4-112,6

Na tabeli 32 prikazano je prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na zanimanje. Prosečna dužina preživljavanja radnika je bila 102,9 meseci, a osoba ostalih zanimanja 92,5 meseci. Medijana preživljavanja za radnike je iznosila 114 meseci, a za osobe ostalih zanimanja 84 meseca.

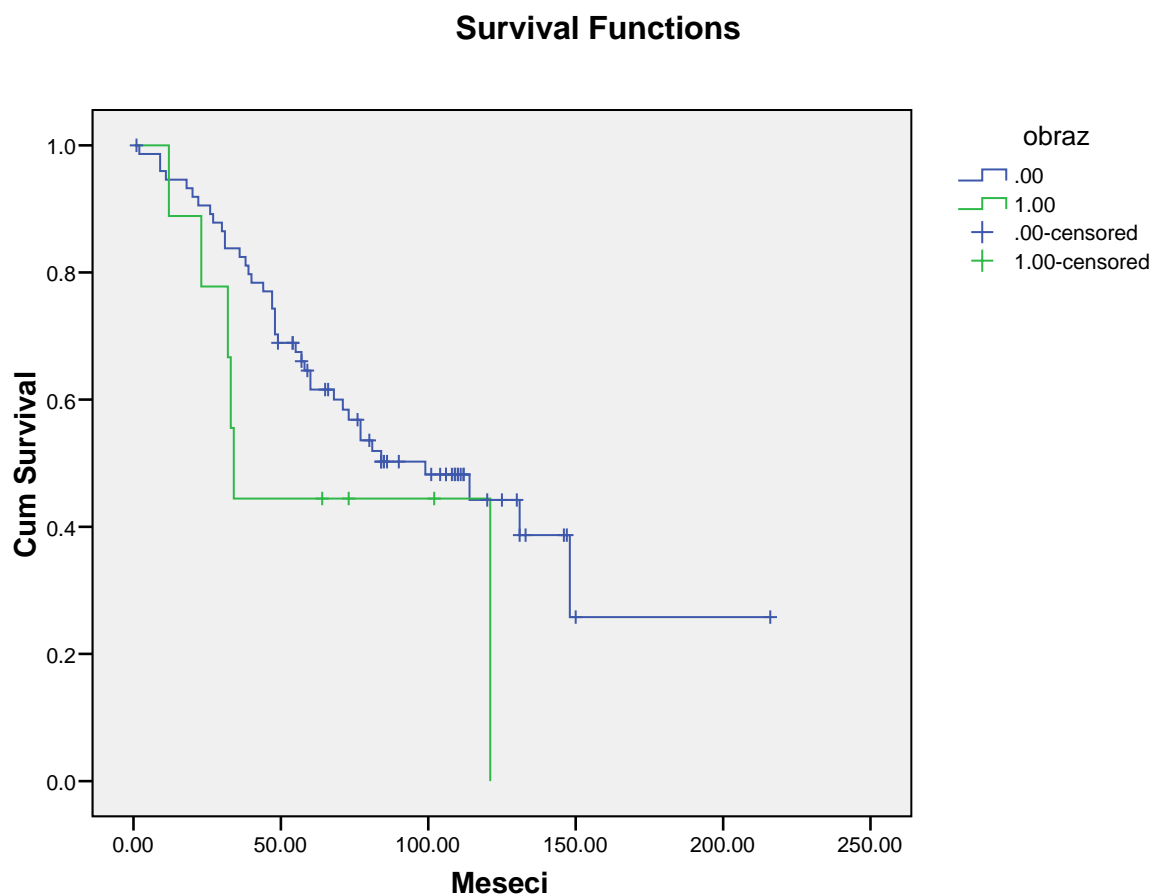
Tabela 33. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na nivo obrazovanja

Period	% PREŽIVELIH	
	Osoba sa niskim i srednjim obrazovanjem	Osoba sa višim i visokim obrazovanjem
12 meseci	91,0	78,0
24 meseci	84,0	44,0
36 meseci	74,0	44,0
48 meseci	64,0	44,0
60 meseci	58,0	44,0

Na tabeli 33 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na nivo obrazovanja. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, one sa niskim i srednjim nivoom obrazovanja, i druge, sa višim i visokim nivoom obrazovanja. Za ispitanike sa niskim i srednjim obrazovanjem jednogodišnje

preživljavanje je iznosilo 91%, a za ispitanike sa višim i visokim obrazovanjem 78%. Trogodišnje preživljavanje je bilo za prvu grupu 74%, a za drugu 44%, a petogodišnje preživljavanje je bilo približno slično za obe posmatrane grupe (58,0% i 44,0%).

Grafikon 6. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na nivo obrazovanja



Legenda:

0- niži i srednji nivo obrazovanja

1- viši i visoki nivo obrazovanja.

Na grafikonu 6 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na nivo obrazovanja. Izmedju osoba sa različitim stepenom obrazovanja nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test = 0,169).

Tabela 34. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu nivo obrazovanja

Nivo obrazovanja	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Niže i srednje	111,2	11,6	88,3-134,0	99,0	19,9	59,8-138,1
Više i visoko	68,6	17,2	34,8-102,4	34,0	1,4	31,0-36,9

Na tabeli 34 prikazano je prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce sa karcinomom dojke u odnosu na nivo obrazovanja. Prosečno preživljavanje osoba sa niskim i srednjim nivoom obrazovanja je iznosilo 112 meseci, a medijana 99 meseci. Kod osoba sa višim i visokim obrazovanjem prosečno preživljavanje je bilo 68 meseci, dok je medijana iznosila 34 meseca.

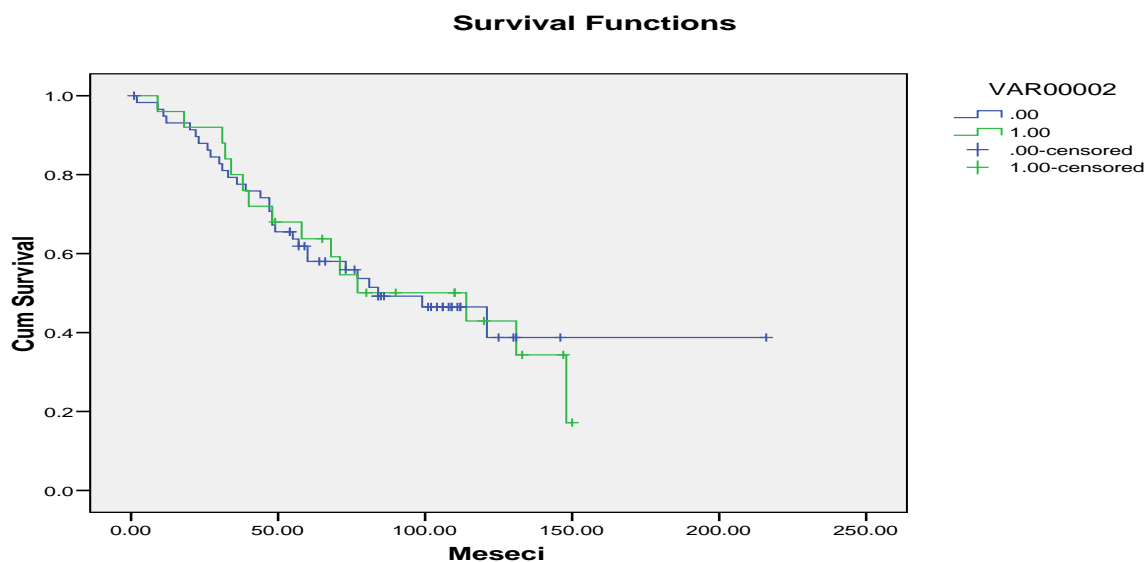
Tabela 35. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za maligne bolesti

Period	% PREŽIVELIH	
	Osoba sa pozitivnom PA* za neke druge maligne bolesti	Osoba sa negativnom PA* za neke druge maligne bolesti
12 meseci	92,0	88,0
24 meseci	80,0	79,0
36 meseci	72,0	71,0
48 meseci	64,0	62,0
60 meseci	55,0	58,0

*Porodična anamneza

Na tabeli 35 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na na pozitivnu porodičnu anamnezu za maligne bolesti. Trogodišnje preživljavanje za osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom za maligne bolesti je bilo 72%, a za osobe sa negativnom anamnezom 71%, dok je petogodišnje preživljavanje iznosilo 55% i 58%.

Grafikon 7. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za maligne bolesti



Legenda: 0,00 negativna (NE); 1,00 pozitivna (DA).

Na grafikonu 7 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za maligne bolesti. Između osoba sa pozitivnom i negativnom porodičnom anamnezom za maligna oboljenja nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test = 0,993).

Tabela 36. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na porodičnu anamnezu za maligne bolesti

Pozitivna PA za neke druge maligne bolesti	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	92,9	10,5	72,3-113,5	114,0	313,3	52,7-175,4
NE	117,4	12,7	92,4-142,4	84,0	19,2	46,3-121,7

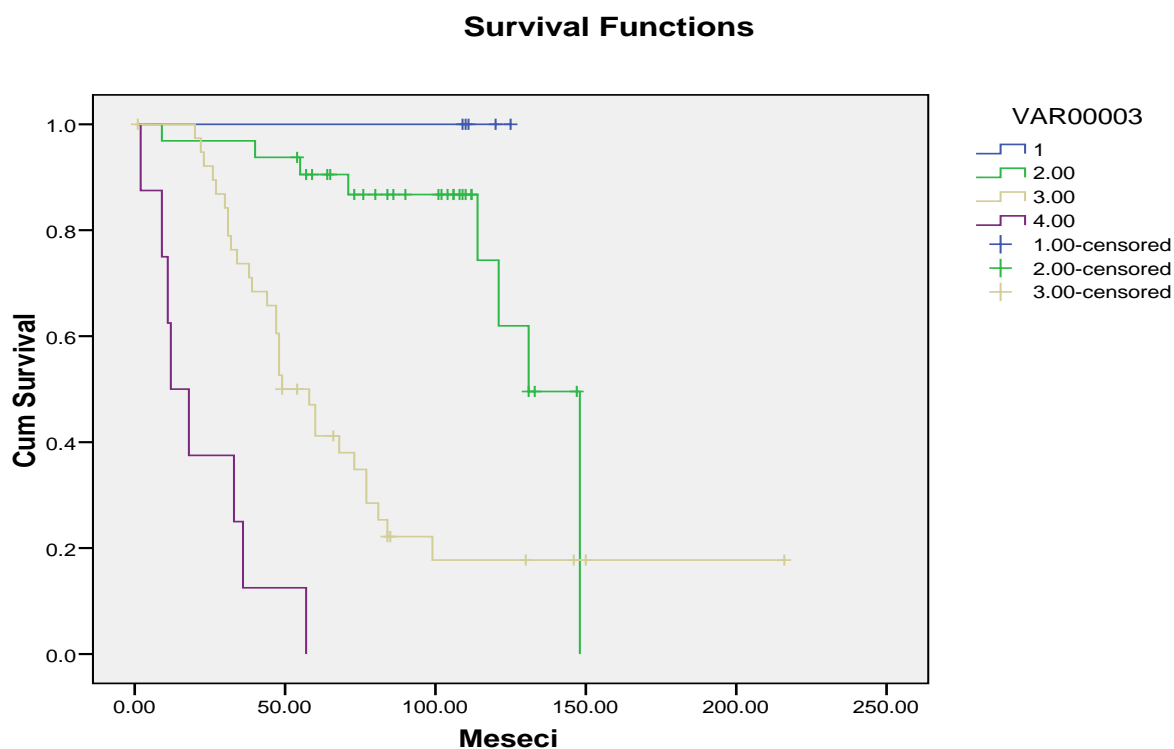
Na tabeli 36 prikazano je prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za maligne bolesti. Prosečno preživljavanje osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za maligne bolesti je bilo 92 meseca, a medijana 114 meseci. Osobe sa negativnom porodičnom anamnezom za maligno oboljenje su imale prosečno preživljavanje od 117 meseci, a medijana je iznosila 84 meseci.

Tabela 37. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na inicijalni stadijum bolesti

Period	% PREŽIVELIH			
	I stadijum	II stadijum	III stadijum	IV stadijum
12 meseci	100,0	97,0	92,0	38,0
24 meseci	100,0	97,0	74,0	25,0
36 meseci	100,0	94,0	61,0	13,0
48 meseci	100,0	90,0	47,0	0,0
60 meseci	100,0	87,0	38,0	0,0

Na tabeli 37 prikazani su rezultati stopa preživljavanja za obolele od karcinoma dojke u odnosu na inicijalni stadijum bolesti. Uočeno je 100% jednogodišnje, trogodišnje, i četvorogodišnje i petogodišnje preživljavanje u osoba sa prvim kliničkim stadijumom. Kod pacijenata sa drugim kliničkim stadijumom bolesti četvorogodišnje preživljavanje je bilo 90%, a petogodišnje 87%. Trogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa trećim kliničkim stadijumom bolesti je bilo 61%, a petogodišnje 38%. Najmanja dužina trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja je bila kod pacijenata sa četvrtim kliničkim stadijumom bolesti (13% i 0%).

Grafikon 8. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinom dojke u odnosu na inicijalni stadijum bolesti



Legenda: 1,00 –I stadijum ; 2,00 –II stadijum; 3,00-III stadijum ; 4,00-IV stadijum.

Na grafikonu 8 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinom dojke u odnosu na inicijalni stadijum bolesti. Osobe sa karcinom dojke imaju značajnu razliku u dužini preživljavanja u odnosu na stadijum bolesti (p za log-rank test < 0,001).

Tabela 38. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na inicijalni stadijum bolesti

Inicijalni stadijum bolesti	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
I	216	0	216	216	-	-
II	124,0	7,8	109,4-140,1	131,0	7,2	116,8-145,2
III	80,5	11,5	57,9-103,1	49,0	5,4	38,3-59,7
IV	22,3	6,4	9,6-34,9	12,0	4,9	2,321,7

Na tabeli 38 prikazano je prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja obolelih od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na inicijalni stadijum bolesti. Prosečna dužina preživljavanja za pacijente prvog stadijuma bolesti je bilo 216 meseci (medijana 216 meseci), drugog stadijuma bolesti 124 meseca (medijana 131 mesec), trećeg stadijuma bolesti 80,5 meseci (medijana 49 meseci) i četvrtog stadijuma 22,3 meseca (medijana 12 meseci).

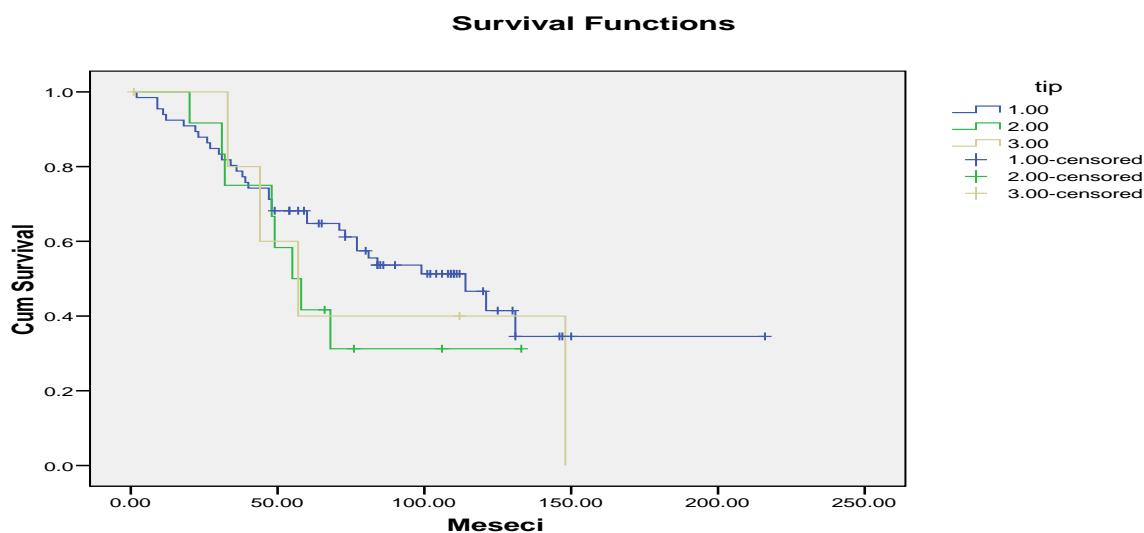
Tabela 39. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na patohistološki tip tumora

Period	% PREŽIVELIH		
	Osoba sa invazivnim duktalnim karcinom(CDI)	Osoba sa invazivnim lobularnim karcinom(CLI)	Osoba sa drugim tipovima tumora*
12 meseci	88,0	92,0	100,0
24 meseci	80,0	75,0	80,0
36 meseci	71,0	75,0	60,0
48 meseci	68,0	42,0	40,0
60 meseci	63,0	32,0	40,0

*Mešoviti tumor, Morbus Paget

Na tabeli 39 prikazani su rezultati preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na patohistološki tip tumora. Pacijenti su podeljeni u tri grupe prema patohistološkom tipu tumora, prva kod kojih je dijagnostikovani invazivni duktalni karcinom, druga sa invazivnim lobularnim karcinomom i treća kod kojih je dijagnostikovani Paget ili medularni karcinom. Petogodišnje preživljavanje ispitanika sa verifikovanim invazivnim duktalnim karcinomom je iznosilo 63%, sa invazivnim lobularnim karcinomom 32%, a sa drugim patohistološkim tipovima tumora 40%.

Grafikon 9. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na patohistološki tip tumora



Legenda: 1,00 Duktalni invazivni karcinom; 2,00 Lobularni invazivni karcinom; 3,00 Ostali

Na grafikonu 9 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na patohistološki tip tumora. Muškarci oboleli od karcinoma dojke nisu se značajno razlikovali u dužini preživljavanja u odnosu na patohistološki tip tumora (p za log-rank test =0,420).

Tabela 40. Prosečno preživljvanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na patohistološki tip tumora

PH tip tumora	Prosečno preživljvanje (meseći)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Duktalno invazivni karcinom	117,2	11,9	93,9-140,6	114,0	21,1	72,6-155,3
Invazivno lobularni karcinom	73,0	12,5	48,5-97,5	55,0	7,7	39,7-70,2
Ostali*	86,0	26,4	34,1-137,8	57,0	14,2	29,0-84,9

*Mešoviti tumor, Morbus Paget

Na tabeli 40 prikazani su rezultati prosečnog preživljvanja i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na patohistološki tip tumora. Prosečno preživljvanje (117,2 meseci) je bilo najduže kod osoba sa verifikovanim duktalnim invazivnim karcinomom, a najkraće kod osoba sa invazivno lobularnim karcinomom (73,0 meseci).

