

# PROGNOSTIČKI ČIMBENICI U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE U MUŠKARACA

---

**Višković, Patrik**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:226233>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ RADIOLOŠKE TEHNOLOGIJE

Patrik Višković

PROGNOSTIČKI ČIMBENICI U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE  
U MUŠKARACA

Završni rad

Rijeka, 2021.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE STUDY RADIOLOGICAL TECHNOLOGY

Patrik Višković

PROGNOSTIC FACTORS IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER  
IN MEN

Final work

Rijeka,2021.

Mentor rada: doc.dr.sc.Franjo Lovasić, dr. med

Pregledni rad obranjen je dana\_\_\_\_\_u/na\_\_\_\_\_.

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Harry Grbas, dr.med.
2. doc.dr.sc. Manuela Avirović, dr.med.
3. doc.dr.sc. Neva Giroto, dr. med.

## **ZAHVALA**

Od samog početka studija mogu kazati kako sam izrazito zahvalan svojim roditeljima, kao i najboljim prijateljima, koji su cijelo vrijeme bili uz mene i pružali mi maksimalnu podršku kroz sve dobre ali i loše trenutke mojeg obrazovanja.

Također se zahvaljujem docentu Lovasiću na mogućnosti da mi bude mentor, uz dobru volju, kao i iskazani trud da mi pomogne, kako bi u što bržem roku napisao svoj završni rad, te time došao do uspješnog kraja svojeg akademskog obrazovanja.

## SAŽETAK

Poznato je kako je rak dojke jedan od najčešćih zloćudnih tumora u žena. Čini gotovo 25% tumora u žena i uzrokuje oko 15% smrti zbog raka. U muškaraca je rak muške dojke rijetka bolest koja čini svega 0,1% ukupnog broja karcinoma u muškaraca. Najveća incidencija tog malignoma jest u starijoj životnoj dobi od oko 70 godina. Najvažniji poznati rizični čimbenici pri nastanku raka muške dojke jesu dob, genetska predispozicija, rasa, izloženost djelovanju estrogena i vanjski čimbenici okoline. Nažalost malignom muške dojke najčešće se otkriva u kasnijem stadiju bolesti nego u žena. Kad je riječ o liječenju raka dojke u muškaraca, tada možemo reći kako se koriste iste metode kao i kod liječenja karcinoma dojke u žena. Nakon postavljanja dijagnoze, ovisno o stadiju bolesti i podtipu invazivnog karcinoma, određuje se način liječenja. Prognoza bolesti i preživljenje bolesnika uvelike ovisi o stadiju dijagnosticiranja same bolesti, što znači da otkrivanje karcinoma u ranom stadiju bolesti osigurava veću mogućnost izlječenja kao i samog oporavka bolesnika, u usporedbi s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke.

*Ključne riječi:* karcinom dojke u muškaraca, prognostički čimbenici, tretman liječenja, terapija, prognoza

## **SUMMARY**

Breast cancer is known to be the second most common malignancy, and by far the most common tumor in women. It makes up almost 25% of tumors in women and causes about 15% of cancer deaths. However, the situation is quite different in men, because if it is male breast cancer, it is then a rare disease that accounts for only 0.1% of the total number of cancers in men. The highest incidence of this malignancy is in the older age of about 70 years. The most important known risk factors for the development of male breast cancer are age, genetic predisposition, race, estrogen exposure and external environmental factors. Unfortunately, male breast malignancy is most often detected at a later stage of the disease than in women. When it comes to treating breast cancer in men, then we can say that the same methods are used as in the treatment of breast cancer in women. After establishing an accurate diagnosis, including an assessment of the affected areas, the method is prescribed, as well as the treatment itself. The prognosis of patient survival largely depends on the stage of diagnosing the disease itself, which means earlier detection ensures a greater possibility of cure as well as the patient's recovery.

*Key words:* breast cancer in men, prognostic factors, treatment, therapy, prognosis

# SADRŽAJ

1. UVOD	8
2. MUŠKA DOJKA	9
2.1 Anatomija muške dojke	9
2.2 Etiologija i epidemiologija	11
3. SIMPTOMI I KLINIČKA SLIKA	15
4. DIJAGNOSTIČKE METODE SNIMANJA	16
5. TERAPIJSKI POSTUPAK	19
5.1 Liječenje bolesti u ranoj fazi	19
5.2 Pristup kirurškom liječenju i disekcija aksilarnih limfnih čvorova	20
5.3 Radioterapija (RT)	22
5.4 Kemoterapija	23
5.5 Adjuvantna endokrina terapija	24
5.6 Liječenje lokalno uznapredovale bolesti	25
5.7 Liječenje uznapredovale bolesti	25
6. PATOLOGIJA	26
7. PROGNOZA I PROGNOСТИČKI ČIMBENICI	28
8. PSIHOFIZIČKO STANJE I MOGUĆE OPASNOSTI U LIJEČENJU BOLESNIKA	30
9. ZAKLJUČAK	32
10. PRILOZI	33
11. LITERATURA	34



## 1. UVOD

Tijekom posljednja dva desetljeća značajno su postignuta poboljšanja u razumijevanju raka dojke i može se ponuditi izlječenje ako se sama bolest dijagnosticira u ranom stadiju. Međutim, kod muškaraca bolest se najčešće dijagnosticira u višem stupnju (3. - uznapredovali ili 4.stupanj-metastatski rak dojke), za razliku od žena u kojih se češće otkriva u ranijem stadiju. Rijetka pojavnost raka dojke u muškaraca, kao i sam nedostatak svijesti da i muškarac može imati rak dojke dovodi do kasnijeg otkrivanja. Različita ispitivanja se ne mogu tako lako provoditi zbog niske učestalosti raka dojke kod muškaraca, a tek je nekoliko objavljenih prospektivnih terapijskih studija u literaturi. Iako su podaci o muškom raku dojke dobiveni retrospektivnim studijama, preporuke za liječenje, kao i različiti tretmani liječenja izvedeni su iz studija provedenih na ženskom raku dojke. Ovaj rad predstavlja učestalost, etiologiju, kliničko-patološke karakteristike, prognostičke čimbenike te pristupe liječenju rijetkog raka dojke kod muškaraca, kao i podizanje same svijesti muških pojedinaca i o ovoj bolesti koju ne treba shvatiti olako i nikako zanemariti.

## 2. MUŠKA DOJKA

### 2.1 Anatomija muške dojke

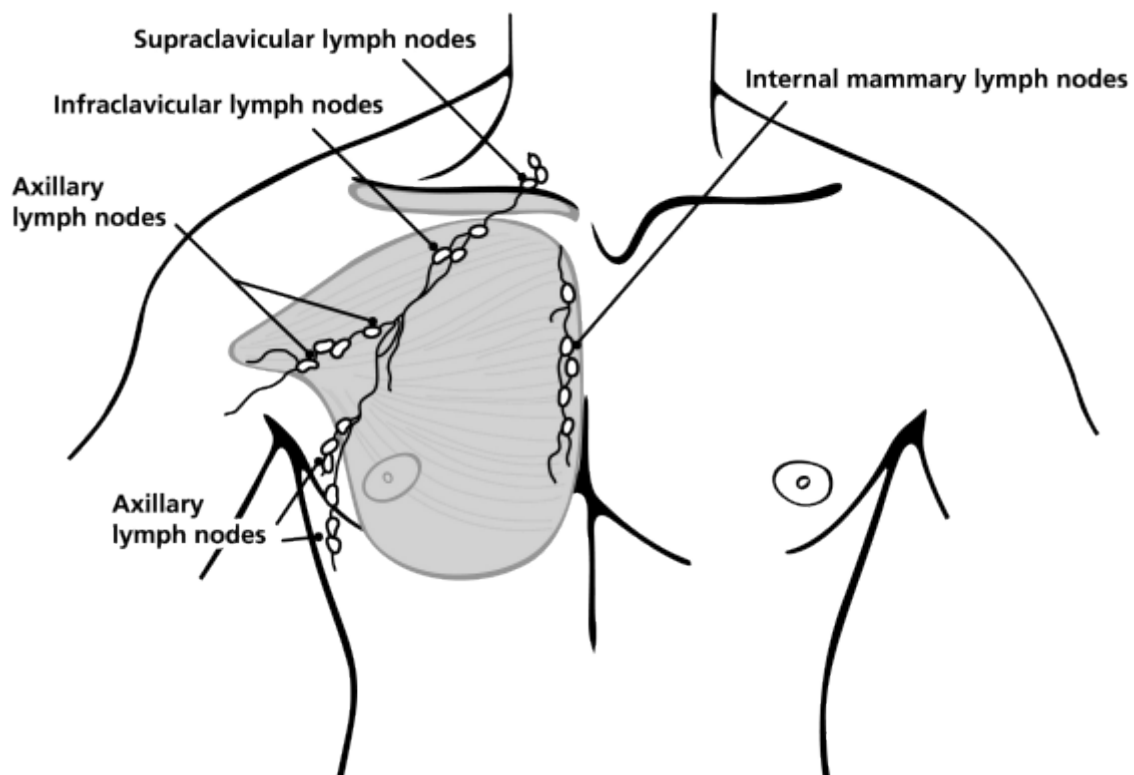
Muška dojka (Mamma masculina) u osnovi je građena na isti način kao i ženska dojka. Međutim, postoji značajna razlika, koja se sastoji samo u tome što zbog nedostatka hormonskih procesa za vrijeme puberteta muška dojka se ne povećava i ostaje u tom obliku tijekom života. To se obično naziva torakalni, a zapravo je rudimentarni organ koji je minimalno izložen dobroćudnim i zloćudnim novotvorinama, bolestima, ali tu vjerojatnost ne treba potpuno odbaciti. (1)