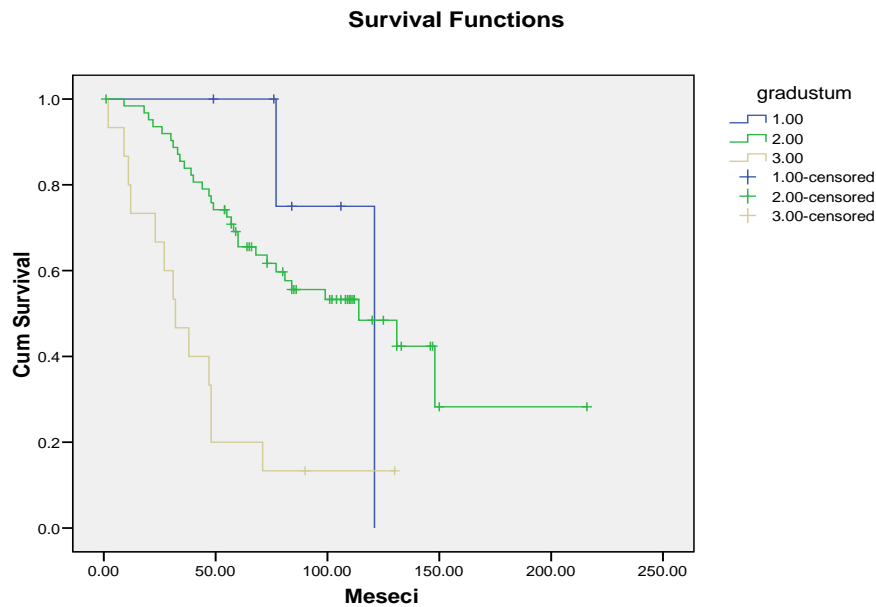
Tabela 41. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na gradus tumora

Period	% PREŽIVELIH		
	G1*	G2**	G3***
12 meseci	100,0	94,0	67,0
24 meseci	100,0	85,0	47,0
36 meseci	100,0	77,0	33,0
48 meseci	100,0	69,0	20,0
60 meseci	100,0	63,0	13,0

*Gradus tumora 1; **Gradus tumora 2; ***Gradus tumora 3.

Na tabeli 41 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na gradus tumora. Patohistološki su tumori gradirani na tri stepena. Pacijenti sa tumorom gradusa 1 imaju 100% jednogodišnje, i trogodišnje preživljavanje, a i petogodišnje preživljavanje je iznosilo 100%. Osobe sa tumorom gradusa 2 zabeležile su trogodišnje preživljavanje od 77% i petogodišnje od 63%, dok je kod osoba sa verifikovanim tumorom gradusa 3 trogodišnje preživljavanje iznosilo 33%, a petogodišnje 13%.

Grafikon 10. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na gradus tumora



Legenda: 1,00 gradus 1; 2,00 gradus 2; 3,00 gradus 3

Na grafikonu 10 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na gradus tumora. Dužina preživljavanja kod muškaraca obolelih od karcinoma dojke je bila značajno različita u odnosu na gradus tumora (p za Log rank test $p < 0,001$).

Tabela 42. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na gradus tumora

Gradus tumora	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
G1	110,0	13,4	83,5-136,4	121,0	0	-
G2	118,8	12,6	93,9-143,6	114,0	27,2	60,5-167,4
G3	43,9	9,8	24,6-63,2	32,0	7,0	18,1-45,8

Na tabeli 42 prikazani su rezultati prosečnog preživljavanja i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na gradus tumora. Prosečno preživljavanje za obolele od karcinoma dojke je iznosilo 110 meseci za gradus 1, 118,8 meseci za gradus 2 i 43,9 meseci za gradus 3. Medijana za gradus 1 je bila 121 meseci, gradus 2 tumora 114 , a gradus 3 je iznosila 32 meseca.

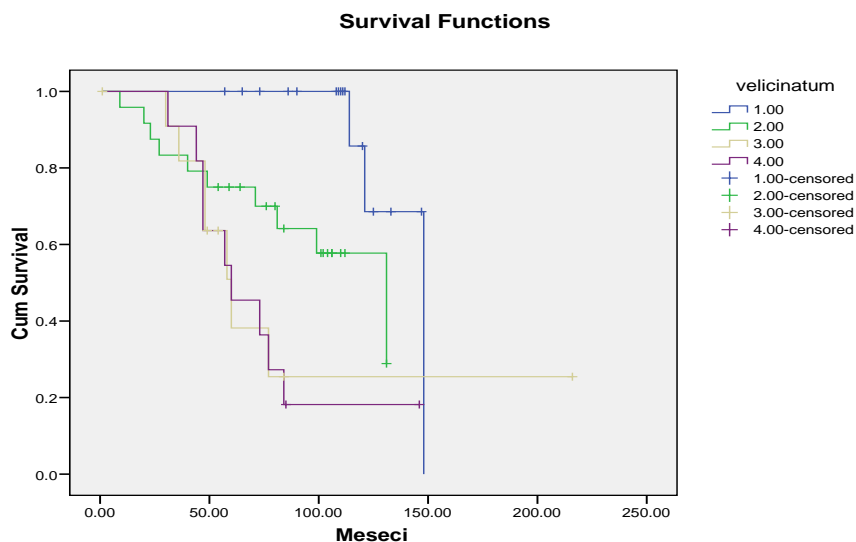
Tabela 43. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na veličinu tumora

Period	% PREŽIVELIH u odnosu na veličinu tumora			
	(T1c) ≤ 2 cm	(T2) 2-5 cm	(T3) > 5 cm	(T4)*
12 meseci	100,0	88,0	100,0	100,0
24 meseci	100,0	83,0	91,0	91,0
36 meseci	100,0	79,0	82,0	64,0
48 meseci	100,0	75,0	51,0	55,0
60 meseci	100,0	70,0	38,0	45,0

*tumori sa zahvatanjem kože ili pektoralnog zida ili jednog i drugog, ili znaci kancer mastitisa.

Na tabeli 43 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na veličinu tumora. Pacijenti su podeljeni u 4 grupe prema veličini tumora: T1 (osobe sa tumorom ≤ 2 cm), T2 (osobe sa tumorom 2-5cm), T3 (osobe sa tumorom > 5 cm) i T4 (osobe sa tumorom bez obzira na njegovu veličinu ali sa znacima kancer mastitisa ili zahvatanjem kože, ili pektoralnog zida, odnosno i jednog i drugog). Trogodišnje i petogodišnje preživljavanje osoba sa rakom dojke je u obrnutoj korelaciji sa veličinom tumora.

Grafikon 11. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na veličinu tumora



Legenda: 1,00 -tumor ≤ 2 cm; 2,00- tumor 2-5cm; 3,00- tumor > 5 cm;
4,00- tumor bez obzira na veličinu ali sa znacima kancer mastitisa ili sa zahvatanjem
kože, ili pektoralnog zida, ili i jedno i drugo - tumor T4;

Na grafikonu 11 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na veličinu tumora. Muškarci sa karcinomom dojke imaju značajno različitu dužinu preživljavanja u odnosu na veličinu tumora (p za Log rank test =0,002).

Tabela 44. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na veličinu tumora

Veličinu tumora	Prosečno preživljavanje (meseći)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
(T1) ≤2 cm	138,5	6,8	125,0-151,9	148,0	0,0	-
(T2) 2-5 cm	97,2	9,7	78,1-116,3	131,0	23,4	85,0-176,9
(T3) >5cm	94,5	24,5	46,5-142,5	60,0	7,7	44,8-75,1
(T4)	73,8	11,1	51,8-95,7	60,0	14,3	31,9-88,0

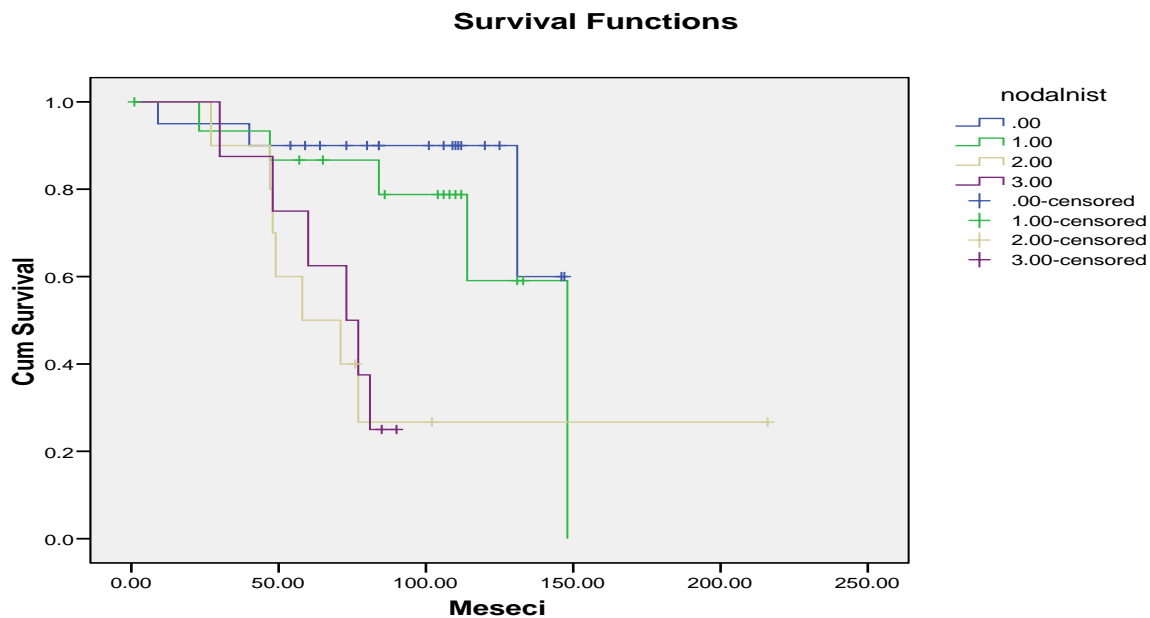
Na tabeli 44 prikazani su rezultati prosečnog preživljavanja i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na veličinu tumora. Osobe sa T1 tumorom su imale prosečno preživljavanje od 138,5 meseci (medijana 148 meseci), sa T2 tumorom 97,2 meseci (medijana 131 mesec), sa T3 94,5 meseci (medijana 60 meseci) i sa T4 tumorom 73,8 meseci (medijana 60 meseci).

Tabela 45. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na broj histopatološki pozitivnih limfnih nodusa

Period	% PREŽIVELIH			
	NEGATIVNE ŽLEZDE (N0)	1-3 (N+)	4-7 (N+)	>8 (N+)
12 meseci	95,0	93,0	100,0	100,0
24 meseci	98,0	99,0	90,0	88,0
36 meseci	90,0	87,0	80,0	88,0
48 meseci	90,0	87,0	50,0	75,0
60 meseci	90,0	87,0	40,0	63,0

Na tabeli 45 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na postojanje sekundarnih depozita u regionalnim limfnim nodusima. Osobe bez sekundarnih depozita u regionalnim limfnim žlezdama su u većem procentu imale duže preživljavale nego osobe sa jednim ili više pozitivnih limfnih nodusa. Trogodišnje preživljavanje za osobe bez sekundarnih depozita u limfnim nodusima je bilo 90%, sa 1-3 pozitivna nodusa 87%, 4-7 nodusa 80%, a sa preko 8 pozitivnih nodusa 88%. Petogodišnje preživljavanje za osobe bez pozitivnih limfnih nodusa je bilo 90%, sa 1-3 nodusa 87%, 4-7 nodusa 40%, a sa preko 8 pozitivnih limfnih nodusa 63%.

Grafikon 12. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na broj pozitivnih žlezdi



Legenda: 0,00 -negativne limfne žlezde; 1,00- 1-3 pozitivna limfna žlezda; 2,00- 4-7 pozitivnih limfnih žlezda; 3,00- preko 8 pozitivnih limfnih žlezda.

Na grafikonu 12 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na broj pozitivnih žlezdi. Postoji značajna razlika u dužini preživljavanja muškaraca sa karcinomom dojke u odnosu na broj pozitivnih limfnih žlezda (p za log-rank test = 0,005).

Tabela 46. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na broj pozitivnih žlezdi

Broj pozitivnih žlezdi	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
NEGATIVNE ŽLEZDE (N0)	129,9	8,8	112,6-147,2	-	-	-
1-3 (N+)	121,1	12,6	96,3-146,0	148,0	0	-
4-7 (N+)	97,8	24,1	50,5-145,1	58,0	17,3	23,9-92,0
>8 (N+)	68,6	7,0	54,8-82,3	73,0	12,0	49,3-96,5

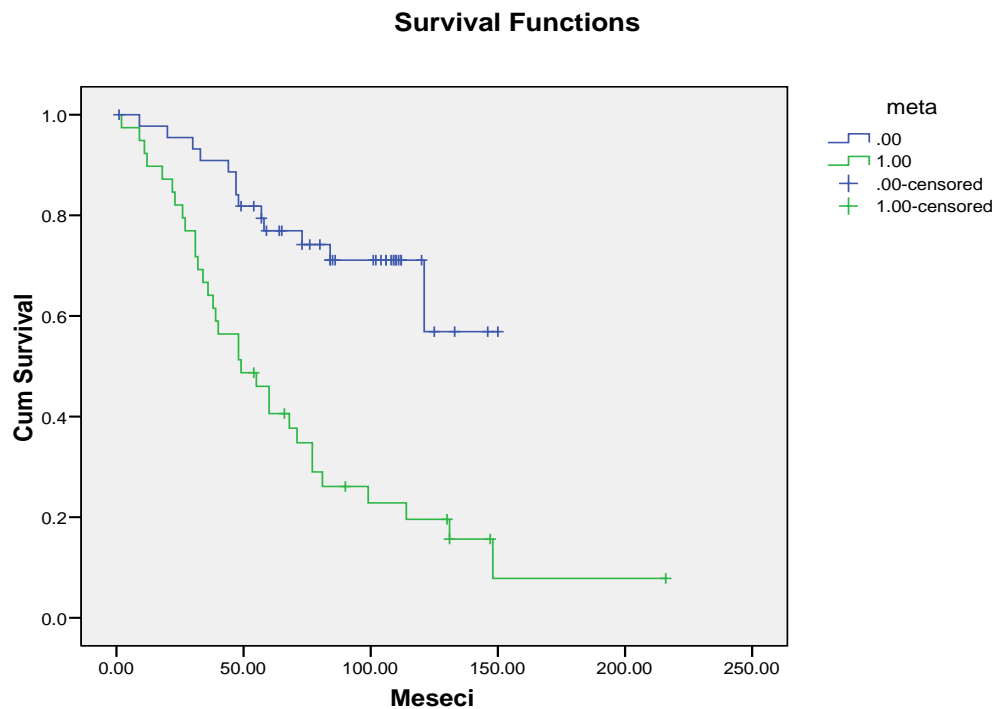
Na tabeli 46 prikazano je prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na broj pozitivnih limfnih žlezda. Najduže prosečno preživljavanje (129 meseci) je iznosilo kod osoba bez sekundarnih depozita u limfnim žlezdama, a najkraće kod osoba sa preko 8 pozitivnih limfnih žlezdi (68,6 meseci). Medijana preživljavanja kod osoba sa sekundarnim depozitima u 1-3 limfnih žlezda je bila 148 meseci, u 4-7 limfnih žlezda 58 meseci, a u preko 8 limfnih žlezda 73 meseca.

Tabela 47. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo metastaza

Period	% PREŽIVELIH	
	DA	NE
12 meseci	82,0	95,0
24 meseci	67,0	91,0
36 meseci	56,0	84,0
48 meseci	46,0	77,0
60 meseci	35,0	77,0

Na tabeli 47 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo metastaza. Trogodišnje preživljavanje kod obolelih od karcinoma dojke sa metastazama je bilo 56%, a bez metastaza 84%. Petogodišnje preživljavanje je iznosilo 35% za osobe sa metastazama, a 77% za osobe bez metastaza.

Grafikon 13. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo metastaza



Legenda: 0,00 - NE; 1,00 - DA.

Na grafikonu 13 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo metastaza. Između muškaraca sa i bez metastaza postojala je značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test $<0,001$).

Tabela 48. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvo metastaza

Prisustvo metastaza	Prosečno preživljavanje (meseći)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	71,0	10,0	51,3-91	49,0	10,1	29,1-68,8
NE	116,2	7,9	101-132	-	-	-

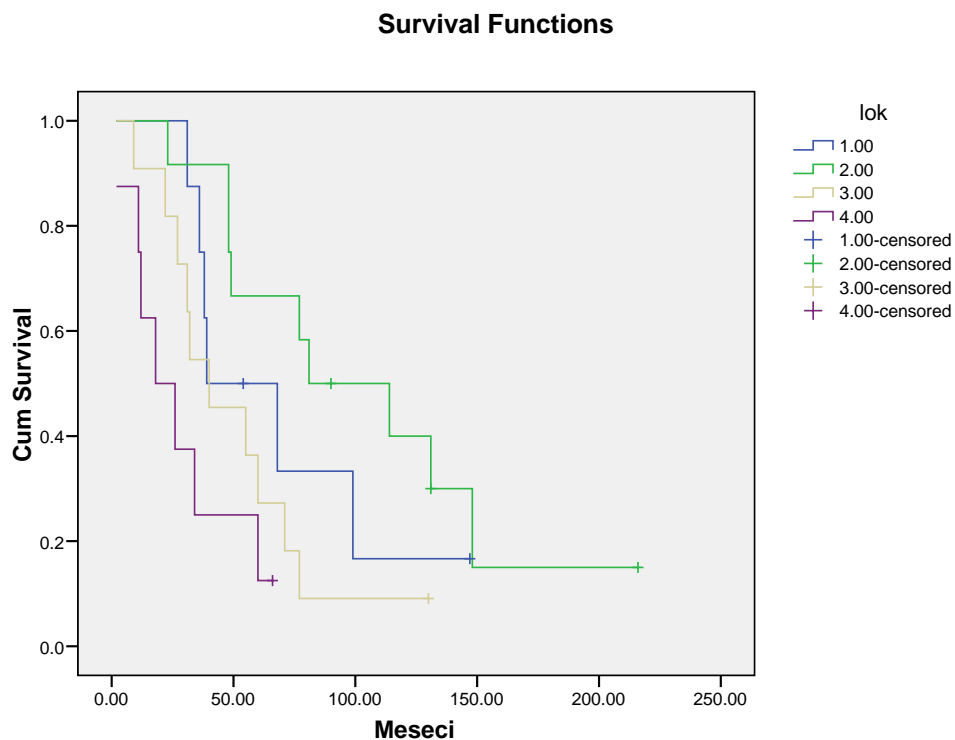
Prosečno preživljavanje muškaraca obolelih od karcinoma dojke sa prisustvom metastaza je bilo 71 mesec (medijana 49 meseci), a bez prisustva metastaza 116,2 meseca (tabela 48).

Tabela 49. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na lokalizaciju metastaza

Period	% PREŽIVELIH			
	MEKA TKIVA	KOSTI	VISCERALNE METASTAZE	VIŠETRUCHE METASTAZE
12 meseci	100,0	92,0	82,0	50,0
24 meseci	88,0	92,0	55,0	25,0
36 meseci	50,0	92,0	45,0	25,0
48 meseci	50,0	67,0	36,0	25,0
60 meseci	33,0	50,0	18,0	8,0

Na tabeli 49 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na lokalizaciju metastaza. Oboleli su razvrstani u 4 grupe prema lokalizaciji metastaza: I grupa-metastaze samo u mekim tkivima, II grupa-metastaze u kostima, III grupa – visceralne metastaze i IV grupa -višetrucne metastaze. Trogodišnje i petogodišnje preživljavanje je bilo najduže kod obolelih od raka dojke sa izolovanim koštanim metastazama (92% preživi tri godine, a 50% pet godina). Najkraće trogodišnje (25%) i petogodišnje (8%) preživljavanje je bilo kod obolelih sa višestrukim metastazama.

Grafikon 14. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na lokalizaciju metastaza



Legenda: 1,00 -meka tkiva; 2,00 -kosti; 3,00 -visceralne metastaze; 4,00 - visetruke metastaze.

Na grafikonu 14 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na lokalizaciju metastaza. Između muškaraca obolelih od karcinoma dojke postoji značajna razlika u dužini preživljavanja u odnosu na lokalizaciju metastaza (p za log-rank test = 0,007).

Tabela 50. Prosečno preživljanje i medijana preživljanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na lokalizaciju metastaza

Lokalizacija metastaza	Prosečno preživljanje (meseći)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Meka tkiva	70,3	15,4	40,2-100,4	39,0	18,2	3,4-74,6
Kosti	106,3	18,4	70,3-142,2	81,0	29,1	23,9-138,0
Visceralne metastaze	50,4	9,7	31,3-69,5	40,0	13,2	14,1-65,9
Višestruke metastaze	28,6	10,0	13,5-43,4	18,0	9,9	0,0-37,4

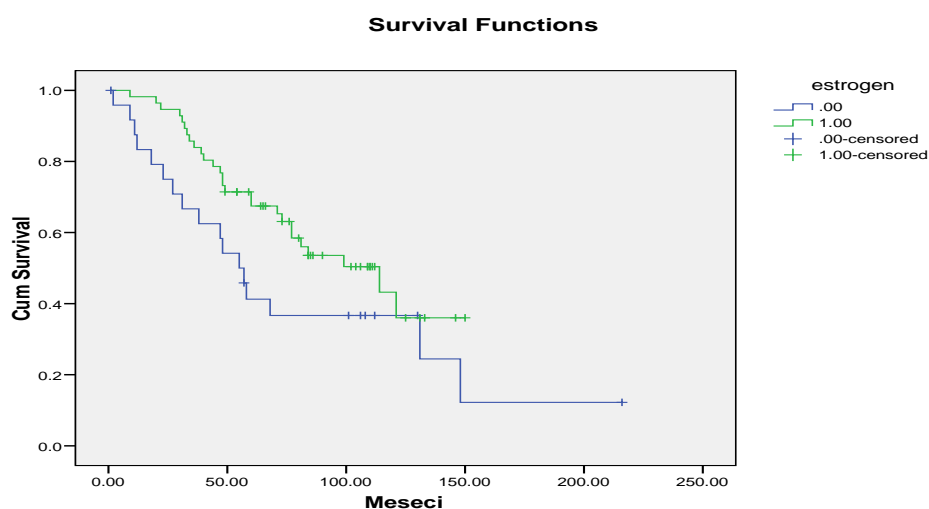
Na tabeli 50 prikazano je prosečno preživljanje i medijana preživljanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na lokalizaciju metastaza. Prosečno preživljanje kod obolelih od karcinoma dojke sa koštanim metastazama je bilo 106,3 meseca (medijana 81 mesec) , sa visceralnim metastazama 50,4 meseca (medijana 40 meseci), sa metastazama u meka tkiva 70,3 meseca (medijana 39 meseci), a sa višestrukim metastazama 28,6 meseci (medijana 18 meseci).

Tabela 51. Stope preživljanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu estrogenih receptora u tumoru

Period	% PREŽIVELIH	
	Pozitivni	Negativni
12 meseci	95,0	75,0
24 meseci	86,0	67,0
36 meseci	77,0	59,0
48 meseci	71,0	41,0
60 meseci	65,0	37,0

Na tabeli 51 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu estrogenih receptora u tumoru. Trogodišnje preživljavanje kod osoba sa pozitivnim estrogenim receptorima u tumoru je bilo 77%, a sa negativnim estrogenim receptorima u tumoru 59%. Pet godina je preživelo 65% ispitanika u grupi sa pozitivnim estrogenim receptorima u tumoru, a 37% u grupi sa negativnim estrogenim receptorima u tumoru.

Grafikon 15. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu estrogenih receptora u tumoru



Legenda: 0,00- negativni estrogeni receptori u tumoru; 1,00 pozitivni estrogeni receptori u tumoru.

Na grafikonu 15 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu estrogenih receptora u tumoru. Izmedju osoba sa pozitivnim i negativnim estrogenim receptorima u tumoru nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test =0,074).

Tabela 52. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvu estrogenih receptora u tumoru

Prisustvo ER receptora	Prosečno preživljavanje (meseći)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Pozitivni	97,0	7,1	83,2-111,1	114,0	23,7	67,5-160,4
Negativni	82,0	15,5	51,6-112,4	55,0	6,5	42,1-67,8

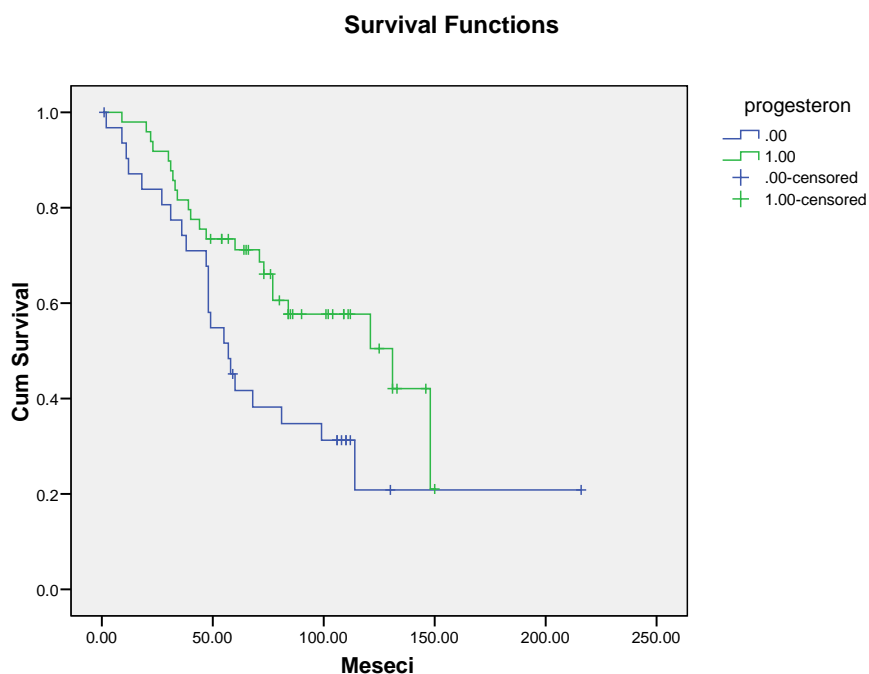
Na tabeli 52 prikazani su rezultati prosečnog preživljavanja i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvu estrogenih receptora u tumoru. Prosečna dužina preživljavanja ispitanika sa pozitivnim estrogenim receptorima u tumoru je bila 97,0 meseci (medijana 114 meseci), a sa negativnim 82,0 meseca (medijana 55 meseci).

Tabela 53. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu progesteronskih receptora u tumoru

Period	% PREŽIVELIH	
	Pozitivni	Negativni
12 meseci	92,0	84,0
24 meseci	82,0	78,0
36 meseci	73,0	68,0
48 meseci	73,0	45,0
60 meseci	69,0	38,0

Na tabeli 53 prikazani su rezultati preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu progesteronskih receptora u tumoru. Trogodišnje preživljavanje kod osoba sa pozitivnim progesteronskim receptorima je bilo 73%, dok je kod osoba sa negativnim progesteronskim receptorima iznosilo 68%, a pet godina je preživelo 69% ispitanika u grupi sa pozitivnim progesteronskim receptorima i 38% u grupi bez progesteronskih receptora.

Grafikon 16. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu progesteronskih receptora u tumoru



Legenda: 0,00 negativni progesteronski receptori u tumoru; 1,00 pozitivni progesteronski receptori u tumoru.

Na grafikonu 16 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu progesteronskih receptora u tumoru. Izmedju muškaraca sa karcinomom dojke koji su imali pozitivne i onih koji su imali negativne progesteronske receptore u tumoru postojala je značajna razlika u dužini preživljavanja (p za log-rank test = 0,023).

Tabela 54. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvu progesteronskih receptora u tumoru

Prisustvo PR receptora	Prosečno preživljavanje (mesece)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Pozitivni	102,3	7,6	87,4-117,3	131,0	131,0	66,0-195,9
Negativni	86,7	14,9	57,4-116,1	57,0	6,5	44,1-69,8

Na tabeli 54 prikazani su rezultati prosečnog preživljavanja i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvu progesteronskih receptora u tumoru. Osobe sa pozitivnim progesteronskim receptorima (PR) imale su prosečno preživljavanje od 102,3 meseca, a osobe sa negativnim PR 86,7 meseci. Medijana kod osoba sa pozitivnim PR je bila 131 meseci, a kod osoba sa negativnim PR 57 meseci.

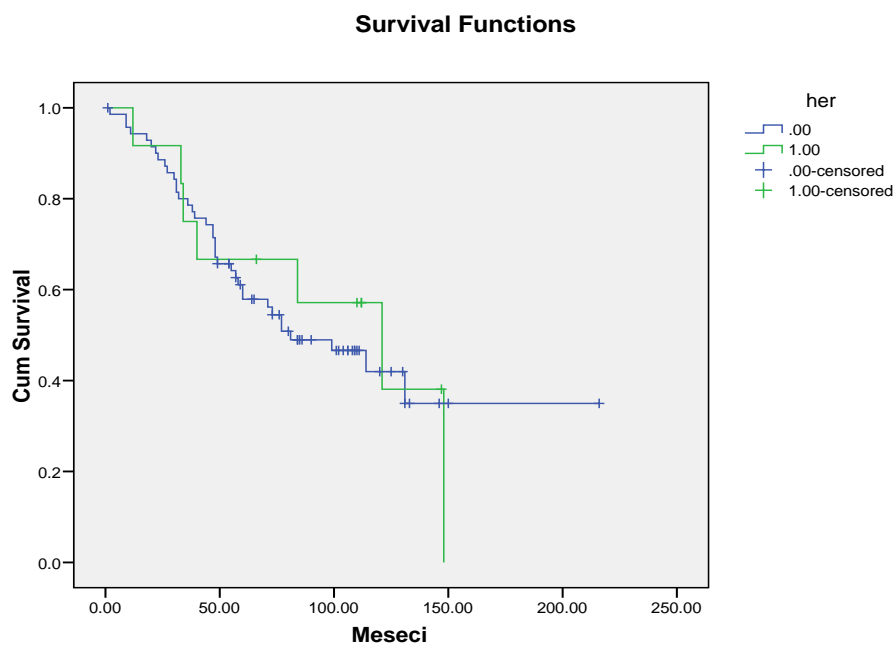
Tabela 55. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo HER-2 receptora u tumoru

Period	% PREŽIVELIH	
	Pozitivni	Negativni
12 meseci	92,0	89,0
24 meseci	75,0	80,0
36 meseci	67,0	71,0
48 meseci	67,0	61,0
60 meseci	67,0	56,0

Na tabeli 55 prikazani su rezultati preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvu HER-2 receptora u tumoru. Trogodišnje preživljavanje osoba sa pozitivnim HER2 receptorima u tumoru je bilo 67%, a sa negativnim HER 2 receptorima u tumoru 71%. Petogodišnje preživljavanje je bilo

veće u osoba sa negativnim HER2 statusom (56%) nego sa pozitivnim HER2 statusom (67%).

Grafikon 17. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo HER-2 receptora u tumoru



Legenda: 0,00 negativni; 1,00 pozitivni.

Na grafikonu 17 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo HER-2 receptora u tumoru. Između osoba sa pozitivnim i negativnim HER2 statusom nije postojala razlika u odnosu na dužinu preživljavanja (p za log-rank test = 0,874).

Tabela 56. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvo HER-2 receptora u tumoru

Prisustvo HER-2	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Pozitivni	97,3	16,5	64,9-129,7	121,0	35,6	51,1-190,8
Negativni	114,1	11,5	91,5-136,7	81,0	18,9	43,8-118,1

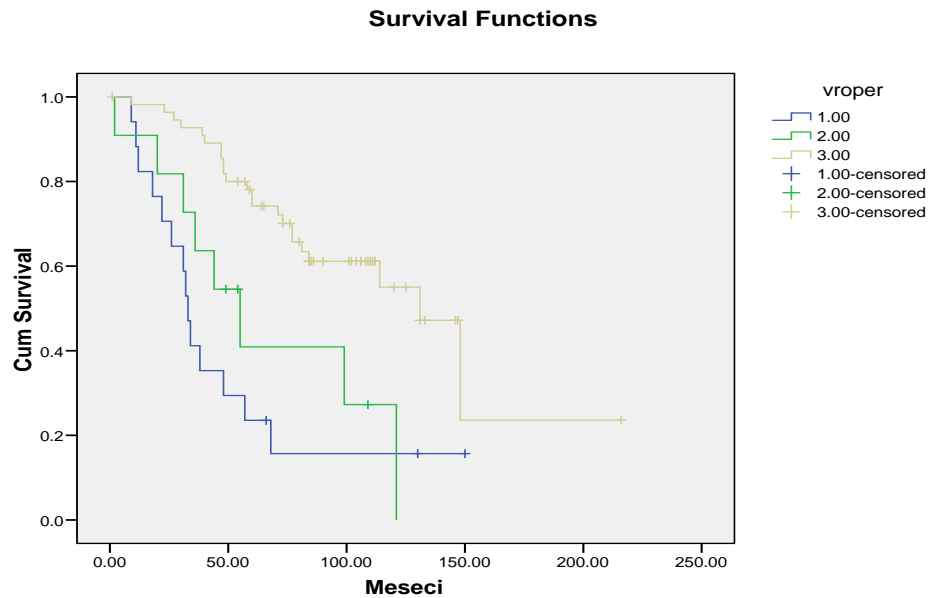
Na tabeli 56 prikazani su rezultati prosečnog preživljavanja i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvo HER-2 receptora u tumoru. Kod osoba sa pozitivnim HER-2 receptorom prosečno preživljavanje je iznosilo 97,3 meseci, a medijana preživljavanja 121 mesec, dok je kod osoba sa negativnim HER-2 statusom prosečno preživljavanje bilo 114,1 mesec, a medijana preživljavanja 81 mesec.

Tabela 57. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na vrstu operacije

Period	% PREŽIVELIH		
	Osoba sa biopsijom tumora	Osoba sa pošteđnom operacijom	Osoba sa radikalnom operacijom
12 meseci	71,0	82,0	96,0
24 meseci	41,0	73,0	93,0
36 meseci	35,0	55,0	85,0
48 meseci	24,0	44,0	78,0
60 meseci	17,0	44,0	72,0

Na tabeli 57 su prikazane stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na vrstu operacije koja je sprovedena. Operisani su podeljeni u tri grupe: prvu grupu su činile osobe kod kojih je urađena samo biopsija tumora u dijagnostičke svrhe, u drugu lica sa izvedenom parcijalnom resekcijom dojke i sa disekcijom istostrane aksile, a u treću osobe sa radikalnom operacijom dojke i disekcijom istostrane aksile. Najduže petogodišnje preživljavanje osoba sa karcinomom dojke je kod onih sa urađenom radikalnom hirurškom intervencijom (72%), a mnogo manje kod osoba sa parcijalnom hirurškom intervencijom i disekcijom istostrane aksile (44%), kao i kod osoba sa samo izvedenom biopsijom tumora (17%).

Grafikon 18. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na vrstu operacije



Legenda:

1,00 biopsija; 2,00 parcijalna operacija; 3,00 radikalna operacija.

Na grafikonu 18 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na vrstu operacije. Muškarci sa karcinomom dojke su se značajno razlikovali po dužini preživljavanja u odnosu na vrstu sprovedene operacije (p za log-rank test < 0,001).

Tabela 58. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na vrstu operacije

Vrsta operacije	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
Biopsija	50,6	11,3	28,3-73,0	33,0	2,0	28,9-37,0
Parcijalna operacija	66,0	14,3	37,9-94,2	55,0	13,6	28,2-81,7
Radikalna operacija	124,0	14,7	95,0-153,0	131,0	11,1	109,1-152,8

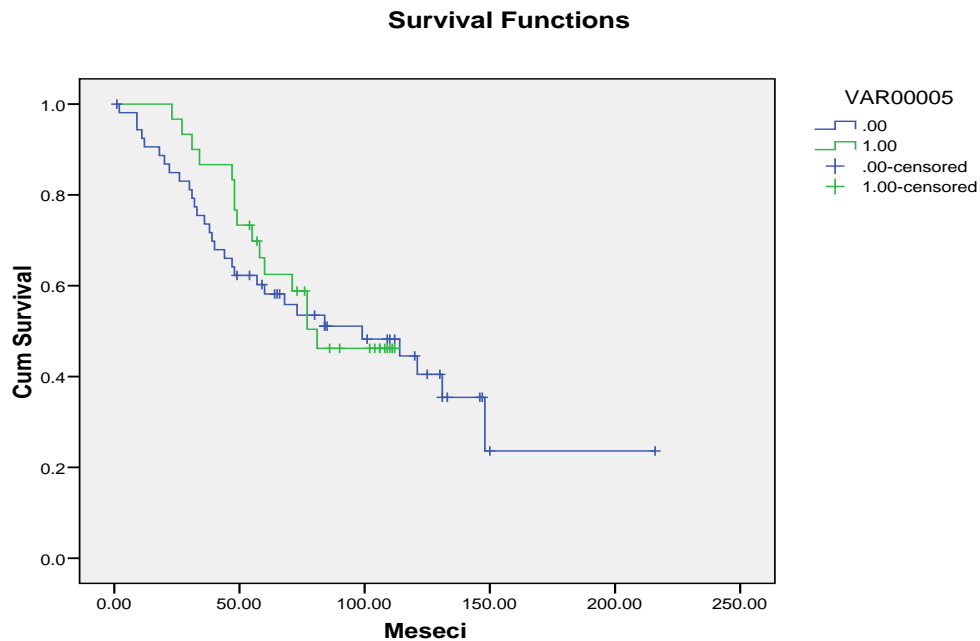
Prosečna dužina preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke kod kojih je izvedena radikalna hirurška intervencija je iznosila 124 meseca, kod parcijalno operisanih 66 meseca, a kod onih kod kojih je uradjena biopsija 50,6 meseci (tabela 58). Medijana preživljavanja za ispitanike sa radikalnom operacijom je bila 131 mesec, sa parcijalnom operacijom 55 meseci, a sa biopsijom 33 meseci.

Tabela 59. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije

Period	% PREŽIVELIH	
	DA	NE
12 meseci	97,0	85,0
24 meseci	87,0	76,0
36 meseci	83,0	64,0
48 meseci	66,0	60,0
60 meseci	59,0	56,0

Na tabeli 59 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije. Prosečno trogodišnje preživljavanje kod ispitanika koji su dobijali adjuvantnu hemioterapiju je bilo 83%, a petogodišnje 59%. Kod osoba koje su bile bez adjuvantne hemioterapije trogodišnje preživljavanje je iznosilo 64%, a petogodišnje 56%.