Poznato je kako i muškarci imaju mliječne žlijezde. Tijelo žlijezde je široko oko 1,5 cm i debljine 0,5 cm. Mliječna žlijezda kod muškaraca, uspoređujući sa mliječnim žlijezdama kod žena, nije karakterizirana lobularnom strukturom. Također, one, kao i mliječne žlijezde kod žena, imaju receptore koji su osjetljivi na hormone. S tim u vezi, nedostatkom ravnoteže u omjeru estrogena i testosterona u tijelu čovjeka u pubertetu može rezultirati vrlo neugodnim patološkim stanjima. (1,2)

Neki od znakova upozorenja mogu biti ginekomastija u obliku oteklina ili kvržice dojke s jedne strane. Hormonski poremećaji kao i korištenje doping lijekova ili hormonskih lijekova može proizvesti do razvoja ženske dojke, čak i kod muškaraca. Mliječna žlijezda nije uočljiva ispod kože muške ili ženske dojke. (2)

U svakoj ženskoj dojci imamo oko 10 do 15 mliječnih žlijezda, a taj broj je manji kod muškaraca. Topografski gledano, položaj mliječne žlijezde je malo ispod kože na velikom prsnom mišiću i ograđena je masnim i vezivnim tkivom. Važno je napomenuti kako se muška mliječna žlijezda opskrbljuje s krvlju kroz grane aksilarne arterije. Osim toga, važna uloga se pridodaje torakalnoj arteriji unutarnjeg tipa, kao trećoj, četvrtoj i petoj interkostalnoj arteriji. Fiziološki uvjetovan i izuzetno bitan za normalnu funkciju organa, odljev venske krvi prolazi kroz dvije žile. Riječ je o površnoj i dubokoj veni koja se stapa i ulijeva u vene između rebara. (1,2)

Limfna drenaža usmjerena je najvećim dijelom prema aksilarnim limfnim čvorovima. Ovaj algoritam u manjoj mjeri utječe na supraklavikularna i torakalna područja. Dojka također sadrži osjetljive živčane završetke koji potječu iz interkostalnih i supraklavikularnih živaca. Kod građe muške dojke zanimljivo je znati kako je glavni mišić pektoralis stvarni faktor koji definira mušku dojku. Ako se izgradi redovitim i ciljanim treningom snage, kod muškaraca se prepoznaje izražen oblik prsa. (1,2)



**Slika 1.** Struktura prsnog koša kod muškarca (4)

## 2.2 Etiologija i epidemiologija

Muški rak dojke je rijetka bolest i čini 0,5–1% svih pacijenata s rakom dojke. Razlog niske stope incidencije u muškaraca je vrlo mala količina tkiva dojke, kao i razlika u njihovom hormonalnom okruženju. Iako je manje tkiva dojke kod muškaraca u odnosu na žene, čimbenici koji utječu na maligne promjene su slični. (3,6)

Program nadzora, epidemiologije te krajnjih rezultata (engleski, **SEER**) izvijestio je kako je učestalost raka dojke najviše bila u srednjoj dobi od 52. pa do 71. godine tijekom 1973 - 2000, dok je najveća incidencija u muškaraca bila u 71. godini života. U stvari, neki autori navode kako rak dojke u muškaraca oponaša pojavu ponašanja raka ženske dojke u post menopauzi. Učestalost raka dojke kod muškaraca i žena povećala se u posljednjih 25 godina. Međunarodno udruženje registara za rak (engleski, **IACR**) upozorilo je na ovo povećanje i priopćilo da se učestalost raka dojke kod žena povećala za 20%, dok se smrtnost zbog raka dojke povećala za 14%. (3,14) Zadnjih godina iako se učestalost raka dojke povećava, smrtnost je u razvijenim zemljama u laganom padu. (3,6)

Podaci SEER-a također zanimljivo su prikazali kako je stopa koja je sredinom 1970-ih iznosila 1,1 za 100.000 muškaraca i do 2010. porasla na 1,44 za 100.000 muškaraca. Interesantan podatak je kako je u SAD-u 2240 muškaraca dijagnosticirano rakom dojke u 2013. godini. Stopa dijagnoze raka dojke u muškaraca je 1 na 1000. Također zanimljivost prema podacima IACR-a u Turskoj, 0,37% svih vrsta raka među muškarcima čine rak dojke. (3,14)

Stopa koja prikazuje rak dojke u podmakloj fazi smanjivala se kod muškaraca. Zapravo, studija provedena 1995. izvještavala je o stopi 1-2 stadija bolesti na oko 70% bolesnika, dok je u 2010. godini iznosila 67%, a u 2015 82%. Rak dojke čini manje od 1% muških karcinoma i ima različitu stopu incidencije različitim dijelovima svijeta kao i etničkim skupinama. (2,3)

Njegova je godišnja pojava u Europi je 1 na 10 000 muškaraca. Međutim, ta je stopa iznad 6% u zemljama Srednje Afrike, razlog tome je pripisano češće oštećenje jetre, kao i endemske zarazne bolesti koje dovode do visoke razine estrogena. U Japanu je godišnja incidencija raka dojke kod muškaraca ispod pet na milijun stanovnika. (3,14)

Na temelju dosadašnjih saznanja nema uvjerljivih dokaza da je ginekomastija povezana s rakom dojke u muškaraca, međutim smatra se da može biti povezana sa zajedničkim hormonalnim faktorima rizika. Rak dojke može se slučajno naći u primjerima slučajeva operiranih zbog ginekomastije, dok se ginekomastija također može naći u primjerima slučajeva operiranih zbog raka dojke. (3,12)

Razni izvještaji pokazuju da 6% do 38% pacijenata s rakom dojke imaju kliničku ginekomastiju. Pozitivna obiteljska anamneza znači rizik kao za žene, pa tako i kod muškaraca povećava relativni rizik oboljenja 2,5 puta, a 20% muškaraca s rakom dojke ima rođaka prvog stupnja s istom bolešću. Rizik od karcinoma dojke na suprotnoj lateralnoj strani najveći je kod osoba mlađih od 50 godina, istodobno za muškarce pa i za žene. (3,12)

DOKAZANI	POTENCIJALNI	DRUGI FAKTORI
Starija dob	PALB2	Prijelomi kostiju nakon 45. godine
Genetski čimbenici: -Krvni rođaci prvog i drugog koljena oboljeli od raka dojke -Mutacije BRCA2 i BRCA1 gena -muškarci s Klinefelterovim sindromom (XXY)	Androgen receptor	
	CYP17	
	CHEK2	
Pretilost	Vanjska upotreba estrogena i testosterona	
Zračenje	Orhitis, Epididimitis, nedovoljno spuštene testisi	
Hormonska terapija zbog raka prostate	Finasterid	
	Životni stil / Ciroza jetre	
	Elektromagnetsko polje	
	Toplina	
	Određene kemikalije	