Grafikon 19. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije



Legenda: 0,00- bez adjuvantne hemioterapij; 1,00- sa adjuvantnom hemioterapijom (CMF,FAC)

Na grafikonu 19 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije. Izmedju obolelih od karcinoma dojke nije postojala značajna razlika u dužini preživljavanja u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije (p za Log rank test = 0,727).

Tabela 60 Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije

Adjuvantna hemioterapija	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	105,1	12,6	80,4-130	99,0	29,5	41,1-156,9
NE	80,1	6,0	69,0-92,4	81,0	-	-

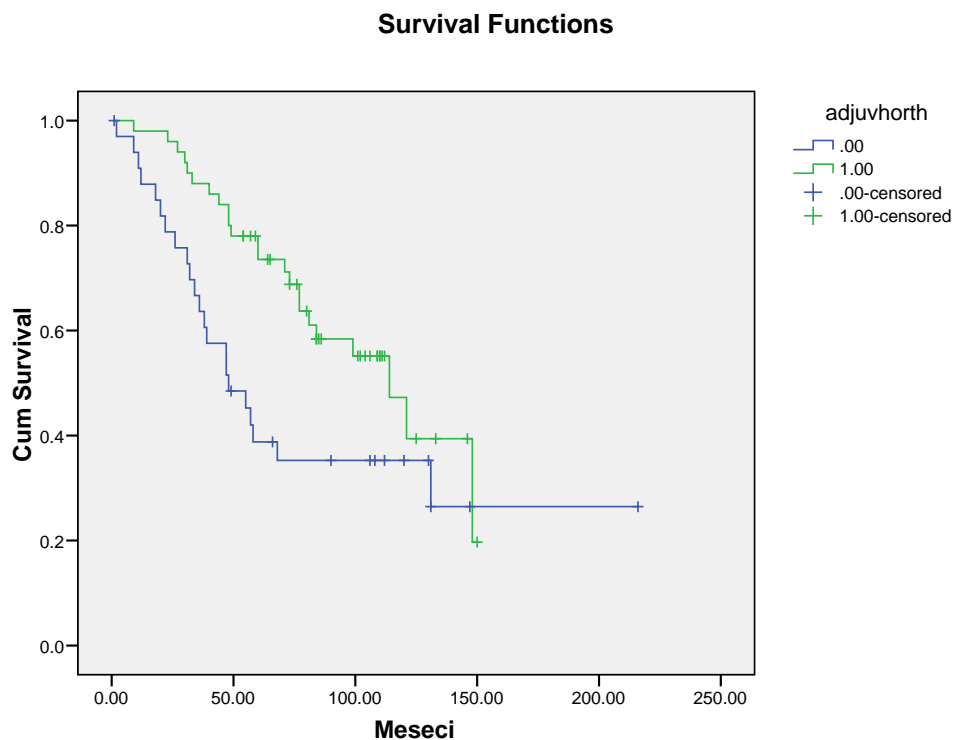
Na tabeli 60 prikazani su prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hemioterapije. Prosečna dužina preživljavanja osoba na adjuvantnoj hemioterapije je bilo 105,1 mesec (medijana 99 meseci), a kod onih bez adjuvantne terapije 80,1 mesec (medijana 81 mesec).

Tabela 61. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na adjuvantnu hormonsku terapiju

Period	% PREŽIVELIH	
	DA	NE
12 meseci	96,0	79,0
24 meseci	88,0	67,0
36 meseci	84,0	52,0
48 meseci	78,0	39,0
60 meseci	71,0	36,0

Na tabeli 61 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hormonske terapije. Trogodišnje preživljavanje osoba koje su dobijale adjuvantnu hormonsku terapiju (Tamoksifen) je bilo 84%, a za osobe bez ove terapije 52%. Petogodišnje preživljavanje je bilo 71% u grupi ispitanika koja je dobijala Tamoksifen, a 36% u grupi bez ove terapije.

Grafikon 20. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na adjuvantnu hormonsku terapiju



Legenda: 0,00- bez hormonske terapije (NE); 1,00- sa hormonskom terapijom (DA).

Na grafikonu 20 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na adjuvantnu hormonsku terapiju. Osobe koje su dobijale hormonsku adjuvantnu terapiju imale su značajno duže preživljavanje u odnosu na osobe bez ove terapije (p vrednost za log-rank =0,021).

Tabela 62. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na adjuvantnu hormonsku terapiju

Adjuvantna hormonska terapija (Tamoksifen)	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	102,5	7,3	88,3-116,7	114,0	13,8	87,0-141
NE	91,0	15,2	61,0-120,7	48,0	10,0	28,3-68

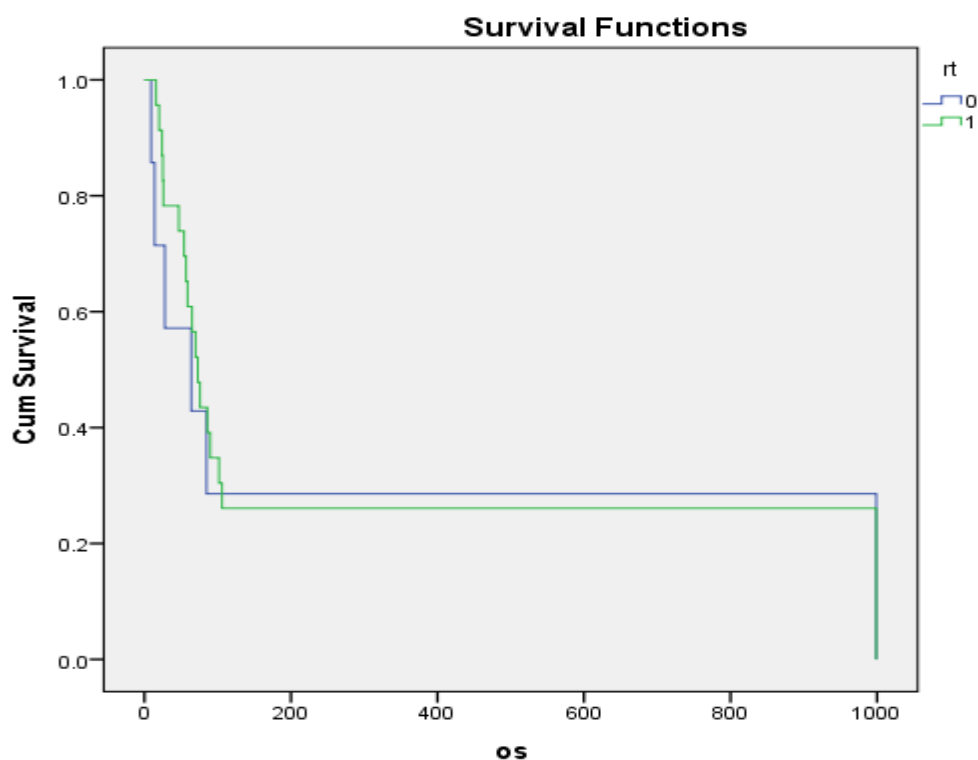
Na tabeli 62 prikazani su prosečno preživljavanje i medijana za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne hormonske terapije. Prosečno preživljavanje za osobe koje su primile adjuvantnu hormonsku terapiju (tamoksifen) je bilo 102,5 meseci, a bez ove terapije 91 meseci. Medijana kod osoba sa adjuvantnom hormonskom terapijom je iznosila 114 meseci, a kod osoba bez terapije 48 meseci.

Tabela 63. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne radioterapije

Period	% PREŽIVELIH	
	DA	NE
12 meseci	79,0	93,0
24 meseci	71,0	83,0
36 meseci	54,0	78,0
48 meseci	50,0	67,0
60 meseci	50,0	59,0

Na tabeli 63 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne radioterapije. Prosečno trogodišnje preživljavanje za osobe koje su dobijale adjuvantnu radioterapiju je bilo 54%, a petogodišnje 50%. Kod osoba koje nisu dobijale adjuvantnu radioterapiju trogodišnje preživljavanje je iznosilo 78%, a petogodišnje 59%.

Grafikon 21. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na vrstu adjuvantne radioterapije



Legenda: 0,00- sa adjuvantnom radioterapijom; 1,00- bez adjuvantne radioterapije.

Na grafikonu 21 je prikazana Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na vrstu adjuvantne radioterapije. Izmedju osoba obolelih od karcinoma dojke sa i bez adjuvantne radioterapije nije postojala značajna razlika u odnosu na dužinu preživljavanja (p za log- rank test = 0,752).

Tabela 64. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na primenu adjuvantne radioterapije

Adjuvantna hemioterapija	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	105,1	12,6	80,4-130	64,0	47,1	0,0-156,4
NE	80,1	6,0	69,0-92,4	73,0	8,8	55,8-90,2

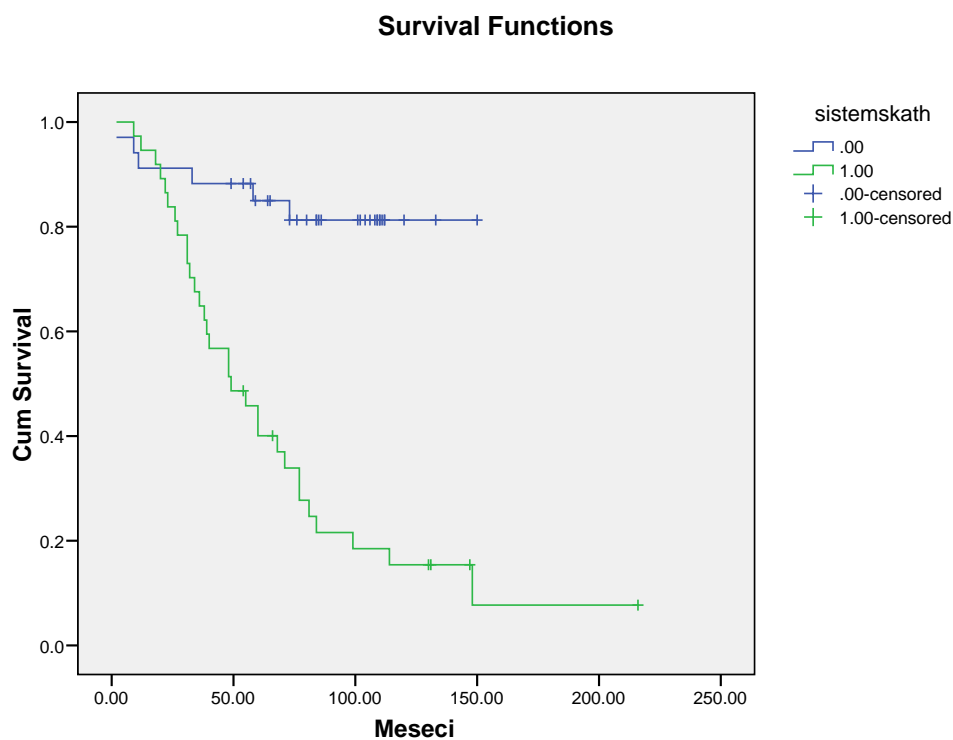
Na tabeli 64 prikazani su prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu adjuvantne radioterapije. Prosečna dužina preživljavanja osoba na adjuvantnoj radioterapiji je bila 105,1 mesec (medijana 64 meseca), a bez ove terapije 80,1 mesec (medijana 73 meseca).

Tabela 65. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu sistemske hemioterapije

Period	% PREŽIVELIH	
	DA	NE
12 meseci	91,0	84,0
24 meseci	88,0	68,0
36 meseci	88,0	57,0
48 meseci	85,0	46,0
60 meseci	85,0	34,0

Na tabeli 65 prikazani su rezultati stopa preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu sistemske hemioterapije. Uočena je visoka stopa trogodišnjeg (88%) i petogodišnjeg (85%) preživljavanja kod obolelih od raka dojke koji su primali sistemsku hemioterapiju. Kod osoba koje nisu bile na sistemskoj hemioterapiji trogodišnje preživljavanje je bilo samo 57%, a petogodišnje 34%.

Grafikon 22. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu sistemske hemioterapije



Legenda: 0,00 -DA; 1,00 -NE.

Na grafikonu 22 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na primenu sistemske hemioterapije. Osobe koje su primale sistemska hemioterapiju su imale značajno duže preživljavanje u odnosu na osobe bez ove terapije (p za log-rank test <0,001).

Tabela 66. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja kod obolelih karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na primenu sistemske hemioterapije

Sistemska hemioterapija	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	128,1	8,2	112,0-144,2	-	-	-
NE	69,5	9,8	50,3-88,7	49,0	9,8	29,7-68,3

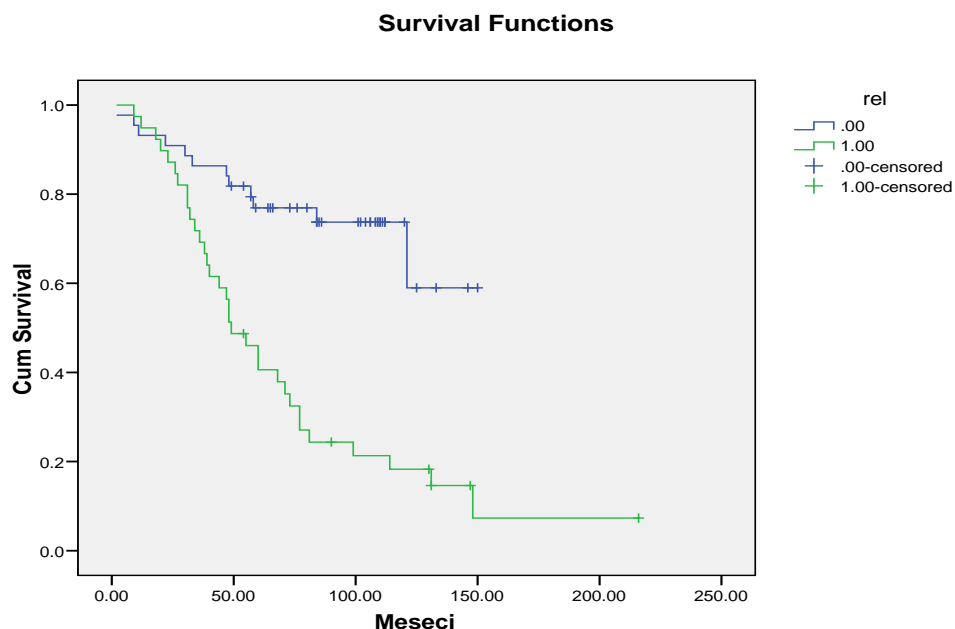
Tabela 66 prikazuje prosečno preživljavanje i medijanu preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na primenu sistemske hemioterapije. Osobe na sistemskoj hemioterapiji imale su prosečnu dužinu preživljavanja od 128 meseci, a osobe bez ove terapije 69,5 meseci (49 meseci).

Tabela 67. Stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo relapsa bolesti

Period	% PREŽIVELIH	
	Osoba sa prisutnim relapsom	Osobe bez relasa
12 meseci	87,0	91,0
24 meseci	72,0	86,0
36 meseci	56,0	84,0
48 meseci	46,0	77,0
60 meseci	35,0	77,0

Na tabeli 67 prikazane su stope preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo relapsa bolesti. Kod osoba sa prisutnim relapsom trogodišnje preživljavanje je bilo 56%, a petogodišnje svega 35%. Petogodišnje preživljavanje kod osoba bez relapsa je iznosilo 77%, a trogodišnje 84%.

Grafikon 23. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo relapsa bolesti



Legenda: 0,00 -NE; 1,00 - DA.

Na grafikonu 23 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke u odnosu na prisustvo relapsa bolesti. Osobe sa relapsom bolesti su imale značajno kraće preživljavanje u odnosu na osobe bez relapsa (p za log-rank test <0,001).

Tabela 68. Prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvo relapsa bolesti

Prisustvo relapsa	Prosečno preživljavanje (meseci)	Standardna greška	95% interval poverenja	Medijana	Standardna greška	95% interval poverenja
DA	71,4	9,4	52,9-90,0	49,0	6,6	36,1-61,9
NE	116,4	8,3	100,1-132,7	-	-	-

Na tabeli 68 prikazano je prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke (u mesecima) u odnosu na prisustvo relapsa bolesti. Prosečna dužina preživljavanja kod osoba sa relapsom bolesti je iznosila 71 mesec (medijana 49 meseci), a kod osoba bez relapsa 116,4 meseci.

5.5. PREDIKTORI PREŽIVLJAVANJA ZA MUŠKARCE OBOLELE OD KARCINOMA DOJKE

Tabela 69. Preživljavanje obolelih od karcinoma dojke prema rezultatima univarijantne Cox-ove regresione analize*

Varijabla	RR	p*	95% interval poverenja
Uzrast ≤ 65/> 65	1,01	0,962	0,56-1,83
Mesto stanovanja Beograd/Ostalo	1,26	0,462	0,68-2,30
Zanimanje Radnik/Ostalo	1,06	0,716	0,77-1,46
Nivo obrazovanja Niže i srednje/ Više i visoko	1,81	0,177	0,76-4,31
Pozitivna porodična anamneza za maligne bolesti Da/Ne	0,99	0,961	0,66-1,49
Inicijalni stadijum bolesti I/II/III/IV	5,74	<0,001	3,21-10,98
Vrsta operacije Biopsija/Parcijalna/Radikalna	0,49	<0,001	0,36-0,69
Tip tumora Duktalni invazivni/Lobularni invazivni/Drugi	1,29	0,256	0,83-2,03

Gradus tumora I/II/III	3,34	<0,001	1,79-6,22
Veličina tumora ≤2 cm/2-5cm/>5cm/Mastitis	1,84	<0,001	1,32-2,57
Broj pozitivnih limfnih žlezda 0/1-3/4-7/>8	1,96	0,001	1,31-2,95
Prisustvo metastaza DA/NE	3,78	<0,001	1,97-7,26
Lokalizacija metastaza Meka tkiva/Kosti/ Visceralne/Višetruke	1,68	0,013	1,12-2,53
Prisustvo relapsa DA/NE	3,99	<0,001	2,05-7,78
Prisustvo estrogenih receptora Pozitivni/Negativni	0,58	0,078	0,311-1,06
Prisustvo progesteronskih receptora Pozitivni/Negativni	0,51	0,027	0,28-0,92
Prisustvo HER2 receptora Pozitivni/Negativni	0,94	0,875	0,42-2,11
Adjuvantna hemioterapija DA/NE	1,06	0,783	0,71-1,58
Adjuvantna hormonska terapija DA/NE	0,51	0,024	0,28-0,92
Adjuvantna radioterapija DA/NE	1,44	0,253	0,77-2,67
Sistemska hemioterapija DA/NE	6,69	<0,001	2,77-16,16

Na tabeli 69 su prikazani rezultati preživljavanja obolelih od karcinoma dojke prema rezultatima univarijantne Cox-ove regresione analize. Oboleli od karcinoma dojke su imali značajno duže preživljavanje ukoliko su imali niži inicijalni stadijum bolesti, radikalnu hirurgijsku intervenciju, niži gradus tumora, manju veličinu tumora, odsustvo sekundarnih depozita u aksilarnim limfnim nodusima, pozitivne progesteronske receptore u tumoru, odsustvo metastaza, lokalizaciju metastaza u kostima, odsustvo relapsa bolesti, kao i ukoliko su primali adjuvantnu hemioterapiju i adjuvantnu hormonsku terapiju (Tamoksifen). Ostali ispitivani faktori, prema rezultatima univarijantne Cox-ove regresione analize, nisu bili statistički značajno povezani sa dužinom preživljavanja.

Tabela 70. Preživljavanje obolelih od karcinoma dojke prema rezultatima multivarijantne Cox-ove regresione analize*

Varijabla	RR	p*	95% interval poverenja
Inicijalni stadijum bolesti	5,261	0,006	1,615-17,134
Gradus tumora	6,860	0,0006	1,714-27,451
Adjuvantna hormonska terapija	6,187	0,039	1,100-34,785
Prisustvo relapsa bolesti	4,236	0,044	1,039-17,262

U cilju utvrđivanja nezavisnih prediktora preživljavanja za obolele od karcinoma dojke urađena je multivarijantna Cox-ova regresiona analiza. U multivarijantnu Cox-ovu regresionu analizu bile su uključene sve one varijable koje su bile prema rezultatima univarijantne Cox-ove regresione analize povezane sa dužinom preživljavanja od karcinoma dojke na nivou verovatnoće $\leq 0,10$. Rezultati multivarijantne Cox-ove regresione analize prikazani su na tabeli 70. Nezavisni prediktori povezani sa kraćim preživljavanjem obolelih od karcinoma dojke su bili: viši inicijalni stadijum bolesti, viši gradus tumora, primena adjuvantne hormonske terapije (Tamoksifen) i prisustvo relapse bolesti.

5.6. PREDIKTORI PREŽIVLJAVANJA ZA MLAĐE I STARIJE MUŠKARCE OBOLELE OD KARCINOMA DOJKE

U cilju utvrđivanja nezavisnih prediktora preživljavanja kod muškaraca starijih od 65 godina obolelih od karcinoma dojke urađena je multivarijantna Cox-ova regresiona analiza. U multivarijantnu Cox-ovu regresionu analizu bile su uključene sve varijable prikazane na tabeli 69. Prema rezultatima multivarijantne Cox-ove regresione analize ni jedan od ispitivanih prediktora nije bio nezavisno povezan sa dužinom preživljavanja starijih muškaraca obolelih od karcinoma dojke.

U cilju utvrđivanja nezavisnih prediktora preživljavanja kod muškaraca uzrasta ≤ 65 godina obolelih od karcinoma dojke urađena je multivarijantna Cox-ova regresiona analiza. U multivarijantnu Cox-ovu regresionu analizu bile su uključene sve varijable prikazane na tabeli 69. Prema rezultatima multivarijantne Cox-ove regresione analize nezavisni prediktori povezani sa dužim preživljavanjem mlađih muškaraca obolelih od karcinoma dojke su bili: niži inicijalni stadijum bolesti ($p=0,002$) i niži gradus tumora (0,019).

6. DISKUSIJA

Stope incidencije raka dojke u svetu variraju od 19,3/100.000 kod žena u istočnoj Africi, do 89,9/100.000 kod žena u zapadnoj Evropi, i generalno su visoke (iznad 80/100.000) u razvijenim zemljama sveta izuzev Japana, i niske (ispod 40/100.000) u većini zemalja u razvoju(131). Najviše stope registruju se u Evropi (Belgija 137,8/100.000, Francuska 127,4/100.000, Švajcarska 126,5/100.000, Italija)(132) i u Australiji sa prosečnim vrednostima 60-100/100.000 stanovnika. Najniže stope incidencije (između 18-30/100.000) beleže se u Indiji, Tajlandu, Kini i Africi(131). Kada se posmatra evropski region, u 2008. godini od raka dojke je obolelo 420.800, a umrlo 129.300 osoba. Niske stope obolevanja od raka dojke u Evropi beleže se u Ruskoj federaciji (67,3/100.000), Slovačkoj (69,7/100.000), Rumuniji (61,2) i Letoniji (64,8/100.000)(18). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je prosečna standardizovana stopa incidencije za rak dojke kod žena u Centralnoj Srbiji 60,2/100.000 i slična je drugim zemljama sa niskom incidencijom u Evropi. Stope incidencije za rak dojke kod muškaraca, imaju sličnu geografsku distribuciju onima kod žena, ali su stope mnogo niže. Najviše stope incidencije za rak muške dojke zabeležene su u Evropi i Americi, a najniže u Aziji(9). Prema podacima iz SAD-a i Kanade, rak muške dojke predstavlja <1% ovog karcinoma, dok je u Centralnoj Srbiji taj udeo viši i iznosi 2,1%.

Stope mortaliteta za rak dojke kod žene u Evropi variraju od 19,2/100.000 u Španiji i 21,0/100.000 u Portugalu, do 34,5/100.000 u Danskoj, 33,5/100.000 u Belgiji i 30,3/100.000 u Mađarskoj. Prosečna standardizovana stopa mortaliteta u Srbiji u jedanaestogodišnjem periodu iznosila je 20,4/100.000 što Centralnu Srbiju svrstava u jednu od zemalja sa najnižom stopom mortaliteta u Evropi.

Stope incidencije i mortaliteta raka dojke rastu sa godinama starosti(133). Oko 95% novoobelelih slučajeva i 97% smrtnih ishoda registruje se u uzrastu preko 40 godina(133). U SAD-u u periodu 2004-2008. godine najniže stope incidencije su zabeležene u uzrastu 20-24 godine, a najviše u uzrastu 75-79 godina (421/100.000). U Centralnoj Srbiji najviše stope incidencije raka dojke kod žena beleže se u uzrastu

od 60-69 godina i kod muškaraca u uzrstu iznad 70 godina, dok su stope mortaliteta za oba pola najviše u uzrastu preko 70 godina.

U periodu 1980-1990. godine u mnogim razvijenim zemljama stope incidencije raka dojke kod žena porasle su za oko 30% zbog promena u reproduktivnom ponašanju (ranija menarha, kasnija menopauza, porođaj u kasnijem uzrastu i dr.) i zbog uvođenja skrining programa(134). Međutim u periodu 1999-2006. u SAD-u dolazi do opadanjan stopa incidencije zahvaljujući smanjenoj upotrebi kombinovane hormonske treapije u menopauzi(135). Slični trendovi obolevanja zapažaju se i u drugim zemljama kao što su: Velika Britanija, Farncuska i Australija(133). Austrijska studija koja je pratila incidenciju i mortalitet od raka dojke u periodu 1970-2006, ukazuje da je došlo do blagog opadanja obolevanja od raka dojke u navadenom periodu, ali da razlika nije bila statistički značajna(136). Stope incidencije od raka dojke rastu u mnogim afričkim i azijskim zemljama, uključujući i Japan(137). Razlozi za ovaj porast nisu sasvim razjašnjeni, ali se smatra da su su neki od njih promene u reproduktivnom ponašanju, gojaznost, fizička neaktivnost i skrining programi(138). U Centralnoj Srbiji je, u periodu 1999-2009. godine, došlo do blagog porasta obolevanja od raka dojke i kod žena i kod muškaraca. Značajni porast obolevanja kod žena zapaža se u uzrastu 60-69 godina ($y=176,219+6,733x$, $p=0.004$). U Sad-u je u periodu 1975-2006. došlo do porasta obolevanja od raka muške dojke, razlozi za to su nepoznati. Obično se muškarci sa rakom dojke javljaju u kasnijoj fazi bolesti pa je i prognoza lošija, a mamografija se ne preporučuje, jer je bolest retka(133).

Stope mortaliteta od raka dojke kod žena poslednjih 25 godina su stabilne ili opadaju u zemljama Severne Amerike i Evrope(133). Opadanje mortaliteta je rezultat uvođenja efikasnih skrining programa i odgovarajuće terapije(134). Međutim u nekim zemljama Azije, kao što su Japan, Koreja, Tajvan zapaža se porast umiranja od raka dojke kod žena, najverovatnije uslovljen promenama u načinu života koje su posledica privatanja načina života u zapadnim zemljama i odloženog uvođenja efikasnih skrining programa(138). U Centralnoj Srbiji je u navedenom jedanaestogodišnjem periodu došlo do blagog opadanja umiranja od raka dojke kod

žena. Značajno opadanje mortaliteta kod žena zapaženo je u uzrastu 40-49 godina ($y=36,050-1,128x$, $p=0,004$), dok je u zrastu 60-69 i iznad 70 godina zapažen značajan porast mortaliteta(139-144).

U muškoj populaciji Centralne Srbije došlo je do značajnog porasta morataliteta u periodu 1999-2009. godine ($y=0,320+0,021x$, $p=0,044$), kao i u uzrastu 60-69 godina ($y=1,101+0,196x$, $p=0,044$). Rak muške dojke je retko oboljenje pa se o njemu mnogo manje zna nego o raku ženske dojke. Faktori rizika za rak muške dojke su: mutacije BRCA gena, Klinefelterov sindrom, poremećaji testisa, pozitivna porodična istorija za rak dojke muških ili ženskih srodnika i gojaznost(9).

Generalno, prognoza muškog i ženskog raka dojke je slična. U prošlosti je smatrano da muškarci sa rakom dojke imaju lošiju prognozu u odnosu na žene(16,77), ali je konstatovano da je to posledica činjenice da se radi o starijim muškarcima koji su u momentu dijagnoze bolesti imali više komorbiditeta i mnogo češće uznapredovalu fazu bolesti. U studijama gde su grupe muškaraca i žena bile slične po starosti i stadijumu bolesti nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju(8,111-113). U nekim studijama navodi se da je petogodišnje preživljavanje za muškarce sa rakom dojke 58,9%, a za žene 68,2%(114).

U našoj studiji, petogodišnje preživljavanje za muškarce sa karcinomom dojke je iznosilo 55% što je niže u odnosu na podatke iz literature. Ovako nisko petogodišnje preživljavanje u našoj populaciji može se objasniti kasnim otkrivanjem bolesti, zbog čega je bolest već uznapredovala. Kod skoro 50% bolesnika dijagnoza bolesti je postavljena u III kliničkom stadijumu čije je petogodišnje preživljavanje iznosilo 13%, dok kod bolesnika dijagnostikovanih u IV kliničkom stadijumu nije zabeleženo petogodišnje preživljavanje. Pri tome treba imati u vidu da je reč o starijoj populaciji bolesnika (prosečna starost $64,3\pm 10,5$ godina), koja ima i više komorbiditeta, što je zabeleženo i u drugim studijama(102). Zbog progresivnog smanjenja funkcionalnih rezervi mnogobrojnih organa i organskih sistema sa starenjem je povećana učestalost hroničnih bolesti, karcinoma, gerijatrijskog

sindroma, mortaliteta nakon operativnih zahvata, komplikacija nakon elektivne hirurgije, pojava infekcije i neželjenih efekata hemioterapije. U grupi mlađjih ispitanika (≤ 65 godina), naše studije, bilo je 45 osoba sa rakom dojke sa prosečnom starošću od 56,5 godina, a u grupi starijih ispitanika (>65 godina) bilo je 39 osoba sa prosečnom starošću od 68,3 godina, tako da između ispitivanih grupa nije postojala značajna razlika u odnosu na uzrast. U grupi ≤ 65 godina trogodišnje preživljavanje je iznosilo 73%, a petogodišnje 54% (medijana 77 meseci), dok je u starijoj grupi trogodišnje preživljavanje bilo 68%, a petogodišnje svega 60% (medijana 99 meseci) i ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,962$).

Rezultati naše studije pokazuju da je 67,9% bolesnika imalo mesto stanovanja u Beogradu i da između mlađjih i starijih muškaraca nije postojala značajna razlika u odnosu na mesto stanovanja (Beograd/drugo). Ovo se može objasniti na više načina: moguće je da najveći broj bolesnika koji živi u Beogradu gravitira ka našim ustanovama, ili se bolest kod muškaraca van Beograda redje dijagnostikuje u primarnim zdravstvenim službama, ili se šalju na lečenje u ustanove van Beograda. Moguće je da postoji i različita izloženost sredinskim faktorima koji su odgovorni za nastanak raka dojke kod muškaraca. Između muškaraca obolelih od raka dojke u odnosu na mesto stanovanja (Beograd/drugo) nije postojala značajna razlika u petogodišnjem (60% i 50%) i trogodišnjem preživljavanju (73% i 67%).

U našoj studiji čak 89,3% obolelih od raka dojke činili su muškarci koji su bili radnici, a preostalih 10,7% predstavljale su osobe koje su se bavile sledećim zanimanjima: radiolog, ekonomista, pravnik i nastavnik. Između muškaraca obolelih od raka dojke u odnosu na zanimanje (radnici/ostali) nije postojala značajna razlika u odnosu na trogodišnje (70%; 74%) i petogodišnje preživljavanje (54%; 60%). U drugim, do sada publikovanim studijama, nije analizirano preživljavanje u odnosu na zanimanje.

U literaturi je pokazano da 17% bolesnika sa rakom dojke ima najmanje jednog srodnika prvog stepena srodstva sa ovom bolešću, mada se rezultati iako

brojnih studija mogu teško tumačiti zbog retkosti ovih slučajeva(24). Pozitivna porodična anamneza za rak dojke kod muškaraca nosi relativni rizik oboljevanja od 3,98 (16), zbog čega je ovaj podatak veoma bitan prilikom uzimanja anamneze. Smatra se da 5-10% žena sa rakom dojke ima autozomno dominantno nasleđenu mutaciju BRCA1, a u manjem broju i mutaciju BRCA2 gena. Za muškarce, procenjeno je da ova učestalost iznosi 4-40%. Rizik za prisustvo mutacije je viši ukoliko je veći broj srodnika oboleo od raka dojke i ukoliko su oni mlađi. Smatra se da u porodicama u kojima ima obolelih od raka dojke i u kojima je bar jedan muškarac oboleo, rizik za prisustvo BRCA2 mutacije je 60-76%¹⁶. Rak dojke kod muškarca sa BRCA2 mutacijom obično se prezentuje u mlađim godinama i može značiti lošije preživljavanje zbog čega se savetuje genetsko testiranje i savetovanje kod muškaraca. U našoj studiji skoro 30% muškaraca sa rakom dojke je imalo pozitivnu porodičnu anamezu za maligno oboljenje, ali nije dobijena značajna razlika u postojanju pozitivne porodične anamneze za maligna oboljenja između mlađih i starijih muškaraca obolelih od raka dojke. Između osoba sa pozitivnom i negativnom porodičnom anamnezom za maligna oboljenja nije postojala značajna razlika u trogodišnjem (72%; 71%) i petogodišnjem preživljavanju (55%; 58%).

Rak dojke kod muškaraca je uglavnom asimptomatski zbog čega se često otkriva u uznapređevaloj fazi(145). Ukoliko se obrati pažnja na vreme, u 70-90% slučajeva, počinje kao bezbolni čvorić. Zbog predominantno centralne lokalizacije i anatomske blizine, zahvaćenost bradavice se javlja rano i praćena je njenom retrakcijom u 3% slučajeva, a u 6% slučajeva sekrecijom iz bradavice i u 6% slučajeva ulceracijom(146, 147). Pagetova bolest je retka i javlja se kod oko 1% bolesnika. Oko 20% obolelih od raka dojke primeti promene u areoli(147). Rak dojke kod muškarca je retka bolest i na nju se reko sumnja kako od strane bolesnika tako i od strane doktora tako da svi snose odgovornost za kašnjenje u postavljanju dijagnoze. Vreme za postavljanje dijagnoze iznosi 1-8 meseci u razvijenim zemljama(148-150), a 12-15 meseci na Azijsko-Afričkom kontinentu(123,124). Ovo zakašnjenje u postavljanju dijagnoze vodi progresiji bolesti. Dobro je poznato da je, pored statusa aksilarnih limfnih žlezda, stadijum bolesti jedan od često pominjanih nezavisnih prognostičkih varijabli u preživljavanju muškaraca sa rakom

dojke(8,105,117), pa čak i kao pojedinačni faktor rizika nezavistan od veličine tumora ili prisustva metastaza u limfnim nodusima(127). Kod više od 40% muškaraca sa rakom dojke bolest se dijagnostikuje u III/IV stadijumu bolesti. U našem istraživanju, kod skoro 47% bolesnika dijagnoza je bila postavljena u III kliničkom stadijumu, a čak 64,1% bolesnika je imalo tumor veličine do 5cm. Za razliku od žena koje se poveravaju nekolicini ljudi čim primete prve simptome raka dojke(151), muškarci odlažu posetu lekaru za 6-9 meseci i kada primete prve simptome, tako da se kod njih kasno postavlja dijagnoza bolesti(152). Ovakva situacija, po pitanju socijalnih i zdravstvenih navika, prisutna je i kod muškaraca u Srbiji. Interesantno je da je relativni rizik od pojave drugog raka dojke kod lečenog muškarca za 30 puta veća u odnosu na žene kod kojih je taj rizik mnogo niži (4%) (128-153). Sve ovo govori da je zdravstveno prosvetavanje o ovoj bolesti neophodno u budućnosti. Giordano i sar. su pokazali da je kod muškaraca sa rakom dojke petogodišnje preživljavanje 78% u prvom, 67% u drugom, 40% u trećem i 19% u četvrtom stadijumu bolesti (6). U našoj studiji za muškarce obolele od raka dojke petogodišnje preživljanje je bilo 100% za prvi, 87%, za drugi, 38% za treći i 0% za četvrti stadijum bolesti. Inicijalni klinički stadijum bolesti je identifikovan kao značajan nezavisan prediktor preživljavanja kako za sve muškarce, tako i za mlađe muškarce.

Sa stanovišta patologa, ima više sličnosti nego razlika između raka dojke muškaraca i žena, sa svim histološkim podtipovima, uključujući i Pagetovu bolest(79,131). Duktalni karcinom in situ čini oko 10% raka dojke kod muškaraca(6,154). Najčešći način rasta su papilarni i kribriiformni, i većina tumora je niskog gradusa(154,155). Lobularni karcinom in situ je vrlo redak pošto dojka kod muškarca nema terminalne lobuluse, ali se može naći kod invazivnog lobularnog karcinoma(134). Za invazivne karcinome, učestalost javljanja histoloških podtipova kod muškaraca i žena je slična, ali se razlikuju po relativnim distribucijama(6). Podaci studije sprovedene na više od 2000 muškaraca sa rakom dojke pokazuju da je najučestaliji duktalni ili neklasifikovani karcinom (93,7%), zatim sledi papilarni (2,6%), mucinozni (1,8%) i lobularni karcinom (1,5%) (6,101). Ova distribucija je suprotna onoj koja se viđa kod žena sa rakom dojke, gde je skoro 12% lobularnih

tumora. U našoj studiji 78,6% muškaraca sa rakom dojke je imalo invazivni duktalni karcinom, 14,3% invazivni lobularni karcinom, a 7,1% druge tipove (Paget ili medularni karcinom). Između mlađjih i starijih muškaraca sa rakom dojke nije postojala značajna razlika u odnosu na tip tumora. Takođe, nije dobijena ni značajna razlika u preživljavanju obolelih od karcinoma dojke u odnosu na tip malignog tumora, ali je zapaženo najduže petogodišnje preživljavanje kod osoba sa verifikovanim duktalnim invazivnim karcinomom.