**Tablica 1.** Rizični čimbenici za razvijanje raka dojke kod muškaraca(4,12)

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske 2018. godine od karcinoma dojke oboljelo je 2845 žena i 28 muškaraca, sveukupno je bilo 2873 novooboljelih od raka dojke. Rak dojke bio je najčešći rak u žena čineći 24% od svih karcinoma u žena, a u muškaraca je najčešći bio karcinom prostate čineći 21% svih karcinoma u muškaraca(14). U muškaraca i žena sveukupno najčešći je bio karcinom debelog i završnog crijeva s 3629 novooboljelih (2121 muškaraca i 1508 žena), a na drugom mjestu sveukupno bio je karcinom trahee, bronha i pluća s 3242 novooboljela (2244 muškaraca i 998 žena). (14) Incidencija je izravno proporcionalna dobi. Iako je razlika u dobi između muškaraca i žena u vrijeme dijagnoze veća u SAD-u, ta razlika nije toliko velika na Bliskom Istoku i Južnoj Aziji. Rizični čimbenik genetske predispozicije u muškaraca sličan je onom kao i kod žena. Klinefelterov sindrom najznačajniji je čimbenik rizika za karcinom dojke u muškaraca i opaža se kod otprilike jednog od svakih 1000 muškaraca. Porodična povijest raka dojke donosi oko 2,5 puta relativni rizik za muškarce. Gotovo 20% muškaraca s rakom dojke ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. (13,15)

BRCA mutacije također predstavljaju rizik kod nastanka karcinoma dojke u muškaraca. Najpoznatija genetska veza s karcinomom dojke je mutacija BRCA2 gena. Ipak i mutacija BRCA1, ima ograničenu ulogu u raku dojke. Prisutnost mutacije BRCA2 u sporadičnom raku dojke je rijetka. Karcinom dojke kod bolesnika s mutacijom nastoji se pojaviti u mlađoj dobi, ujedno kod bolesnika s Klinefelterovim sindromom rak dojke se otkriva u mlađoj životnoj dobi. (13,15)

Ostali genetski čimbenici uključuju gen za androgeni receptor (AR), CYP17, zatim gen za supresiju tumora PTEN i mutaciju CHEK2. Gotovo 5% slučajeva bolesnika s rakom muške dojke ima Klinefelterov sindrom. Uz BRCA1 i BRCA2, CHEK2 je kinaza učinkovita u popravljanju DNA. Postoje neki dokazi koji ukazuju da CHEK2 stvara predispoziciju za nastanak raka dojke u muškaraca. (13)

Čimbenici koji utječu na omjer estrogena i androgena, pretilost, vanjska primjena estrogena ili testosterona, orhitis / epididimitis, prisutnost anamneze karcinoma prostate liječena estrogenom i već više puta navedeni Klinefelterov sindrom povećavaju rizik od raka dojke kod muškaraca. Nadalje povijest bolesti jetre, prošle patologije dojke ili testisa, također su opisani čimbenici rizika za razvoj karcinoma dojke. (13)

Zanimljivo je kako je rak dojke kod muškaraca preliminarni nalaz za druge maligne procese. Pregledom grupe od 69 pacijenata sa slučajem karcinoma dojke, identificiran je istodobni rak prostate kod 12 osoba (17% pregledanih slučajeva). (16)

Zapravo postoji teoretska povezanost; inhibitor aromataze koji se koristi u liječenju karcinoma dojke u muškaraca, odnosno povećava razinu testosterona u serumu i omogućuje rast i proliferaciju klonova raka prostate. (16)

Osim karcinoma prostate, postoje studije koje podupiru povezanost karcinoma dojke s malignim oboljenjima gušterače, leukemije, tankog crijeva i rektuma. Različitim izvršenim epidemiološkim ispitivanjima da se utvrditi kako profesionalna izloženost određenim kemikalijama poput policikličnih aromatskih ugljikovodika, te izlaganje elektromagnetskom polju predstavljaju potencijalnu opasnost u razvoju raka dojke kod muškaraca. (16)

### 3. SIMPTOMI I KLINIČKA SLIKA

Najčešći prikazi su bezbolna opipljiva masa, ulceracija kože i isticanje ili uvlačenje bradavice u približno 75% slučajeva, slično ženama. Budući da je tkivo dojke rjeđe kod muškaraca, bradavica je uglavnom zahvaćena u ranim fazama. Incidencija povlačenja je 9%, ispuštanja 6% i ulceracije 6%. Masa se često lokalizira u subareolarnom području. Rjeđe se viđa u gornjem vanjskom kvadrantu, također lijeva dojka je zahvaćena češće od desne, dok je tek 1% slučajeva obostrano.

Stadij bolesti se određuje na temelju sustava klasifikacije tumora-čvora-metastaza (TNM) predstavljenog najvećim nizom slučajeva u literaturi: prvi stupanj čini 37%, drugi stupanj 21%, stadij III 33 %, te stadij IV svega 9% bolesnika. Iako je razdoblje između pojave bolesti i dijagnoze u prošlosti bilo otprilike 29 mjeseci, to je vrijeme dijagnosticiranja skraćeno na 6 mjeseci u novije vrijeme. Očito je da se bolest otkrije u podmaklim fazama kod muškaraca u odnosu na žene, zapravo je više od 40% pacijenata već u stadiju 3 ili 4 kad se pojave u klinici. Dakle nakon utvrđivanja T, N, M statusa, slijedi utvrđivanje stadija bolesti. Jasno je kako viši stadij determinira manju vjerojatnost izlječenja od raka dojke. (11,15)

TNM	Promjene Na Dojki
Tis	Ca in situ.
T1	Karcinom dojke
T1a	Karcinom dojke
T1b	Karcinom dojke > 0,5 cm - 1 cm.
T1c	Karcinom dojke > 1 cm - 2 cm.
T2	Karcinom dojke > 2 cm - 5 cm.
T3	Karcinom dojke > 5 cm.
T4	Prisutnost plućnih metastaza s ili bez sigurne prisutnosti tumora u genitalnom području.
T4a	Karcinom dojke koji se širi na stijenku toraksa.
T4b	Karcinom dojke koji zahvaća kožu: edem kože/ulceracije/satelitski čvorovi na koži.
T4c	T4a + T4b
T4d	Karcinom dojke s upalnim promjenama.
N1	Povećani, pokretni aksilarni limfni čvorovi.
pN1	postoperativni nalaz: povećani pokretni aksilarni limfni čvorovi.
pN1a	postoperativni nalaz: mikrometastaze
pN1b	postoperativni nalaz: makrometastaze i 1-3 limfna čvora > 0,2 - < 2 cm; ili >= 4 limfna čvora >0,2 - < 2cm; ili zahvaćena kapsula limfnih čvorova < 2 cm ili limfni čvorovi >= 2 cm.
N2	Fiksirani aksilarni limfni čvorovi
pN2	Postoperativni nalaz: fiksirani aksilarni limfni čvorovi
N3	Zahvaćeni limfni čvorovi duž a.mammaria int.
pN3	Postoperativni nalaz: zahvaćeni limfni čvorovi duž a. mammaria int.
M	Udaljene metastaze.

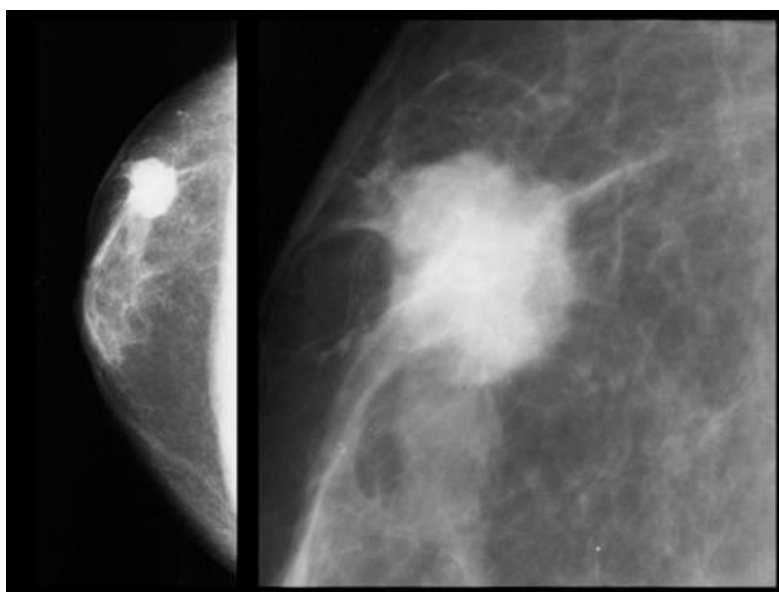
**Slika 2.** TNM klasifikacija raka dojke (16)



#### 4. DIJAGNOSTIČKE METODE SNIMANJA

Većina lezija u muškim dojčkama su benigne i ginekomastija čini većinu tih lezija. Unutar njih manje od 1% je primarni rak dojke. Iako je muška dojka relativno mala, mamografija (MG) je tehnički izvediva i dodaje korisne informacije kliničkom pregledu. U prisutnosti klinički sumnjive lezije, mamogram bi trebao dijagnostički pružati bolju sliku od ultrazvuka (UTZ). Dakle unatoč što se kod muškaraca najviše primjenjuje ultrazvučni pregled u dijagnozi raka dojke, vrijedno je kazati kako je manje senzitivna i vjerodostojna od mamografije, pogotovo u postavljanju rane dijagnoze same bolesti. Učinkovitost mamografije kada gledamo u postocima možemo vidjeti kako je osjetljivost pregleda i specifičnost 92%, odnosno 90% što je dosta siguran i dobar rezultat kod jedne pretrage. (3,12)