U velikim serijama muškaraca sa tumorom dojke gde je beležen gradus tumora nađeno je da 12-20% bolesnika imaju gradus I, 54-58% gradus II, i 17-33% gradus III što je slično i raspodeli gradusa kod raka dojke kod žena(146). Prema literaturnim podacima, visok histološki gradus tumora u univarijantnoj statističkoj analizi udružen sa lošijom prognozom raka dojke kod muškaraca, dok u multivarijantnoj analizi ova značajnost nije potvrđena(147). U našem istraživanju, najveći procenat (75%) muškaraca sa rakom dojke je imao tumor II gradusa (75%), a najmanji (7,1%) tumor I gradusa. Između mlađjih i starijih muškaraca sa rakom dojke nije postojala značajna razlika u odnosu na gradus tumora. Petogodišnje preživljavanje za osobe koje su imale tumor I gradusa je bilo 100%, II gradusa 63%, a III gradusa 13%. Gradus tumora je identifikovan kao značajan nezavisan prediktor preživljavanja.

Veličina tumora predstavljaju jasan prognostička faktor za rak dojke kod muškaraca koji nije diseminovan(102,156). Muškarci sa veličinom tumora 2-5cm imaju 40% veći rizik od smrti u odnosu na bolesnike sa tumorom manjim od 2cm, tj. 5-godišnje preživljavanje muškaraca sa rakom dojke manjim od 2cm je 74% u odnosu na 37% kod onih sa tumorom većim od 5cm(6,157). U našem istraživanju, 37,5% bolesnika je imalo tumor veličine 2-5cm (T2), a 26,6% tumor manji od 2cm (T1) i 18,7% tumor veći od 5cm (T3). Između mlađjih i starijih muškaraca sa rakom dojke nije postojala značajna razlika u odnosu na veličinu tumora. Medjutim, osobe sa manjom veličinom tumora su značajno imale duže preživljavanje u odnosu na osobe sa većim tumorima. Petogodišnje preživljavanje osoba sa tumorom ≤ 2 cm (T1) je bilo 100%, a sa tumorom većim od 5 cm (T3) 38%. Veličina tumora je

značajan prediktor preživljavanja, ali nije identifikovana kao nezavisan prediktor preživljavanja.

Muškarci i lekari često ne obraćaju dovoljno pažnje na moguće promene na dojčkama. Zbog toga se aksilarna limfadenopatija, suspekt na metastatski izmenjene limfne noduse, sreće kod oko 37,7% osoba sa rakom dojke(158), a u nekim studijama čak kod 40-55% ispitanika(159), dok je kod žena ova učestalost manja i iznosi 29,2%. Muškarci imaju 1,6 puta veću verovatnoću da su zahvaćeni limfni nodusi u aksili(160). Razlog ovako velikog procenta je i lokalizacija raka dojke kod muškaraca u centralnoj retroaleolarnoj regiji koja je bogata limfnom drenažom, pa se zbog toga i smatra da ovaj rak ima pretenzija prema diseminaciji limfnim putem. Zahvaćenost limfnih čvorova je značajan prognostički faktor kod muškaraca sa rakom dojke. Bolesnici sa zahvaćenim limfnim nodusima imaju 50% veći rizik od smrti(6,161). Kao i kod žena, veći broj pozitivnih aksilarnih nodusa takodje je udružen sa lošijom prognozom(6,162). Jedna od studija je pokazala da je status aksilarnih limfnih žlezda jedini značajni nezavisni prognostički faktor prema rezultatima multivarijantne analize(152). Petogodišnje preživljavanje za bolesnike bez zahvaćenih limfnih žlezda je 70%, dok je kod bolesnika sa diseminacijom bolesti u limfne žlezde 37-54% (106,153).

U našem istraživanju broj bolesnika sa do 3 pozitivna nodusa je bio oko 67%, bez razlike u odnosu na starost, što potkrepljuje gore iznete nalaze o kasnom otkrivanju bolesti. Osim toga osobe bez sekundarnih depozita u regionalnim limfnim žlezdama su značajno duže preživljavale nego osobe sa jednim ili više pozitivnih limfnih nodusa. Petogodišnje preživljavanje za osobe bez pozitivnih limfnih nodusa je bilo 90%, sa 1-3 nodusa 87%, 4-7 nodusa 40%, dok je u osoba sa preko 8 pozitivnih limfnih nodusa iznosilo svega 63%, što izdvaja ovu kliničku osobinu kao značajan prognostički faktor za dužinu preživljavanja. Međutim, broj pozitivnih nodusa nije identifikovan kao nezavisan prediktor preživljavanja.

Lečenje raka dojke najčešće uključuje radikalnu mastektomiju, eventualnu postoperativnu radioterapiju, hemioterapiju i/ili hormonsku terapiju na osnovu konsenzusnih vodiča za lečenje ženskog raka dojke. Međutim isti, najčešće

primenjivani „Sant Gallenski“ konsenzus se ne može apsolutno primeniti na muškarce zbog polnih razlika koji značajno utiču na izbor terapije, mada se za lečenje raka dojke kod muškaraca preporučuju vodiči za lečenje postmenopauzalnog raka dojke kod žena(111).

Većina muškaraca se leči modifikovanom radikalnom mastektomijom sa aksilarnom disekcijom ili biopsijom stražarskih limfnih nodusa (od engleske reči „sentinel node biopsy“) (103-109). Radikalna mastektomija se često izvodila, ali retrospektivne studije su pokazale da su rezultati ove hirurške intervencije gotovo isti rezultima kada je urađena manje invazivna operacija (153,154). Međutim, poštedne operacije kod muškaraca, naročito u ranom stadijumu, nisu uobičajene zbog nedostatka tkiva dojke, kao i centralne lokalizacije tumora. Disekcija aksilarnih limfnih nodusa je od velikog terapijskog značaja, zato što je pokazano da muškarci kojima nije urađena ova intervencija imaju lošiju prognozu(152,155). Na primer, u seriji od 397 bolesnika sa rakom dojke, kod 13% bolesnika kod kojih nije bila urađena disekcija aksile imalo je regionalni nodalni relaps u odnosu na 1,2% bolesnika kojima je urađena ova intervencija(155). Poštedne operacije se primenju ali u manjem obimu i uglavnom na zahtev pacijenta. Brojne studije su pokazale da biopsija stražarskih limfnih nodusa ima malu specifičnost i senzitivnost te da se ista metoda za sada ne preporučuje kao standardna procedura već kao prihvatljiva metoda(156), ali su ovi rezultati nekonzistentni zbog malog broja bolesnika. Primer jedne od najvećih serija bolesnika, je studija Gentilini i sar.(104) koji su kod 32 bolesnika sa rakom dojke u ranom stadijumu bez kliničkih znakova prisustva bolesti u aksili primenili „sentinel node” tehniku. Kod 26 bolesnika bez znakova bolesti nije dalje rađena disekcija dok kod ostalih 6 sa pozitivnim limfnim nodusima jeste. Posle medijane praćenja od 30 meseci nije zabeležen relaps bolesti kod svih 26 bolesnika kod kojih je rađena samo „sentinel” tehnika. Zaključak studije je da se kod klinički negativnih bolesnika, bez zahvaćenih nodusa pri ovoj tehnici ne mora ići dalje sa disekcijom aksile. Od ukupno sedam velikih studija na 1436 bolesnika, sve su imale pozitivne zaključke osim jedne(157-162). U našem istraživanju radikalna mastektomija je bila operacija izbora kod ukupno 66,7% bolesnika, bez obzira na starosnu dob, što odgovara literaturnim podacima.

Prognoza bolesnika sa rakom dojke koji je lečen radikalnom operacijom na prvom mestu zavisi od toga da li su prisutne aksilarne metastaze, a zatim od veličine tumora(150). Bolesnici sa *in situ* lezijama imaju odličnu prognozu i nisku stopu relapsa (163). Ako se uzme u obzir da je u našoj studiji 64,1% bolesnika imalo tumor do 5cm, a 37% je bilo bez zahvaćenih limfnih žlezda u aksili, onda je jasno zbog čega je preživljavanje značajno ($p<0,001$) duže kada je izvedena radikalna hirurška intervencija u odnosu na parcijalnu operaciju ili biopsiju tumora. Vrsta operacije je značajan prediktor preživljavanja, ali nije identifikovana kao nezavisan prediktor preživljavanja.

Savremeno shvatanje o pojavi subkliničkih mikrometastaza u vreme operacionog zahvata objašnjava neophodnost primene dodatnog, „adjuvantnog” sistemskog lečenja najvećeg broja bolesnika za koje je dokazano da produžava preživljavanje. Adjuvantna terapija se primenjuje nakon operativnog zahvata i to u vidu hemioterapije i/ili hormonske terapije. Odluka o adjuvantnoj terapiji se donosi na osnovu prognostičkih faktora i to takozvanih „klasičnih faktora” od kojih su najvažniji: 1) zahvaćenost i broj pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, 2) veličina tumora, 3) histološke karakteristike tumora (gradus i tip), 4) životna dob, 5) status steroidnih receptora u primarnom tumoru (ER i PR), i 6) ekspresija HER-2 receptora. Ovi faktori se mogu koristiti i u odabiru terapije za muškarce obolele od raka dojke.

Sistemska adjuvantna terapija poboljšava prognozu kod bolesnika sa rakom dojke i zahvaćenim limfnim nodusima(164,165). Margarita i sar.(166) su na retrospektivnoj seriji od 50 bolesnika pokazali da je medijana preživljavanja za bolesnike koji su samo operisani (33 meseca) značajno manja u odnosu na one koji su imali i adjuvantnu terapiju (86 meseci) i pri tome nije nađena razlika u odnosu na modalitet primenjene adjuvantne terapije.

Karcinom dojke u muškaraca, slično kao kod žena, može biti hormonski osetljiv i hormonski rezistentan, zbog čega se obavezno određuje status steroidnih

receptora tumora (estrogeni receptori- ER i progesteronski receptori -PR) i sprovodi se HER-2 analiza. Analizom literaturnih podataka na 46 serija bolesnika između 1942. i 2000.-te godine nađeno je da je 81% muškaraca sa rakom dojke imalo ekspresiju ER, a 74% ekspresiju PR (167). I naredna velika retrospektivna studija Giordan-a i sar.(6) na 2.537 muškaraca i 383.146 žena, iz baze SEER, je pokazala još veću učestalost javljanja pozitivnosti receptora (90,6% pozitivnih ER kod muškaraca i 76% pozitivnih PR). Osim toga, 81,2% tumora kod muškaraca je ekspresiralo PR (660 poznatog statusa) u odnosu na 66,7% tumora kod žena (116.195 poznatog statusa) ($p < 0,001$). Znači, ekspresija ovih hormonskih receptora je čak značajno verovatnija kod raka dojke kod muškarca nego kod žene, i u slučaju da se podaci izjednače prema stadijumu, gradusu i starosti(117,168,169). Kao i kod žena, stopa pozitivnosti hormonskih receptora raste sa starošću bolesnika(6). Kod žena, stopa negativnih ER prestaje da raste posle pedesete godine, ali stopa pozitivnih ER tumora nastavlja da raste i posle ove starosne dobi. Kod muškaraca je ovaj obrazac manje jasan zbog malog broja bolesnika, ali izgleda da incidencija negativnih ER tumora nastavlja da raste i u starosti samo sporije u odnosu na povećanje incidencije ER pozitivnih tumora. Sklonost ka pozitivnošću receptora kod muškaraca može da bude posledica niske koncentracije estrogena u organizmu muškarca. Slična situacija se sreće i kod postmenopauzalnih žena, što je dovelo do pretpostavke da je receptor pozitivan kao posledica aberantnog povećanja aktivnosti steroidnog receptora i konsekventne aktivacije njegovog ciljnog mesta. Negativni hormonski status je udružen sa lošijom prognozom(170). Nasuprot ER i PR, ekspresija HER-2 prisutna kod oko 15% obolelih(96), sa lošim prognostičkim značajem, kao i lošijim odgovorom na CMF protokol(171) i primenu Tamoksifena(172):

Opseg ispoljavanja androgenih receptora kreće se od 34% do 95%, mada njegova uloga kod raka dojke(172,173) nije razjašnjena i ekspresija ovog receptora ne utiče na prognozu bolesti(172-175). U poslednje vreme se istraživanja svode na molekularnu genetiku i sofisticirane mikroerej imprinte tumora. Rak dojke kod žena je na osnovu mikroerej studija podeljen u četiri molekularna podtipa sa različitim kliničkim ishodom: luminalni tip (A,B, ER-/AR+), tip sa prekomernom ekspresijom HER-2, tip sličan normalnom i tip sličan bazalnom(175-180). Ge i sar.(181) su

subklasifikovali rak dojke kod muškaraca na osnovu imunoprofila raka i to kod 42 obolela muškarca. Luminalni podtip A je bio najučestaliji (83%), zatim je sledio luminalni B podtip (17%), dok tip sa prekomernom ekspresijom HER-2 i tip sličan bazalnom nisu identifikovani. Osobe sa luminalnim B podtipom (fenotipa HER2+/ER+ i/ili PR+) su češće imali visok nuklearni gradus. Međutim, nije bilo značajne razlike između podtipova u odnosu na prisustvo metastaza i stadijuma bolesti. Nedostatak ove studije je bio što nema zaključaka o korelaciji fenotipa i kliničkom ponašanju tumora, kao i podataka o praćenju bolesnika zbog kratkog vremena trajanja studije.

U našem istraživanju, 69,1% muškaraca sa rakom dojke je imalo ER+ status, 60,5% PR+ status, a 14,5% je imalo HER2 receptore. Stariji muškarci sa rakom dojke su značajno češće imali ER+ status u odnosu na mlađe muškarce, dok značajne razlike nisu postojale u odnosu na prisustvo HER2 receptora i PR+ status. U analizi preživljavanja naših bolesnika, status ER i HER-2 receptora nije uticao na dužinu preživljavanja. Međutim, osobe sa PR+ statusom su značajno bile sa dužim preživljavanjem u odnosu na osobe sa PR- statusom. Petogodišnje preživljavanje je za osobe sa pozitivnim progesteronskim receptorima je bilo 69%, a za osobe sa negativnim progesteronskim receptorima 38%. PR+ status je značajan prediktor preživljavanja, ali nije identifikovan kao nezavisan prediktor preživljavanja.

Pošto je većina karcinoma dojke hormonski zavisna u svom rastu samim tim je responzivna na hormonske manipulacije. Standard hormonske terapije u prvoj liniji je antiestrogen Tamoxifen. Klinička ispitivanja pokazuju da se korist od terapije Tamoksifenom može postići i kod receptor negativnih tumora, ali u znatno manjoj meri. Zato se uvek mora praviti razlika između bolesnika koji su potpuno bez receptora od onih sa niskim nivoima receptora. U našoj studiji standardna adjuvantna hormonska terapija sa Tamoksifenom je bila primenjena kod 59,5% bolesnika. Između mlađih i starijih muškaraca nije postojala značajna razlika u odnosu na primenu Tamoksifena.

Najčešće primenjivan lek od adjuvantne hormonske terapije je Tamoksifen. Retrospektivne studije su pokazale da primena adjuvantne hormonske terapije (Tamoksifen) utiče na duže preživljavanje ovih bolesnika(101). U jednoj studiji(180), 39 bolesnika sa rakom dojke koji su imali ER+ status i stadijumom II ili operabilni stadijumom III je lečeno adjuvantno Tamoksifenom jednu ili dve godine. Oni su imali značajno duže petogodišnje preživljavanje (61% i 44%, $p=0,006$) i slobodno vreme bez bolesti (55% i 28%, $p=0,005$) u odnosu na kontrolu. Optimalno trajanje lečenja Tamoksifenom kod žena je pet godina i veću korist imaju i muškarci koji su lečeni duže od jedne ili dve godine. Giordano i sar.(10) su u studiji na 38 bolesnika (35 je primalo Tamoksifen) pokazali da je značajno manja učestalost recidiva i bolje ukupno preživljavanje kod bolesnika koji su primali adjuvantnu hormonsku terapiju u odnosu na one bez adjuvantne terapije. Primena inhibitora aromataze kod muškaraca još uvek nije razjašnjena obzirom da nema biološkog opravdanja(182). Naime, 20% estrogena(183) kod muškaraca stvaraju testisi što je nezavisno od enzima aromataze i samim tim ga ova vrsta terapije ne blokira. To znači da kompletna inhibicija estrogena ne može da se postigne bez orhiektomije. Međutim, gonadalna ablacija analogom gonadotropin-oslobađajućeg hormona, kao što je goserelin zajedno sa inhibitorom aromataze, bi mogli da postignu kompletnu supresiju estrogena, ali ovakva istraživanja u vidu studija još nisu rađena.

U našoj studiji muškarci sa rakom dojke koji su dobijali adjuvantnu hormonsku terapiju (Tamoksifen) su imali značajno ($p=0,210$) duže preživljavanje u odnosu na osobe bez ove terapije. Primena adjuvantsne hormonske terapije predstavlja značajan nezavisan prediktor preživljavanja.

Bolesnici sa ER- rakom dojke bi adjuvantno trebalo lečiti hemioterapijom(165) mada starija životna dob inicijalno često ograničava ovaj modalitet lečenja. Adjuvantna hemioterapija se u brojnim serijama bolesnika obično primenjuje kod bolesnika sa pozitivnim limfnim nodusima u aksili ili sa stadijumom bolesti II i višim(11). Primena adjuvantne hemioterapije je pokazala produženje preživljavanja kod muškaraca sa rakom dojke(184,166). U jedinoj prospektivnoj studiji sa 24 bolesnika sa rakom dojke (stadijum II sa pozitivnim žlezdama u aksili)

koji su lečeni CMF protokolom, 5-godišnje preživljavanje je bilo više od 80% što je značajno bolje u odnosu na kontrole(185). U jednoj studiji, 13 bolesnika koji su lečeni samo adjuvantnom hemioterapijom (81% na protokolu sa antraciklinima) imali su petogodišnje preživljavanje veće od 86% što je takodje bolje u odnosu na istorijske kontrole(89). U retrospektivnim analizama bolesnika sa rakom dojke koji su lečeni sa jednim ili više modaliteta terapije (hormonskom, radioterapijom ili hemioterapijom) medijana preživljavanja je 86 meseci, što je značajno bolje u odnosu na 33 meseca kod bolesnika koji su lečeni isključivo operacijom. Adjuvantno lečenje je imalo najviše efekta kod tumora većih dimenzija, sa pozitivnim nodusima u aksili i slabo diferentovanih tumora(117,186). Međutim, prilikom odluke o primeni sistemske hemioterapije treba se voditi činjenicom da je reč o toksičnoj terapiji i da je preko 30% muškaraca sa rakom dojke starije od 70 godina(117,187) te je ona prevashodno indikovana kod muškaraca sa receptor negativnim statusom raka dojke i mogućim rizikom od relapsa bolesti. U našem istraživanju je bila prisutna značajna razlika u izboru hemioterapijskog protokola pri primeni adjuvantne hemioterapije kod dve ispitivane starosne grupe. Mlađi muškarci sa rakom dojke su statistički značajno češće bili lečeni CMF protokolom u odnosu na muškarce starije životne dobi gde je izbor bio FAC protokol ($p=0,002$). Izmedju ispitanika koji su bili sa i bez adjuvantne hemioterapije nije postojala značajna razlika u odnosu na dužinu preživljavanja.

Pošto se rak dojke kod muškaraca kasnije otkriva, to je češće prisutna i uznapredovala bolest inicijalno(6,184). Mesta metastatske bolesti su slična onima kod žena: kosti, pluća, jetra, mozak i dr. Medijana preživljavanja bolesnika sa metastatskom bolešću je približno 26,5 meseci od inicijalne dijagnostike(188,189). U našem istraživanju 46,4% muškaraca sa rakom dojke je imalo metastaze u momentu postavljanja dijagnoze. Izmedju mlađih i starijih muškaraca nije postojala značajna razlika u odnosu na prisustvo metastaza. Osobe bez metastaza su imale značajno duže preživljavanje u odnosu na osobe sa metastazama. Prema mestu javljanja metastaza, značajno duže prosečno preživljavanje su imale osobe sa metastazama na kostima, u odnosu na osobe sa mestazama u mekim tkivima, viscelarnim i

višestrukim metastazama. Metastaze predstavljaju značajan prediktor preživljavanja, ali nisu nezavisan prediktor preživljavanja za obolele od karcinoma dojke.

Pošto većina muškaraca sa rakom dojke ima dobar odgovor na primenu hormonske terapije, ranije su kod metastatskog raka dojke primarni hirurški modaliteti lečenja bile agresivne procedure tipa orhiektomije, hipofizektomije, i adenektomije(190). Orhiektomija je bila standardni pristup lečenju metastatske bolesti sa stopom dobrog odgovora 32-50%. Kastracija je takođe povećavala verovatnoću dobrog odgovora na drugu liniju ablativne terapije, tako da bolesnici kod kojih nije bilo odgovora posle orhiektomije su postizali dobar odgovor u lečenju posle adenektomije ili primene Tamoksifena(191). Hormonska terapija je atraktivna alternativa ablativnim hirurškim metodama pošto se izbegava operativni morbiditet i mortalitet, reverzibilna je i psihološki prihvatljivija za muškarca. Ukupni odgovor na primenu hormonske terapije je značajan i iznosi 75% za androgene, 57% za antiandrogene, 50% za steroide, 32% za estrogene, 50% za progestine, 40% za aminoglutetimid i 45% za Tamoksifen(179). Tamoksifen se sada smatra prvom terapijskom linijom za lečenje metastatskog raka dojke kod muškaraca(182). Međutim, za sada nedostaju randomizovane studije koje bi procenile efektivnost i toksičnost Tamoksifena kod muškaraca. U jednoj studiji je pokazano da muškarci mogu da imaju ozbiljne neželjene reakcije na terapiju Tamoksifenom (duboke venske tromboze (10%), smanjenje libida (29%), dobijanje na telesnoj težini (25%), promene raspoloženja (21%), crvenila lica i navala vrućine (21%) i depresija (17%))^{192,193}. Terapija je obustavljena kod 21% bolesnika zbog ovakvih neželjenih reakcija što je značajno više u odnosu na žene gde se broj neželjenih reakcija javlja kod 4-7% bolesnika(194,195). U prvim prikazima slučajeva, izgledalo je da je Tamoksifen manje toksičan za muškarce u odnosu na žene(196), a zaključci nekih radova su ukazivali da bolji odgovor na Tamoksifen imaju bolesnici sa prethodnom orhiektomijom u odnosu na one kod ovih ova procedura nije sprovedena. Iskustvo u primeni selektivnih inhibitora aromataze kod muškaraca sa rakom dojke je takodje vrlo ograničeno. Iako su prekliničke studije ukazivale da imaju manju efikasnost kod muškaraca u odnosu na žene(122), rezultati studija na manjem broju serija bolesnika ipak opravdavaju njihovu relativno čestu primenu kod muškaraca sa uznapredovalim

rakom dojke(123). Prema podacima iz literature, od 21 ispitanika četvero (19%) je imalo dobar odgovor na lečenje neselektivnim inhibitorom aromataze – aminoglutetimid(129). Fulvestrant (derivat estradiola), je antagonist estrogena(124,130) koji se kompetitivno vezuje i degradira receptore za estrogen u tumoru raka dojke. Pokazano je da je lek efikasan u lečenju postmenopauzalnih žena sa meatstatskim tumorom dojke(188). Do sada postoje podaci za samo mali broj obolelih muškaraca koji su lečeni fulvestrantom kod metastatskog raka dojke(197).

Sistemska hemioterapija se obično smatra drugom terapijskom linijom kod metastatskog raka dojke kod muškaraca. Jedna studija je poredila rezultate lečenja hemioterapijom prema hormonoterapiji i našla dobar odgovor na primenu hormonske terapije(195). Međutim, mesto u primeni hemioterapije je kod bolesnika koji nisu odgovorili na hormonsku terapiju, zatim kod bolesnika sa receptor negativnim rakom, kao i kod lečenja bolesnika sa visceralnim metastazama koje su životno ugrožavajuće. Ukupna stopa odgovora za hemioterapijske protokole je oko 40%¹⁷⁰. Procenjene su i stope odgovora na pojedinačne hemioterapijske protokole: 67% za FAC, 55% za Doksorubicin i Vinkristin, 53% za Ciklofosfamid kao monoterapiju, 33% za CMF i 13% za Fluorouracil(147). U našem istraživanju sistemska hemioterapija je primenjena kod 52,1% muškarca sa rakom dojke. Izmedju mlađjih i starijih muškaraca nije postojala značajna razlika u primeni ove terapije. U ovoj studiji, je uočeno da je trogodišnje (88%) i petogodišnje (85%) preživljavanje značajno duže kod onih koji su primali sistemska hemioterapiju, nego kod onih bez ove terapije (57% i 34%). Sistemska hemioterapija je značajan prediktor preživljavanja, ali nije identifikovana kao nezavisan prediktor preživljavanja.

Od strane različitih autora su identifikovani brojni prediktori preživljavanja za muškarce obolele od karcinoma dojke(193). Između ostalih, stadijum tumora(6,9,196) i status aksilarnih limfnih nodusa (195,197,184,150) se stalno izdvajaju kao najznačajniji nezavisni prediktori ukupnog preživljavanja. U univarijantnoj analizi, negativni hormonski status i visok gradus tumora su značajni za lošije preživljavanje, ali se ne identifikuju značajnim u multivarijantnoj

analizi(196,197). Kod bolesti koja nije diseminovana, najznačajniji prognostički indikatori su veličina tumora i zahvaćenost aksilarnih limfnih nodusa(6,189). Jedna studija sa 65 bolesnika sa rakom dojke kod muškaraca pokazala je da je klinički stadijum pojedinačna najznačajniji prediktor koji utiče na preživljavanje nezavisno od veličine tumora ili prisustva metastaza(6). Ipak, druga studija je na osnovu multivarijantne analize pokazala da je status aksilarnih nodusa jedini statistički značajan prognostički prediktor(198). Uloga molekularnih markera još uvek nije dovoljno rasvetljena.

ER+ i PR+ se smatraju prognostički povoljnim kod muškaraca sa rakom dojke, slično kao kod žena(170). Međutim, nekoliko studija je pokazalo da i ako ER pozitivnost ukazuje na bolje preživljavanje u univarijantnoj analizi, ova razlika nije više značajna posle prilagođavanja za veličinu tumora, status limfnih nodusa i starost(6,170,179,196). Uloga androgenog receptora kao prognostičkog faktora je kontroverzna i većina studija nije pokazala vezu između statusa ovog receptora i preživljavanja(174). Nasuprot, skorija studija je ukazala da je ekspresija androgenog receptora značajan prediktor kraćeg vremena bez bolesti i ukupnog preživljavanja(199).

U našoj studiji značajni nezavisni prediktori povezani sa dužim preživljavanjem obolelih od karcinoma dojke su: viši inicijalni stadijum bolesti, viši gradus tumora, primena adjuvantne hormonske terapije (tamoksifen) i prisustvo relapsa.

7. ZAKLJUČCI

1. U Centralnoj Srbiji, za period 1999-2009. godine, procentualno učešće obolelih od raka dojke medju svim obolelima od malignih tumora je iznosilo 24,2% za žene i 0,5% za muškarce, a procentualno učešće umrlih od raka dojke medju svim umrlim od malignih tumora 18,9% za žene i 0,3% za muškarce.
2. Tokom jednaestogodišnjeg perioda, u Centralnoj Srbiji je od raka dojke prosečno obolevalo 2.800 žena i 61 muškarac i umiralo je 1.068 žena i 23 muškaraca.
3. Žene su oko 46 puta češće i obolevale i umirale od raka dojke u odnosu na muškarce.
4. Prosečna standardizovana stopa incidencije, za period 1999-2009. godine, u Centralnoj Srbiji je iznosila 61,0/100.000 kod žena i 1,4/100.000 kod muškaraca, dok su prosečne stope mortaliteta bile 20,4/100.000 kod žena i 0,4/100.000 kod muškaraca.
5. U periodu 1999-2009. godine, u Centralnoj Srbiji došlo je porasta obolevanja od raka dojke kod žena i kod muškaraca, a opadanja umiranja u ženskoj i značajnog porasta umiranja u muškoj populaciji.
6. Umiranje od raka dojke je retko pre 40 godine kod oba pola, a zatim prosečne uzrasno specifične stope mortaliteta rastu sa godinama starosti i najviše su kod osoba starih 70 i više godina.
7. U ženskoj populaciji, tokom jedanaest godina, došlo je do značajnog porasta obolevanja samo u uzrastu 60-69 godina ($y=176,219+6,733x$, $p=0,004$). Takodje, kod žena dolazi do značajnog porasta trenda umiranja u uzrastu 60-69 godina ($y=72,515+1,678x$; $p=0,001$) i kod starijih od 70 godina ($y=91,436+3,411x$; $p=0,001$), ali i do značajnog opadanja umiranja u uzrastu 40-49 godina ($y=36,050-1,128x$; $p=0,004$).

8. U muškoj populaciji jedino dolazi do značajnog porasta umiranja od raka dojke u uzrastu 60-69 godina ($y=1,101+0,196x$; $p=0,044$).
9. Od 84 muškarca obolela od raka dojke 46,4% je bilo starije od 65 godina, 67,9% je živelo u Beogradu, 89,3% su činili radnici, 89,2% je imalo nizak ili srednji stepen obrazovanja, a 29,8% je bilo sa pozitivnom porodičnom anamnezom za maligne bolesti.
10. Najveći broj muškaraca obolelih od raka dojke (78,6%) je imalo invazivni duktalni karcinom (78,6%) i invazivni lobularni karcinom (14,3%), a samo 6% malignih tumora je otkriveno u I kliničkom stadijumu bolesti.
11. Kod oko 76% ispitanika bio je prisutan gradus tumora 2, a kod 17,9% gradus tumora 3.
12. Rak dojke kod muškaraca je kod skoro 2/3 ispitanika otkrivan u T1 i T2 stadijumu.
13. Samo 37% obolelih je bilo bez pozitivnih limfnih nodusa, a 53,6% bez metastatske bolesti.
14. Kod skoro 2/3 ispitanika bile su prisutne viscelarne metastaze ili metastaze na kostima.
15. Relaps bolesti je uočen kod 47% ispitanika.
16. Kod 69,1% ispitanika postojao je ER+ status, kod 60,5 PR+ status i kod 14,5% prusustvo HER 2 receptora.
17. Radikalna mastektomija je sprovedena kod 66,7% ispitanika, a 35,7% osoba je primilo adjuvantnu hemioterapiju (CMF), 59,5% adjuvantnu hormonsku terapiju sa Tamoksifenom, 29,8% adjuvantnu radioterapiju, a 52,1% sistemsku hemioterapiju.

18. Ukupno trogodišnje preživljavanje za muškarce sa rakom dojke je iznosila 71%, a petogodišnje 55%.

19. Dužina preživljavanja obolelih od karcinoma dojke značajno se smanjuje sa višim kliničkim stadijumom bolesti ($p < 0,001$), većim gradusom tumora ($p < 0,001$), povećanjem veličine tumora ($p = 0,002$) i broja pozitivnih nodusa ($p = 0,005$), sa postojanjem metastaza ($p < 0,001$), kao i sa pojavom relapsa bolesti ($p < 0,001$).

20. Muškarci sa radikalnom hirurškom intervencijom su imale značajno ($p < 0,001$) duže preživljavanje u odnosu na osobe sa uradjenom biopsijom i parcijalnom operacijom.

21. Značajno ($p = 0,023$) duže preživljavanje su imali ispitanici sa pozitivnim progesteronskim receptorima nego ispitanici sa negativnim progesteronskim receptorima u tumoru.

22. Osobe sa adjuvantnom hormonskom terapijom (Tamoksifen) su imali statistički značajno ($p = 0,21$) duže preživljavanje u odnosu na osobe bez ove terapije, kao i osobe koje su primale sistemska hemioterapiju ($p < 0,001$) u odnosu na one bez ove terapije.

23. Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize, nezavisni prediktori preživljavanja za muškarce obolele od raka dojke su: inicijalni stadijum bolesti ($p = 0,006$), gradus tumora ($p = 0,0006$), primena adjuvantne hormonske terapije ($p = 0,039$) i relaps bolesti ($p = 0,044$).

24. Stariji muškarci (≤ 65 godina) su značajno češće, u odnosu na mlađe muškarce (< 65 godina), imali ER+ status, a mlađi muškarci su značajno češće, u odnosu na starije, dobijali CMF adjuvantnu hemioterapiju.

25. Kod starijih (> 65 godina) muškaraca obolelih od karcinoma dojke ni jedan od ispitivanih prediktora preživljavanja nije bio nezavisno povezan sa dužinom preživljavanja, a kod mlađjih muškaraca (≤ 65 godina) niži inicijalni stadijum bolesti ($p=0,002$) i niži gradus tumora ($0,019$) su identifikovani kao nezavisni prediktori povezani sa dužim preživljavanjem.

8. LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon, France: International Agency for researche on Cancer: 2010.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press Lyon, 2004.
3. Miljus D, Vukicevic A, Ivkovic S. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2004. registar za rak u centralnoj Srbiji, Institut za zastitu zdravlja Srbije, Beograd, 2008.
4. Registar za maligne neoplazme Vojvodine. Institut za onkologiju Vojvodine, nepublikovani podaci.
5. Zavod za statistiku Republike Srbije, baza podataka mortalitetne statistike, podaci za 2006. godinu (nepublikovani podaci, obradjeni u odeljenju Epidemiologije i prevencije, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije 2007.
6. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678–687.
7. Ewertz M, Holmberg L, Karjalainen S, Tretli S, Adami Ho. Incidence of male breast cancer in Scandinavia, 1943-1982. *Int J Cancer* 1989;43:27-31.
8. Korde LA, Zujewski JA, Kami L, Cardoso F. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2114-2122.
9. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-26.
10. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101(1):51-57.

11. Nahleh Z, Girnius S. Male breast cancer: a gender issue. *Nature Clinical Practice Oncology* 2006;3(8):428-437.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistic 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
13. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998;34:1341–1347.
14. Schottenfeld D, Lillienfeld A, Diamon H. Some observations on the epidemiology of breast cancer among males. *Am J Public Health* 1963;53:890–897.
15. Joli R, Weiss JR, Mozsich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-6.
16. Xu K. A case-control study on male breast cancer. *Chinese Public Health* 1991;10:1–4.
17. Brewster A, Helzlsouer K. Breast cancer epidemiology, prevention, and early detection. *Curr Opin Oncol* 2001;13:420–425.
18. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer—a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001;40:467–471.
19. Johnson KC, Pan S, Mao Y. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:253–263.
20. Casagrande JT, Hanisch R, Pike MC, Ross RK, Brown JB, Henderson BE. A case-control study of male breast cancer. *Cancer Res* 1988;48:1326–1330.
21. Lynch HT, Watson P, Narod SA. The genetic epidemiology of male breast carcinoma. *Cancer* 1999;86:744–746.
22. Rosenblatt KA, Thomas DB, McTiernan A, Austin MA, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Breast cancer in men: aspects of familial aggregation. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:849–854.

23. Lenfant-Pejovic MH, Mlika-Cabanne N, Bouchardy C, Auquier A. Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case-control study. *Int J Cancer* 1990;45:661–665.
24. Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997;72: 54–65.
25. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997;60:313–319.
26. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutation are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 1998;58:1367-1371.
27. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–689.
28. Wooster R, Bignell G, Lancaster A, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-792.
29. Davies AA, Masson JY, McIlwraith MJ, Stasiak AZ, Stasiak A, Venkiaraman AR, West SC. Role of BRCA2 in control of the RAD51 recombination and DNA repair protein. *Mol Cell* 2001;7:273–282.
30. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13:123–125.
31. Thoriacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, Olafsdottir G, Jonasson JG, Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE. Study of single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Gen* 1997;60:1079-1085.

32. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088–2090.
33. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle response to DNA damage. *Cancer science* 2004;95:866-71.
34. The Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-1316.
35. Sverdlov RS, Barshack I, Bar Sade RB, Baruch RG, Hirsch-Yehezkel G, Dagan E et al. Genetic analyses of male breast cancer in Israel. *Genet Test* 2000;4:313–317.
36. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:R2.
37. Csokay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Bezsnyak I, Ramus S, Ponder B et al. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res* 1999;59:995–998.
38. Tirkkonen M, Kainu T, Loman N, Johansson OT, Olsson H, Barkadottir RB et al. Somatic genetic alterations in BRCA2-associated and sporadic male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:56–61.
39. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saiva C, Aceto G et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003;63:342–347.
40. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutation are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 1998;58:1367-1371.
41. Struwing JP, Coriaty ZM, Ron E, Livott A, Konichezky M, Cohen P et al. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 1999;65:1800–1802.

42. DeMichele A, Weber BL. Inherited genetic factors. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 221–36.
43. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammer E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;4293-4297.
44. Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? *CA Cancer J Clin* 1987;37:246–251.
45. Mies R, Fischer H, Pfeiff B, Winkelmann W, Wurz H. Klinefelter's syndrome and Breast cancer. *Andrologia* 1982;14:317–321.
46. Sanchez AG, Villanueva AG, Redondo C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer* 1986;57:1181–1183.
47. Wooster R, Mangion J, Eeles R, Smith S, Dowsett M, Averill D et al. A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nat Genet* 1992;2:132–134.
48. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE. Cytochrome P450c17 α gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res* 1998;58:585–587.
49. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Foster NA, Lipscombe JM, Redman KL et al. No association between a polymorphism in the steroid metabolism gene CYP17 and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:2045–2047.
50. Young IE, Kurian KM, Annink C, Kunkler IH, Anderson VA, Cohen BB et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999;81:141–143.