Normalna muška dojka u osnovi se sastoji od masnog tkiva i sadrži samo nekoliko sekretornih kanala. Važno je znati kako nema Cooperovih ligamenta i nema nikakvog ili vrlo malo dukalnog i interlobularnog vezivnog tkiva. Tumor se na mamografiji vizualizira kao dobro definirana, hiperdenzna, lobularana masa sa spikuliranim rubovima, ili kao strukturno izobličenje. Mikrokalifikacije budu rjeđe opažane u odnosu na karcinom dojke kod žena. Njegova tendencija nakupljanja je općenito niska, i ako dođe do pojave, tada ti defekti izgledaju kao široke, okrugle i raspršene kalifikacije. (3,12)



**Slika 3.** Mamogram invazivnog dukalnog karcinoma kod muškaraca (18)

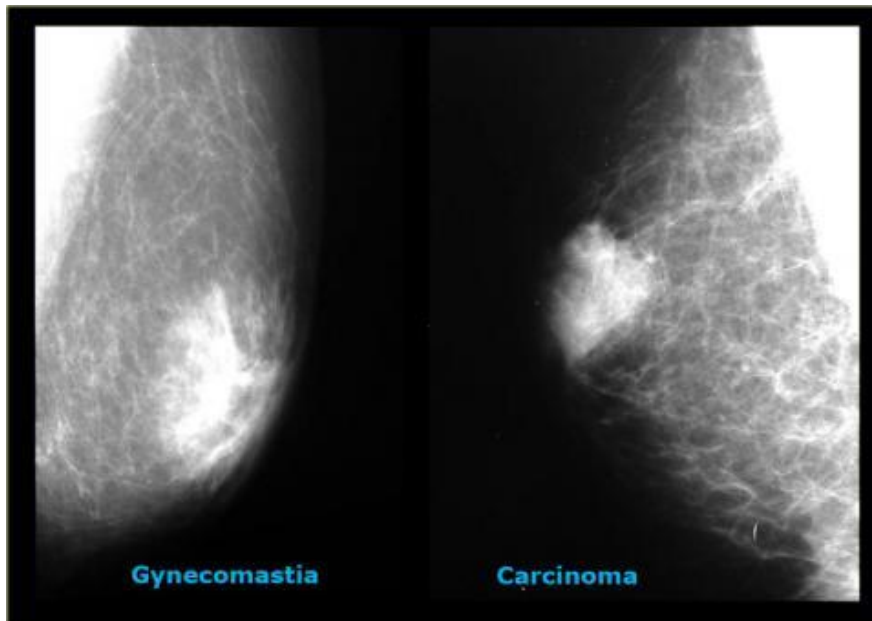
Invazivni karcinomi obično se pojavljuju na ultrazvuku kao solidne lezije. Kod potencijalnih sumnjivih promjena na ultrazvuku ili mamogramu, potrebna je daljnja obrada za konačnu dijagnozu. U bolesnika kamo je vidljiv iscjedak iz bradavice, po mogućnosti može biti potreban citološki pregled iscjetka. Opseg bolesti treba procijeniti laboratorijskim pregledom, rentgenskim snimanjem pluća, scintigrafijom kostiju i kompjuteriziranom tomografijom (CT). Hibridna metoda pozitronske emisijske tomografije, kao i kompjuterizirane tomografije (PET-CT) bolja je od same PET ili računalne tomografije (CT) za procjenu opsega bolesti, a posebno za točno utvrđivanje malih metastaza, metastaza u limfnim čvorovima, kao i odgovor na potencijalnu kemoterapiju. (13)

Treba napraviti diferencijalnu dijagnozu između ginekomastije i karcinoma u masi muške dojke. Najčešća benigna masa dojke, koja može biti jednostrana ili obostrana, je ginekomastija. Općenito se može prepoznati fizičkim pregledom odnosno palpacijom. Ginekomastija je karakteristično simetrična, obostrana i ima natečeni oblik ispod bradavice i areole. U pravilu podrazumijeva povećanje muških grudi patološkog ili također prirodnog uzroka, promjera 2 cm ili više. Liječnici razlikuju oblike ginekomastije na temelju njihovih uzroka. Ovisno o tome je li riječ o fiziološkom (novorođenčad, pubertet, starenje) ili patološkom procesu (lijekovi, steroidi), liječnik određuje daljnje tretiranje ginekomastije. Pri rutinskim fizikalnim pregledima bude utvrđena u 36 do 57% muškaraca. (13,15)

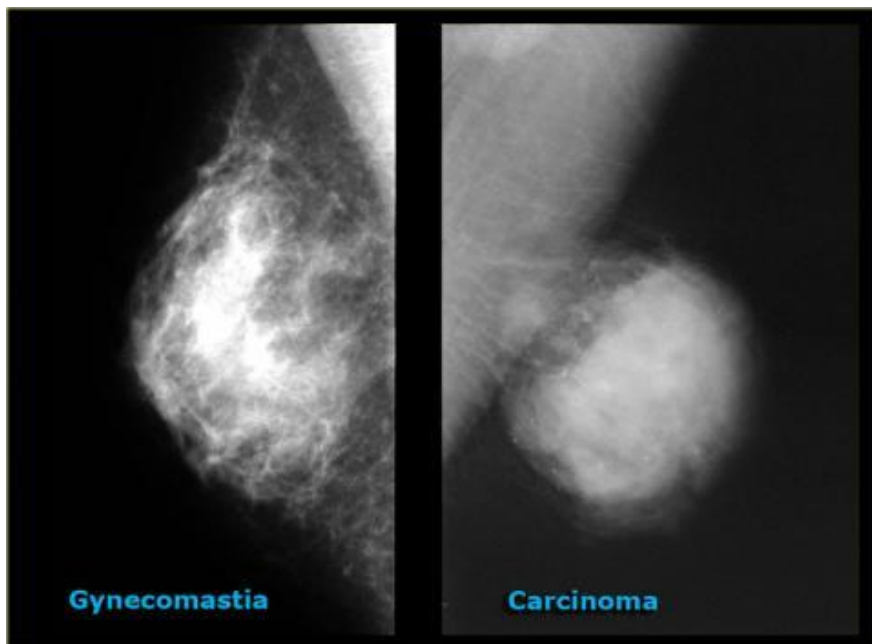
Među prvim znacima ginekomastije može biti nakupina masnog tkiva ispod bradavice. Ponekad je ova kvržica osjetljiva ili bolna, međutim ne mora nužno predstavljati znak raka. Unatoč tome liječnik može pokrenuti neke pretrage kako bi se isključile bilo kakve sumnje. Oticanje dojki može se dogoditi neravnomjerno, s tim da jedna postaje veća od druge. Svakako nije isključena mogućnost kako netko može imati osjetljive dojke. (13)

Puno stvari može uzrokovati hormonsku neravnotežu koja kao rezultat izaziva rast muških dojki, a puno puta se ne može odrediti točan uzrok. Kod tjelesnih promjena poput puberteta i starenja, također određeni čimbenici koji mogu uzrokovati ginekomastiju su moguća ozljeda ili bolesti koje pogađaju testise koji stvaraju testosteron, zatim problemi sa štitnjačom, budući da hormoni te žlijezde kontroliraju rast i spolni razvoj, nadalje neki karcinomi uključujući tumore pluća, nadbubrežne žlijezde ili hipofize mogu predstavljati rizik. (13,15)

Važno je napomenuti kako pretilost može rezultirati većom razinom estrogena, te da ilegalne droge, uključujući anaboličke steroide, marihuanu i heroin mogu rezultirati ginekomastijom. Još neki potencijalni uzroci pri uzrokovanju ginekomastije mogu biti određene bolesti jetre, kao i zatajenje bubrega, pogotovo tada kada nisu više moguća čišćenja i filtracija krvi. (15)



**Slika 4.** Prikaz razlike ginekomastije i karcinoma na mamogramima muške dojke (18)



**Slika 5.** Lijevo se nalazi difuzna ginekomastija, s desne strane rak koji je enkapsuliran (18)

Može se ustanoviti kako uz rak dojke, postoje i drugi faktori koji uzrokuju povećanu masu u muškoj dojci uključujući ginekomastiju, apscese, hematome, lipome, nekrozu masti, duktalnu ektaziju, intraduktalne papilome, određene ciste i metastatske tumore drugih sijela. Metastaze u dojka obično budu 5-6 puta češće kod žena, u odnosu na muškarce (približno 0,5% do 6,6% malignih tumora dojke), što se objašnjava razlikama u hormonskim i endotelnim molekulama adhezije stanica, kao i u veličini dojke, te u razlici vaskularnosti. Najčešći primarni tumori u muškaraca koji metastaziraju na dojci uključuju limfom, melanom, tumore prostate, pluća i debelog crijeva.(11,13)

Dakle kad sagledavamo radiološke i patološke razlike između raka dojke kod muškaraca i žena da se reći kako je incidencija lobularnog karcinoma in-situ vrlo rijetka kod muškaraca u odnosu na žene. Nadalje muški rak dojke češće se manifestira kao lokalno uznapredovala bolest (zahvaćenost bradavica i / ili kože). Od važnosti je za napomenuti kako rak dojke u muškaraca češće bude lokaliziran u subareolarnom području, dok kod žena bude lokaliziran u gornjem vanjskom kvadrantu. (11)

Bitna razlika je također u tome što su maligne kalcifikacije u muškaraca rjeđe usporedbi sa ženama. Zadnja bitna razlika u usporedbi muškaraca i žena jest ta, da iako se neoplastične papilarne lezije pojavljuju kao složene cistične lezije, a jednostavne ciste su rijetke u muškaraca, cistične lezije treba svakako detaljno procijeniti. (11)

## **5. TERAPIJSKI POSTUPAK**

### *5.1 Liječenje bolesti u ranoj fazi*

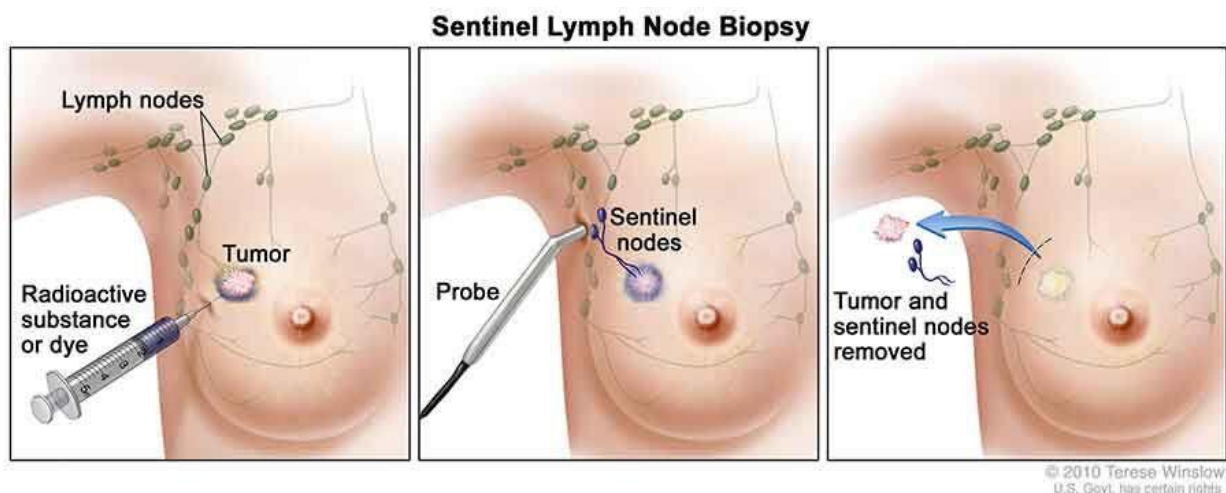
Kad govorimo o standardnom liječenju karcinoma dojke u ranoj fazi, tada to podrazumijeva operacijski zahvat nakon kojeg slijedi adjuvantno endokrino liječenje, kemoterapija (CT) ili radioterapija (RT). Sve to ovisi o karakterističnim prognostičkim čimbenicima, koji su u pravilu isti kao i kod žena. (3,19)

## 5.2 Pristup kirurškom liječenju i disekcija aksilarnih limfnih čvorova

Sve do druge polovice dvadesetog stoljeća, glavna kirurška metoda bila je radikalna mastektomija kao i kod žena. S obzirom na veličinu lezije, ovaj je pristup tijekom vremena zamijenjen manje invazivnim postupcima poput modificirane radikalne mastektomije. Trenutno je preporučljiva mastektomija, kao i disekcija aksilarnih limfnih čvorova ili biopsija sentinel limfnih čvorova ukoliko su aksilarni limfni čvorovi klinički i dijagnostički (UTZ pregledom) negativni. Zapravo, smjernice Američkog društva za kliničku onkologiju navode kako je biopsija sentinel limfnih čvorova prikladan postupak i za muškarce s klinički i dijagnostički negativnom aksilom.(19)

Operacije limfnih čvorova rade se sa svrhom određivanja stadija bolesti i regionalne kontrole bolesti. Ukoliko je riječ o klinički i dijagnostički negativnoj aksili, tada govorimo o biopsiji limfnog čvora čuvara pri čemu se vadi jedan do dva čvora čuvara (sentineli; limfni čvorovi prvi na putu limfne drenaže iz tumora) koji se šalju na daljnju patohistološku analizu. (3,18)

Da bi se limfni čvor čuvar mogao detektirati potrebno je limfni čvor označiti radioaktivnim izotopom, te se takva biopsija naziva biopsija limfnog čvora stražara, čuvara ili sentinela (SLNB – „Sentinel lymph node biopsy“). Kod utvrđenih i dokazanih promjena na limfnim čvorovima, kod karcinoma dojke, ponekad je potrebno odstraniti sve limfne čvorove aksilarne regije, i tada govorimo o disekciji limfnih čvorova aksile. Kod nekih drugih malignih bolesti, najčešće malignog melanoma može se učiniti biopsija l.čvorova čuvara i drugih područja regionalnih l.čvorova. Uz pazuhu najčešće su to područja prepona i vrata. (3,20)



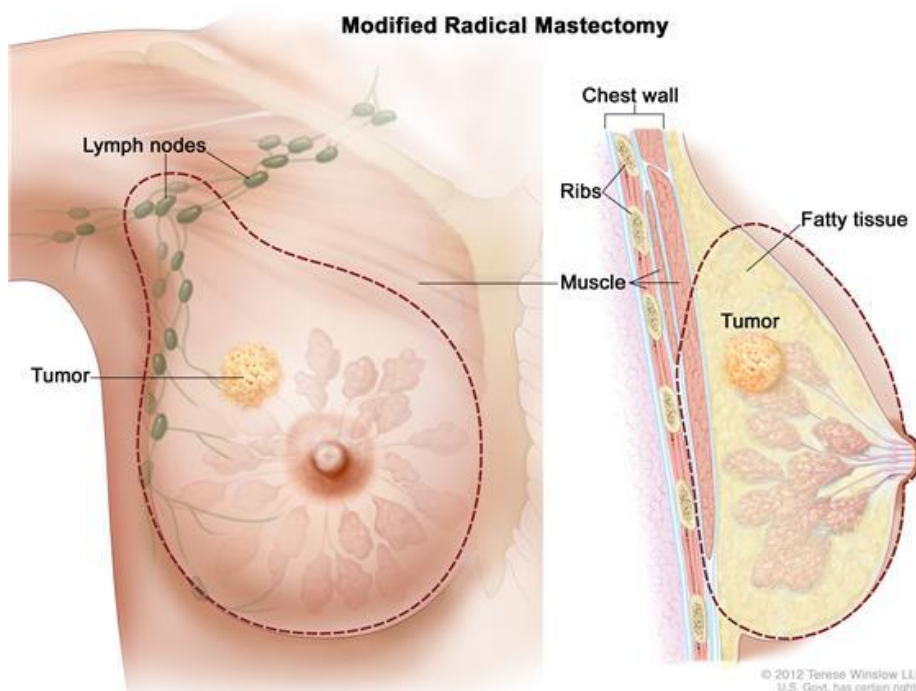
**Slika 6.** Biopsija limfnog čvora stražara (20)

Nadalje modificirana radikalna mastektomija provodi se ako je opsežno zahvaćen zid prsnog koša, kao i aksilarni limfni čvorovi. Poštedna operacija dojke može se izvoditi kod starijih bolesnika sa ozbiljnim popratnim bolestima, poput ginekomastije zajedno u prisutnosti s malim tumorom, međutim pošto je već poznato kako je muška dojka mala, a većina tumora ima subareolarni položaj, i otkrivena je u uznapredovaloj fazi – u raka muške dojke radi se mastektomija skoro uvijek. (3,20)

Pošteda se odnosi samo na poštedu aksile izvođenjem SLNB – i to onda kada se očekuje da su 1. čvorovi pazuha nezahvaćeni.