51. Lobaccaro JM, Lumbroso S, Belon C, Galtier-Dereure F, Bringer J, Lesimple T et al. Androgen receptor gene mutation in male breast cancer. *Hum Mol Genet* 1993;2:1799–1802.
52. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001;38:159–164.
53. Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, Edelman E et al. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden like syndromes. *Am J Hum Gene* 2008;83:261-268.
54. Chu EC, Tarnawski AS. “PTEN regulatory functions in tumor supression and cell biology. *Med Sci Monit* 2004;10:RA235-241.
55. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Co Chien HT, Fraumeni JF Jr. Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:269–275.
56. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Thompson WD et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992;135:734–748.
57. Thomas DB. Breast cancer in men. *Epidemiol Rev* 1993;15:220–231.
58. Newman J. Breast cancer in men and mammography of the male breast. *Radiol Technol* 1997;69:17–28; quiz 9–36.
59. Altinli E, Gorgun E, Karabicak L, Uras C, Unal H, Akcal T. Anthropometric measurements in male breast cancer. *Obes Surg* 2002;12:869–870.
60. Schottenfeld D, Fraumeni JF. Breast cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1034–1035.
61. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control

- studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53:538–549.
62. Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D, Ashikari R, Kinne DW. Male breast cancer: a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg* 1978;188:60–65.
 63. Andersen JA, Gram JB. Male breast at autopsy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1982;90:191–197.
 64. Kanhai RC, Hage JJ, van Diest PJ, Bloemena E, Mulder JW. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol* 2000;24:74–80.
 65. Keller AZ. Demographic, clinical and survivorship characteristics of males with primary cancer of the breast. *Am J Epidemiol* 1967;85:183–199.
 66. Yu Q, Niu Y, Liu N, Zhang JZ, Liu TJ, Zhang RJ. Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as prognostic factor. *Ann of Oncol* 2011;22:1288-1294.
 67. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Mellekjaer L, Linet M et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:231–233.
 68. D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male breast cancer. *Br J Cancer* 1995;71:1359–1362.
 69. Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:371–375.
 70. Motzer R, Bosl G. Testicular cancer. In Kasper, Dennis L; Jameson Larry. *Harrison's principles of Internal Medicine* (16th Ed). McGraw-Hill. Pp 550-553.

71. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987;125:556–561.
72. Brainard GC, Kavet R, Kheifets LI. The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature. *J Pineal Res* 1999;26:65–100.
73. Matanoski GM, Breyse PN, Elliott EA. Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 1991;337:737.
74. Theriault G, Goldberg M, Miller AB, Armstrong B, Guenel P, Deadman J et al. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1994;139:550–572.
75. Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, Hayes R, Linet MS, Hsing AW. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998;55:599–604.
76. Morris L, Pottern L, Hoover R. Testicular cancer in young men: the search for causes of the epidemic increase in United States. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1987;41:349-354.
77. Thomas DB, Rosenblatt K, Jimenez LM, McTiernan A, Stolsberg H, Stemhagen A et al. Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:9–14.
78. Cohen R, Schauer PK. Male breast cancer following repeated fluoroscopy. *Am J Med* 1984;76:929–930.
79. Rosenblatt K, Thomas DB, Jimenez IM, McTiernan A, Stolsberg H, Stemhagen A, et al. Exposure to ionizing radiation and breast cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990;132:776.
80. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535–540.

81. Weiderpass E, Ye W, Adami HO, Vainio H, Trichopoulos D, Nyren O. Breast cancer risk in male alcoholics in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001;12:661–664.
82. AJCC (American Joint Committee on Cancer). *Cancer Staging Manual*, 7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2010.
83. Bruce DM, Heyes SD, Payne S: Male breast cancer: clinicopathological features, immunocytochemical characteristics and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1996, 22:42-46.
84. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, Campbell TJ, Lopez J, Appelbaum AH. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181:96-100.
85. Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphological study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006;449:507-512.
86. Nance KVA, reddick RL. In situ and infiltrating lobular carcinoma of the male breast. *Hum Pathol* 1989;20:1220-1222.
87. Anderson WF, Devesa SS (2005) In situ male breast carcinoma in the surveillance, epidemiology, and end results database of the National Cancer Institute. *Cancer* 104(8):1733–1741.
88. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN (2006) Male breast cancer. *Lancet* 367:595– 604
89. Dawson PJ, Paine TM, Wolman SR. Immunocytochemical characterization of male breast cancer. *Mod Pathol* 1992;5:621–625.
90. Wick MR, Sayadi H, Ritter JH, Hill DA, Reddy VB, Gattuso P. Low-stage carcinoma of the male breast. A histologic, immunohistochemical, and flow cytometric comparison with localized female breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999;111:59–69.

91. Bentel JM, Berrel SN, Pickering MA, Holds DJ, Horsfall DJ, Tilley WD. Androgen receptor agonist activity of the synthetic progestin, medroxyprogesterone acetate in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999, 154:11-20.
92. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-2365.
93. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D (2001) Status of HER-2 in male and female breast carcinomas. *Am J Surg* 82: 389–392.
94. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A, Fuzesi L, Moll R, Basteri G et al. Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;84(3):215–223
95. Meric F, Hung MC, Hortobagyi GN, Hunt KK,. HER/2neu in the management of invasive breast cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 488-501.
96. Slamon D, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
97. Ros JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clarck E, Ayers M, Fraser symmans W, Pustzai I, Bloom KJ. The HER-2/neu Gene and Protein in breast Cancer 2003: Biomarker and target of Therapy. *The Oncologist* 2003; 8(4): 307-325.
98. Wolf Ac, Hammond ME, Scwartz JN, Hzgerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
99. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10:471-479.

100. Joshi A, Kapila K, Verma K. Fine needle aspiration cytology in the management of male breast masses. Nineteen years of experience. *Acta Cytol* 1999;43:334-338.
101. Lanitis s, Rice Aj, Vaughan A, Cathcart P, Filippakis G, Mufti RA, Hadjiminias DJ: Diagnosis and management of Male Breast Cancer. *World Journal of Surgery* 2008, 32 (11):2471-2476.
102. Agrawal A, Ayantunde A, Rampaul R, Robertson R. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:11–21.
103. Lyman GH, Giuliano AE, Smerfield MR, Benson AB3rd, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703.
104. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Silva L et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist* 2007;12:512-515.
105. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Deihl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast Cancer. *J Surg Oncol* 2004;86:74–77.
106. Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangon C, Sibbering M, Lansdown M et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:480–483.
107. Port ER, Fey JV, Cody 3rd HS, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:319–323.
108. De Cicco C, Baio SM, Veronesi P, Trifiro G, Ciprian A, Vento A et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:139–143.
109. Boughey JC, Bedroslan I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kurer HM, Singletary SE et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:475.
110. Bagnera S, Campanino P, Barisone F, Mariscotti G, Gandini G. Imaging, Histology and Hormonal Features of Five Cases of Male Breast

- Cancer Observed in a Single Year: Comparison with the Literature. *Radiological Medicine* 2008;113(8):1096-1109.
111. Goldhirsch et al. Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Anal of Oncology* 2011;22:1736-1747.
 112. de Perrot M, Deleaval J, Robert J, Spiliopoulos A. Thirty-year experience of surgery for breast carcinoma in men. *Eur J Surg* 2000;166(12):929–931.
 113. Aebi S, Davidson D, Gruber G and Cardoso F. Primary breast cancer ESMO Clinical Practise Quidelines fo diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 22(Suplement 6)vi12-vi24; 2011.
 114. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
 115. Hortobahyi G. Developmennts in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 2000; 88: 3073-3079.
 116. Patel HZ 2nd, Buzdar AU, Hortobagyí GN: Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989, 64:1583-1585.
 117. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005;104:2359-2364.
 118. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987;10:55–60.
 119. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni LG. Antracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):185-229.
 120. Jassem J, Pienkowsky T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrcic-Krmpotic Z et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first line chemotherapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19: 1707-15, 2001.

121. Šušnjar S, Bošnjak S, Radulović S. Primena trastuzumaba u metastatskom karcinomu dojke. *Srp Arh Celok lek* 2001;129(5-6): 147-152.
122. De Placido S, de laurentiis M, Carlomagno C, Gallo C, Perrone C, Pepe S et al. Twenty-year results of Naples GUN randomized trials: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin cancer Res* 2003;19: 1039-1046.
123. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.:Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
124. Nahleh ZA. Hormonal therapy for male breast cancer: a different approach for a different disease. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(2):101–105.
125. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-237.
126. Ribeiro G, Swindell R: Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Br J Cancer* 1992, 65: 252-254.
127. Becher R, Hoffken K, Pape H, Schimdt CG. Tamoxifen treatment before orchiectomy in advanced breast cancer in men. *N Engl J Med* 1981;305:169-170.
128. Zobolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer:a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;90:26-30.
129. Arriola E, Hui E, Dowsett M, Smith IE: Aromatase inhibitors and male breast cancer. *Clin transl Oncol* 2007;9:192-194.
130. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy:results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-3395.

131. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
132. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
133. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
134. Institut za zaštitu zdravlja Srbije-Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja. Registar za rak u Centralnoj Srbiji: incidencija i mortalitet od raka u centralnoj srbiji 1999. Izveštaj br 1. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut"; 2002.
135. Institut za zaštitu zdravlja Srbije-Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja. Registar za rak u Centralnoj Srbiji: incidencija i mortalitet od raka u centralnoj srbiji 2000. Izveštaj br 2. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut"; 2004.
136. Institut za zaštitu zdravlja Srbije-Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja. Registar za rak u Centralnoj Srbiji: incidencija i mortalitet od raka u centralnoj srbiji 2001. Izveštaj br 3. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut"; 2005.
137. Institut za zaštitu zdravlja Srbije-Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja. Registar za rak u Centralnoj Srbiji: incidencija i mortalitet od raka u centralnoj srbiji 2002. Izveštaj br 4. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut"; 2005.

138. Institut za zaštitu zdravlja Srbije-Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja. Registar za rak u Centralnoj Srbiji: incidencija i mortalitet od raka u centralnoj srbiji 2003. Izveštaj br 5. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut"; 2006.
139. Osborne CK, Pippen J, Jones SE et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-3395.
140. 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* 1994;74:74-77.
141. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987;2:171-175.
142. Osborne CK, Coronado-Heinsohn EB, Hilsenbeck SG, McCue BL, Wakeling AE, McClelland RA et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:746-750.
143. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johansen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
144. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data set. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
145. Lopez M, DiLauro L, Lazzaro B, Papaldo P. Hormonal treatment of disseminated male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:123.
146. Kraybill WG, Kaufman R, Kinne D. Treatment of advanced male breast cancer. *Cancer* 1981;47:2185-2189.

147. Nieto Y, Shpall EJ. High-dose chemotherapy for high risk primary and metastatic breast cancer: is another look warranted? *Curr Opin Oncol* 2009; 21(2):150-157.
148. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol* 2008;6:58-63.
149. Schaub NP, Maloney N, Schneider H, Feliberti E, Perry R. Changes in male breast cancer over a 30-year period. *The American Surgeon* 2008;74(8):707-712.
150. Talluri S, R. Kakarala T, Karedan M, Kakarala McLaren. Male breast carcinoma in United States: survival rate and determinants of prognosis. *J Clin Oncol* 29, 2011 (suppl 27; abstr 32).
151. Foerster R, Foerster F, Wuff V, Schubotz B, Baske D, Matthias W et al. Matched-pair analysis of patients with female and male breast cancer: a comparative analysis. *BMC Cancer* 2011;11:335-342.
152. Adami HO, Holmberg L, Malker B, Ries L. Long-term survival in 406 men with breast cancer. *Br J Cancer* 1985, 52:99-103.
153. Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009;16:971-978.
154. Erlichman C, Murphy KC, Elhakim T. Male breast cancer: a 13-year review of 89 patients. *J Clin Oncol* 1984;2:903–909.
155. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bell JA, Elston CW, Bourke JB et al. Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg* 1997;173(3):185–188.
156. Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, Hausmaninger H, Teleky B, Jakesz R et al. Male breast cancer: Austrian experience. *World J Surg* 1995;19:687–692; discussion 692–693.
157. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85:629–639.

158. Scheike O. Clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *Br J Cancer* 1973;28:552-61.
159. Sandler B, Carman C, Perry RR. Cancer of the male breast. *Am Surg* 1994; 60: 816–820.
160. Hassan I, Mabogunje O. Cancer of the male breast in Zaria, Nigeria. *East Afr Med* 1995;J 72(7):457–458.
161. Shukla NK, Seenu V, Goel AK, Raina V, Rath GK, Singh R et al. Male breast cancer: a retrospective study from a regional cancer center in northern India. *J Surg Oncol* 1996;61(2):143–148.
162. Vaizey C, Burke M, Lange M: Carcinoma of the male breast – a review of 91 patients from the Johannesburg Hospital breast clinics. *S Afr J Surg* 1999, 37:6-8.
163. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, Shapiro DH: Male breast cancer: correlation of ER, PR Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002, 15:853-861.
164. Volkers N. In coping with cancer, gender matters. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(20):1712-1714.
165. Gomes-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:451-457.
166. Margaria E, Chiusa L, Ferrari L, Dal Canton O, Pich A. Therapy and survival in male breast carcinoma: a retrospective analysis of 50 cases. *Oncol Rep* 2000;7(5):1035–1039.
167. Auvien A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1330-1332.
168. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A et al. Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. *Cancer Causes Control* 1993;4:143–151.
169. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and

- 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma—a preliminary report. *Cancer* 1998;83:2139–2149.
170. Giordano SH. Male breast cancer: It's time for evidence instead of extrapolation. *Onkologie* 2008;31(10):505-506.
171. Ciatto S, Iossa A, Bonardi R, Pacini P. Male breast carcinoma: review of a multicenter series of 150 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy. *Tumori* 1990;76:555-558.
172. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, Andreola S, Conti RA, Cusumano F, Grassi M: Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 1994, 30A(7):930-935.
173. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR: Prognostic analysis of survival in small breast cancers. *J Am Coll Surg* 1998, 186:562-569.
174. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffman B, Kinne DW et al. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992;215:451-457.
175. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Shallenberger RC, Blink JW van den, Peter Z et al:- The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993, 71:154-161.
176. Berg JW, Hutter RV: Breast cancer. *Cancer* 1995, 75:257-269.
177. Yildirim E, Berberoğlu U: Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:548-552.
178. Ouriel K, Lotze MT, Hinshaw JR. Prognostic factors of carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159:373–376.
179. Gough DB, Donohue JH, Evans MM, Pernicone PJ, Wold LE, Naessens JM et al. A 50-year experience of male breast cancer: is outcome changing? *Surg Oncol* 1993;2:325–333.
180. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995;31A:1960–1964.

181. Ge Y, Sneige N, Eltorky MA, Wang Z, Lin F, Gong Y et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Brit Cancer Res* 2009;11:R28.doi:10.1186/bcr2258.
182. Axelsson J, Andersson A. Cancer of the male breast. *World J Surg* 1983;7:281-287.
183. Donegan WL, Redlich PN (1996) Breast cancer in men. *Surg Clin North Am* 76(2):343–363.
184. Buzdar AU. Breast cancer in men. *Oncology (Huntingt)* 2003;17(10):1361–1364.
185. Borg A, Baldetorp B, Ferno M, Killander D, Olsson H, Sigurdsson H. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994;81:137-144.
186. Pich A, Margaria E, Chiusa L, Candelaresi G, Dal Canton O: Androgen receptor expression in male breast carcinoma: lack of clinicopathological association. *Br J Cancer* 1999, 79:959-964.
187. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, Roche PC, Wold LF, Ingle JN et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 1998;83:1947–1955.
188. Vetto J, Jun SY, Paduch D, Epich H, Shih R. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg* 1999;177:379-383.
189. Crichlow RW. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:1011-1019.
190. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA, Ross MA. Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med* 1992;117:771-777.
191. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on the analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996;5:141-146.
192. César Gómez-Raposo, Francisco Zambrana Tévar, María Sereno Moyano, Miriam López Gómez, Enrique Casado. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36:451–457.

193. Rudan I, Rudan N, Basic N, Basic V, Rudan D: Differences between male and female breast cancer. II. Clinicopathological features. *Acta Med Croatica* 1997, 51:129-133.
194. Hibbeln JF, Blend MJ, Wood DK: Tc-99m sestamibi uptake in infiltrating ductal carcinoma of the breast in a male patient. *Clin Nucl Med* 1996, 21:469-470.
195. Scheike O. Male breast cancer. 6. Factors influencing prognosis. *Br J Cancer* 1974;30:261–271.
196. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998;83:498–509.
197. Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:123.
198. Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA: The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005, 103:2006-2014.
199. Kidwai N, Gong Y, Sun X, Deshpande CG, Yeldandi AV, Rao MS et al. Expression of androgen receptor and prostate- specific in male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2004;6: R18–R23.

SPISAK SKRAĆENICA

AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid
AP	activator protein
BRCA 1	Breast Cancer gen 1
BRCA 2	Breast Cancer gen 2
CISH	Chromogenic in situ hybridization
CMF	Cyclophosphamid, Metotrexat, 5-Fluorouracil
CYP 17	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1
DCIS	ductal carcinoma in situ
DNK	dezoskiribonukleniska kiselina
EBCTCG	Early Braest Cancer Trialist's Collaborative Group
ER	estrogeni receptori
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	fluorescence in situ hibridization
HER 2	human epidermal growth factor receptor 2
IORS	Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
LCIS	lobular carcinoma in situ
LHRH	Lutenising Hormone releasing Hormone
OS	overal survival /ukupno preživljavanje/
PR	progesteronski receptori
PTEN	phosphatase and tensin homolog
SR	steroidni receptori
TAM	tamoksifen
TNM	Tumor, nodus, metastaza

BIOGRAFIJA

Murtezani Dr Zafir rođen je 24.11.1971. godine u Dragašu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1991. godine, a diplomirao je 1997. godine sa srednjom ocenom 8,78. Po završetku opšteg lekarskog staža, u julu 1998. godine započeo je specijalizaciju iz interne medicine, a specijalistički ispit je položio u julu 2002. godine, sa odličnim uspehom. Od decembra 2001. godine zaposlen je na neodređeno vreme kao lekar specijalista u Službi Onkologije KBC Bežanijska kosa u Beogradu. Užu specijalizaciju iz oblasti internističke onkologije upisao je novembra 2004, a subspecijalistički rad na temu ``Uloga medikamentozne ablacije ovarijuma u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke u premenopauznih žena`` odbranio je juna 2007. godine sa odličnim uspehom. Tokom 2005-2006. god. proveo je više meseci na stručnim usavršavanjima u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Autor je i koautor u 10 stručnih radova i publikacija, od kojih je 4 objavljeno u časopisima indeksiranim u *CC/SCI* bazi podataka. Član je Lekarske komore Srbije, Srpskog lekarskog društva, Udruženja medikalnih onkologa Srbije (UMOS) i Evropskog udruženja onkologa (ESMO).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani dr Zafir Murtezani

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom „**PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA KARCINOM DOJKE KOD MUŠKARACA**“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 05.03.2014.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: dr Zafir Murtezani

Broj upisa _____

Studijski program

epidemiologija

Naslov rada: „**PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA KARCINOM DOJKE KOD MUŠKARACA**“

Mentor: Prof. dr Sandra Šipetić - Grujičić

Ko-Mentor: NS dr sc. med. Zora Nešković - Konstantinović

Potpisani: dr Zafir Murtezani

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 05.03.2014.

Potpis doktoranta



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„PROGNOSTIČKI FAKTORI ZA KARCINOM DOJKE KOD MUŠKARACA“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

① Autorstvo

2. Autorstvo -nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

Potpis doktoranta

U Beogradu, 05.03.2014.