Osnovna razlika kod jednostavne i modificirane radikalne mastektomije je ta što se kod jednostavne mastektomije uklanja samo tkivo dojke, bradavica, areola i koža, ali ne i limfni čvorovi. S druge pak strane kad je riječ o modificiranoj radikalnoj mastektomiji, tada podrazumijevamo uklanjanje cijele dojke što uključuje tkivo dojke, kožu, areolu, bradavicu, kao i većinu limfnih čvorova ispod pazuha( limfni čvorovi prve i druge etaže). (3,20)

Adjuvantna radioterapija (RT) također se smatra poželjnom kod liječenja takvih pacijenata kod kojih se smatra da operacije koje su radikalnije ne doprinose preživljavanju ili boljoj kvaliteti života. U slučajevima s velikim tumorom i pozitivnom aksilom, preoperativni CT pregled može biti koristan. Pacijenti s metastatskom bolešću primarno se liječe sistemskom terapijom. (3,20)



**Slika 7.** Prikaz regije odstranjivanja kod modificirane radikalne mastektomije (20)

### 5.3 Radioterapija (RT)

Radioterapija je obavezna ako se izvodi operacija sa svrhom očuvanja dojke( što je najčešće slučaj u žena s malim tm). Međutim, postoje indikacije za radioterapije kao metode zračenja i nakon mastektomije. Dakle radioterapija se općenito primjenjuje nakon mastektomije u slučajevima većeg tumora i zahvaćenosti l.čvorova pazuha. Adjuvantna lokalna radioterapija izvodi se češće kod raka dojki u muškaraca nego u žena zbog naprednijih stadija i agresivnijeg napretka bolesti kod muškaraca. Zračenje odnosno radioterapija nakon izvedene mastektomije smanjuje lokalni recidiv, i pozitivno utječe na dugoročno preživljavanje. (13)

Preporučljivo se naglašava odnosno sugerira, da se kod radioterapije koja se izvodi nakon kirurške mastektomije smanjuje pojavnost lokalnog recidiva, čime se omogućuje bolja lokoregionalna kontrola bolesti, ali to ne utječe dakle na cjelokupno preživljavanje pacijenata odnosno muškaraca. Međutim, nema dokaza koji pokazuju da se indikacije radioterapije moraju razlikovati za muškarce u odnosu na žene. Ukratko, radioterapija kao metoda zračenja se preporučuje u prisutnosti pozitivnog limfnog čvora pazuha, tumora većeg od 5 cm i pozitivne margine u karcinomu dojki kod muškaraca. (3,14)

Treba razumjeti da izvođenje radioterapije s naglaskom na liječenje nakon kirurškog zahvata dojke, omogućuje nastanak potencijalnih kratkoročnih ili dugoročnih posljedica, koje dakle samo zračenje može uzrokovati. Kratkoročne štetne posljedice uključuju osip i crvenilo kože, kao i moguću upalu plućnog tkiva. Pod potencijalnim dugoročnim posljedicama radioterapije smatramo određene krvožilne bolesti (bolesti srca i velikih žila), moguće oštećenje pluća, razvitak tumora pluća ili osteoradionekrozu (oštećenje kosti koje uzrokuje odumiranje koštanih stanica). (3,13)

Unatoč mogućnostima razvitka tih potencijalnih nuspojava radioterapijske metode se nastavljaju poboljšavati i ubuduće će pacijenti vjerojatno imati sigurno još manju izloženost okolnog zdravog tkiva zračenju prilikom određene terapije, što će rezultirati boljim ishodom cjelokupnog liječenja, ali isto tako će pružat veću sigurnost samim pacijentima. (13,15)

## 5.4 Kemoterapija

**Adjuvantne i neoadjuvantne** kemoterapije značajno su povećale stopu preživljavanja tijekom razdoblja 5-10 godina. Postoji ograničen broj znanstvenih, randomiziranih kliničkih studija koje ukazuju na korist adjuvantne sistemske terapije kod karcinoma dojke u muškaraca. S druge strane, smanjena stopa recidiva i smrtnosti zabilježena je s adjuvantnom kemoterapijom u retrospektivnim studijama. (3,13)

Ovisno o namjeni, pošto na početku imamo navedena dva tipa kemoterapije, danas primjenjujemo ta određene oblike u nekoliko indikacija. **Adjuvantna** kemoterapija se primjenjuje nakon što se prvo kirurškim putem odstrani primarni tumor s lokoregionalnim limfnim čvorovima. Svrha ovakvog načina primjene kemoterapije jest uništavanje mogućih preostalih mikroskopskih tumorskih stanica (zaostalih nakon operacije ili sustavno). Indikacija za primjenu adjuvantnog načina liječenja ovisi o stadiju bolesti, kao i samoj procjeni rizika povrata bolesti. Današnja primjena adjuvantne kemoterapije standardno se provodi u mnogim tumorskim sijelima, poput raka dojke, debelog crijeva, bronha ili želuca. Taj oblik liječenja se najčešće primjenjuje u 4-8 ciklusa kemoterapije. Kad je riječ o primjeni **neoadjuvantne kemoterapije** tada se želi kazati kako je to početni način liječenja sa osnovnom svrhom smanjenja tumora i prevođenja inicijalno neoperabilnog tumora u operabilno stanje, ali i u svrhu provođenja poštenijih operacija. Neoadjuvantna kemoterapija se primjenjuje prije operacije. Ovakav način liječenja danas se najčešće primjenjuje kod tumora dojke, mokraćnog mjehura, bronha nemalih stanica, jednjaka, kao i nekih drugih zloćudnih bolesti.(3,13) U muškaraca kod kojih se u raka dojke skoro uvijek radi mastektomija svrha neoadjuvantne terapije osim mogućnosti praćenja učinka kemoterapije na tumor je i poštediti aksile – u pozitivnih l.čvorova koji nakon neoadjuvantne terapije postanu negativni izvođenjem SLNB se poštedi aksila i znatno smanji mogućnost pojave limfedema. (3,13)

Nadalje, sama prognoza, kao i odgovor na terapiju s metastaziranim rakom dojke kod muškaraca sličan je onome kao i kod žena. Iz tog se razloga smatra da bi bolesnici s rakom dojke u ranoj fazi imali koristi od adjuvantne terapije. Nažalost nema dovoljno podataka o prognostičkim čimbenicima prema kojima bi se mogla donijeti odluka o primjeni adjuvantne kemoterapije kod muškaraca. Obično se isti prognostički čimbenici koji se koriste kod žena, također se primjenjuju na muškarcima. (3,13)



Postoje indikacije za kemoterapiju kod onih s pozitivnim limfnim čvorovima, kod tumora većih od 2 cm i biološki agresivnijih tm ( s visokim indeksom proliferacije Ki67 i negativnih za hormonske receptore). (13)

Trostruka negativnost (hormonski receptori i HER2 / neu negativnost) znak je upozorenja, što sugerira visoko rizičnog pacijenta i prihvaćeno je kao indikacija za kemoterapiju. Ekspresija HER2 / neu proteina i p53 pokazatelji su loše prognoze, a takvi pacijenti mogu zahtijevati agresivniji sustavni tretman liječenja anti HER-2 terapijom. Za bolesnike kod kojih su negativni čvorovi, poželjna je kemoterapija na osnovi antraciklina, dok se antraciklin i taksan koriste za one bolesnike s pozitivnim limfnim čvorovima. Na temelju baze podataka iz tretmana kod žena, trastuzumab i slični lijekovi kao ciljani biološki lijekovi se moraju se primijeniti u slučaju pozitivnosti HER2 / neu proteina.(13)

### *5.5 Adjuvantna endokrina terapija*

Rak dojke u muškaraca je najčešće hormon receptor pozitivan. Muškarcima odnosno pacijentima s hormon receptor pozitivnim karcinomom dojke preporučuje se primjena adjuvantne endokrine terapije same, ili u kombinaciji s kemoterapijom, na temelju utvrđenih pozitivnih rezultata u kliničkim studijama na ženama koje boluju od karcinoma dojke u ranoj fazi. Međutim, postoji samo nekoliko retrospektivnih studija o ovom pitanju bez randomiziranih pretjeranih kliničkih ispitivanja. Nadalje, ova su istraživanja također pokazala smanjenu stopu recidiva, kao i smanjenu vjerojatnost smrtnosti. Većina muških bolesnika pozitivna je na hormonske receptore (HR), a tamoksifen ili druga hormonska terapija tijekom 5 godina preporučuje se onima s pozitivnim estrogenskim receptorima u skladu s njihovim prognostičkim čimbenicima, slično kao i kod žena.(3,13)

Postoje i studije koje brane, odnosno smatraju da bi hormonska terapija trebala biti primarna metoda liječenja, pošto je rak dojke kod muškaraca bogat hormonskim receptorima, i sam karcinom je stoga osjetljiviji na hormone, dok neke druge pomoćne terapije treba primijeniti kod velikih tumora, kao i pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova. (3,13)

Može se kazati kako je Tamoksifen najstariji i najviše propisani selektivni modulator estrogenskog receptora. Svrha ovog lijeka je ta da blokira estrogenske receptore na stanicama raka dojke.

Zaustavlja povezivanje estrogena sa stanicama raka, i pri tome ne dozvoljava im dalje dijeljenje, kao i razvitak. Iako tamoksifen djeluje poput anti-estrogena u stanicama dojke, on djeluje poput estrogena u drugim tkivima, poput maternice i kostiju. Dakle Tamoksifen je općeprihvaćeni lijek za hormonalnu terapiju i iako postoje određene nuspojave, korist lijeka je puno veća, nego sama potencijalna šteta. (3,13)

### *5.6 Liječenje lokalno uznapredovale bolesti*

Liječenje muških pacijenata s T3 / T4, ili upalnim karcinomom dojke započinje sa neoadjuvantnom kemoterapijom, a operacija se izvodi na onima čiji tumor postaje podložan operaciji. Nakon toga, adjuvantni tamoksifen preporučuje se za slučajeve pozitivne na hormonske receptore. Također treba imati na umu da pomoćna hormonska terapija u većini slučajeva može biti alternativa kemoterapiji. (10,22)

### *5.7 Liječenje uznapredovale bolesti*

Pristup metastatskom raku dojke temelji se na istim principima i kod muškaraca i kod žena. Metastaze se identificiraju prilikom dijagnoze u otprilike 5-15% slučajeva karcinoma dojki kod muškaraca. U jednoj grupi muškaraca utvrđeno je, kako je najčešće mjesto za nastanak metastaza visceralno u 76% slučajeva u plućima, ili primjerice u jetri, nadalje u kostima 20% slučajeva, i kod mekog tkiva (koža) u 4% slučajeva. Grupa je obuhvaćala 50 muškaraca sa slučajem karcinoma dojke. (22)

Za liječenje metastatskih bolesti u prošlosti su se radili zahvati poput orhiektomije, adrenalektomije i hipofizektomije. Budući da je stopa odgovora češćih HR-pozitivnih tumora na hormonsku terapiju 25% do 58%, Tamoksifen se trenutno koristi kao prva terapija kod takvih tumora.(22) Aromatazni inhibitori obično se ne koriste u muškaraca.



**Slika 8.** Lijekovi Tamoksifen i Anastrozol(23)

Kemoterapija se preporučuje ako tumor ne reagira na hormonalnu terapiju. Progestini, androgeni i agonisti hormona koji oslobađaju luteinizirajući hormon (LH) mogu se koristiti u hormonskoj terapiji, premda nižom stopom. Vrijednost inhibitora aromataze poput anastrozola i letrozola u metastatskim karcinomima dojke nije u potpunosti utvrđena. Sistemska kemoterapija koristi se u muških HR-negativnih bolesnika s brzo napredujućom i po život opasnom visceralnom bolešću. Smatra se da bi trastuzumab mogao biti koristan kod HER-2 / neu pozitivne bolesti.(23)

## 6. PATOLOGIJA

Rak dojke kod muškaraca razlikuje se od ženskog karcinoma dojke, s obzirom na kliničko-patološke karakteristike. Unatoč tome, pristupi dijagnozi i liječenju temelje se na rezultatima dobivenim kod ženskih karcinoma dojke, jer se podaci o muškarcima, odnosno pacijentima uglavnom sastoje od retrospektivnih serija slučajeva s jednim centrom, a ne od randomiziranih kliničkih ispitivanja. (19)

Prethodne studije pokazale su da je stopa pozitivnosti na HR kod muškaraca veća i da je većina pacijenata osjetljivija na anti-hormonsko liječenje. Gotovo svi histološki tipovi koji se odnose na karcinome kod žena također su navedeni za muškarce, s različitim stopama. (19)

Prema internetskoj bazi podataka Američke stranice SEER-a(The Surveillance, Epidemiology, and End Results), koja pruža informacije o statistici karcinoma u nastojanju da smanji teret raka među američkom populacijom opisuje kako je 93,7% karcinoma dojke u muškaraca duktalno ili neklasificirano, a samo 1,5% čini lobularnog podtipa. (11,19)

Ova je stopa bitno niža od one kod žena (12–15%). To je zbog osnovne činjenice da muško tkivo dojke ostaje rudimentarno, te je općenito razumljivo da je karcinom izložen povećanim koncentracijama estrogena, stoga nije diferenciran i ne rezultira lobularnom tvorbom. (11,19)

Kod detekcije različitih stupnjeva tumorskih stanica potvrđeno je kako kod muškaraca stupanj I čini otprilike 12–20%, nadalje 54–58% predstavlja stupanj II i 17–33% stupanj III. Ostali histološki tipovi su papilarni (2,6%) i mucinozni (1,8%) tumori. Rak dojke kod muškaraca pokazuje veću ekspresiju estrogena i progesteronskog receptora u usporedbi sa ženama (90% estrogena, 81% progesterona u muškaraca naspram 60-70% estrogena ili progesterona u žena). Što se tiče ekspresije HER-2 / neu receptora, ona je niža kod muškaraca u odnosu na žene. (19)

Molekularni podtipovi raka dojke u žena široko su proučavani u smislu imunohistokemije i dokazana je njegoja važnost. Sukladno tome, identificirani su podtipovi invazivnog raka dojki, luminalni tip A, luminalni tip B, luminalni B HER2 pozitivan, HER2 pozitivan i trostruko negativan podtip. Ne postoji konsenzus o molekularnoj podtipizaciji karcinoma dojke kod muškaraca, a nekoliko studija s malom skupinom pacijenata dalo je nedosljedne rezultate. (13,19)

Molekularna podtipizacija karcinoma dojke ekspresijom gena dokazala je svoj značaj kod žena. Za klasifikaciju korišteni su imunohistokemijski surogati, jer profiliranje ekspresije gena još uvijek nije rutinski izvedivo. Muški rak dojke je rijedak i nedostaju velike serije. Kod jedne studije se istraživanjem koristila imunohistokemija za molekularnu podtipizaciju muškog karcinoma dojke.

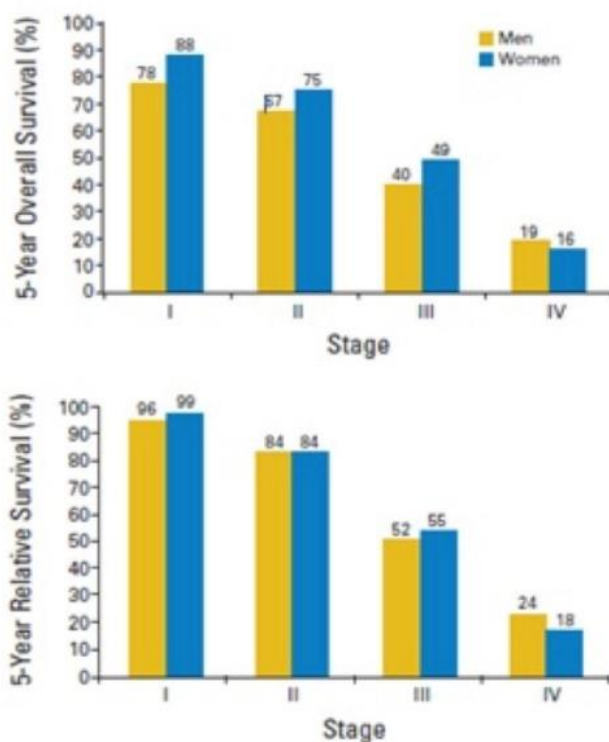
Dakle u provedenom istraživanju kamo je prikupljeno 134 slučaja iz više centara, promatrano je i potvrđeno da je luminal tip A najčešći tip sa stopom od 75%. S druge je strane je luminalni tip B, koji je bio drugi najčešći tip s 21%. Stopa učestalosti ostalih tipova bila je samo 4%. Tumori u podtipu luminalnog B imaju tendenciju da imaju viši nuklearni stupanj. (15,19)

U drugoj studiji provedenoj na 960 bolesnika, raspodjela pacijenata dala je slijedeće rezultate; 84,9% HR-pozitivno / HER2-negativno, 11,5% HR-negativno / HER2-pozitivno, 0,6% HR-pozitivno / HER2-pozitivno i 2,9% trostruko negativno. (15,19)

## 7. PROGNOZA I PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

Unatoč smanjenju stope smrtnosti kod žena od raka dojke, stopa smrtnosti od raka dojke u muškaraca ostala je nepromijenjena još od 1975. godine. Najvažniji prognostički pokazatelj je faza same bolesti kao i zahvaćenost limfnih čvorova. Ukupna petogodišnja stopa preživljavanja je oko 40-65%. (8)

Međutim, kada se procjenjuje prema fazi odnosno stadiju u dijagnozi; stopa preživljavanja od 5 godina iznosi 75–100% za fazu 1, 50–80% za fazu 2, a smanjuje se na 30–60% za fazu 3. Iako je nekoliko studija izjavilo da je prognoza kod karcinoma dojke u muškaraca lošija nego kod žena, utvrđeno je da nije bilo razlika u prognozi dvaju spolova kada su upareni prema dobi i stadiju. (8)



**Slika 9.** Statistički prikaz preživljavanja od karcinoma dojke u muškaraca i žena: Registar nadzora, epidemiologije i krajnjih rezultata (SEER), od 1973. do 1998. godine (n = 2.537) (3)

Veliko istraživanje s više od 335 pacijenata muškog spola otkrilo je da ako se za usporedbu karcinoma dojke kod muškaraca i karcinoma dojke kod žena koristi nodalni status, odnosno zahvaćenost limfnih čvorova, tada je prognoza bila slična. Nepovoljniji rezultati u muških bolesnika posljedica su češće naprednije faze bolesti, kao i starija životna dob u statistici, što dovodi do većeg popratnog morbiditeta. (6,8)

Iako tumori pozitivni na estrogenske receptore (ER) imaju bolju prognozu, s druge strane nije pokazana takva povezanost za progesteron. Pozitivnost HER2 je loša prognostička karakteristika. Sama karakteristika te faze je prekomjerna proizvodnja HER2 proteina, koji je tada izražen na površini tumorskih stanica, čini oko 20 % slučajeva raka dojke (kada je riječ o ženama). Ova vrsta raka dojke može biti izuzetno opasna, odnosno agresivna, ako se ne liječi na vrijeme, bolest poprilično brzo napreduje, što smanjuje mogućnost preživljenja u usporedbi s HER2 negativnim rakom dojke. (6,8)

Sekundarni rak može se razviti u 9–12% slučajeva kod karcinoma dojke u muškaraca, tijekom praćenja bolest. Stopa incidencije obostranog karcinoma dojke u muškaraca je poprilično niska. U prisutnosti metastatske bolesti (kosti, pluća, jetra, mozak), medijan preživljavanja iznosi otprilike 26,5 mjeseci. (6,8)

Jednom američkom studijom provedeno je istraživanje kamo je cilj bio analizirati karakteristike pacijenta i prognostičke čimbenike u raku dojke tijekom posljednjeg desetljeća. Uz pomoć programa, odnosno baze podataka SEER-a, izdvojili su se bolesnici s rakom dojke dijagnosticiranim između 2003 i 2012 godine. (2,8)

Karakteristike bolesnika uspoređivane su između različitih faza tumora. Provedene su univarijantne i multivarijantne analize kako bi se utvrdili učinci svake prognostičke varijable na ukupno preživljenje. Studija je obuhvatila 2992 pacijenta. Većina je imala duktalni (85%), estrogen pozitivni (95,1%) i progesteron pozitivni (86%) rak dojke; međutim, samo 12,4% je imalo tumore I. stupnja. (2,8)

Bolest stadija I II predstavljala je 73% slučajeva. Postojala je značajna povezanost tumora III / IV stadija s duktalnom histologijom, estrogen i progesteron negativnošću, uznapredovalom fazom, primanjem mastektomije i radioterapije i smrću od raka dojke (svi pacijenti  $<0,05$ ). Estrogen pozitivni bolesnici imali su bolju ukupnu stopu preživljanja (omjer opasnosti 0,69,  $P = 0,03$ ); međutim, nakon 7,5 godina, stope preživljavanja prema statusu estrogena bile su slične. (2,8)

U multivarijantnoj analizi starija životna dob, tumori stadija III / IV, zatim stadij IV bolesti, bez operacije, bez radioterapije, estrogen negativni tumori i neoženjeni bolesnici imali su značajno kraću ukupnu stopu preživljenja (svi  $P < 0,05$ ). Tijekom posljednjeg desetljeća kod raka dojke u muškaraca najčešće su dijagnosticirane rane faze bolesti i visoke stope pozitivnosti estrogena međutim, stadij I je neuobičajen. (2,8)

Pozitivnost estrogena povezana je s boljom prognozom, uglavnom tijekom prvih 5 godina nakon dijagnoze. Dob u trenutku dijagnoze, stupanj odnosno stadij tumora, mogućnost operabilnog zahvata, tretman radioterapije, estrogen i također bračni status imaju jasan utjecaj na ukupnu mogućnost boljeg ishoda, to jest stope preživljavanja kod raka dojke u muškarcima. (2)

## **8. PSIHOFIZIČKO STANJE I MOGUĆE OPASNOSTI U LIJEČENJU BOLESNIKA**

Treba razumjeti kako muškarci često imaju uznemirujuće simptome zbog endokrine terapije, a otprilike svaki četvrti prekine liječenje dosta rano zbog nuspojava ili moguće spolne disfunkcije. Također treba kazati kako nisu razvijene intervencije za poboljšanje ovih simptoma kod muških pacijenata s rakom dojke. Malo je poznato o kratkoročnim ili dugoročnim toksičnim učincima primjerice kemoterapije i lokalnog liječenja kod muškaraca, kao ni o psihološkim posljedicama bolesti u ovoj populaciji. (18)

Iako niti jedna studija nije posebno procijenila toksične učinke na srce kod muškaraca, moguće je da su oni češći u muškaraca s rakom dojke nego u ženama kao rezultat starije životne dobi i većeg osnovnog kardiovaskularnog rizika. Kod jedne provedene usporedbe podataka anketama sustava za nadzor čimbenika ponašanja između 198 muškaraca bez raka i 66 muškaraca s poviješću raka dojke (u prosjeku 12 godina nakon dijagnoze) otkrila je lošije tjelesno i mentalno zdravlje preživjelih od raka dojke. Pretilost, dijabetes i ograničenja tjelesnih aktivnosti zbog fizičkog, mentalnog ili emocionalnih problema bili su češći u muškaraca s poviješću raka. (18)

Druga zanimljiva studija izvijestila je da je 84 muškarca koji su preživjeli rak dojke, imali su bolju zdravstvenu kvalitetu života, u odnosu na 20 589 preživjelih žena. (18)

Rak dojke može biti socijalno izoliran za muškarce koji se zbog svoje dijagnoze mogu osjećati stigmatiziranima, jer je tako snažno bolest povezana sa ženama. (18)

Ipak, nepoznato je imaju li muškarci s rakom dojke veće poteškoće s prilagodbom od muškaraca s drugim karcinomima, koji se podudaraju s prognozom. (17)

Optimalne strategije nadzora nesigurne su u muškaraca koji su preživjeli rak dojke. Iako je rizik od novog karcinoma dojke manji od 5% kod muškarca koji je preživio rak dojke, neki će se muškarci odlučiti za godišnju mamografiju preostalog tkiva dojke. (17)

Multicentrična međunarodna studija koja je objedinila podatke iz 13 registara karcinoma otkrila je da je 12,5% od 3409 muškaraca koji su preživjeli karcinom dojke, nastavili su mogućnost razvijanja različitog drugog oblika karcinoma, te da je rizik od novih primarnih karcinoma povišen u tankom crijevu, rektumu, gušterači, koži (ne melanom), prostati i limfatici / krvi. Druge novije studije potvrdile su povećani rizik od drugih karcinoma u muškaraca koji su preživjeli rak dojke. (17)

Genetsko savjetovanje trebalo bi se ponuditi većini pacijenata s muškim karcinomom dojke na temelju povećanog rizika od BRCA mutacija, posebno u kontekstu obiteljske povijesti raka dojke ili jajnika. Instrumenti poput programa BRCA PRO korisni su za uporabu u muškaraca pacijenata s rakom dojke. Međutim, klinička važnost BRCA ispitivanja može biti veća za ženske članove obitelji nego za muškarce. (17)

U nedostatku BRCA testiranja, poznato je da su rizici od raka dojke kod članova obitelji muških pacijenata s rakom dojke povišeni, posebno ako je drugim članovima obitelji dijagnosticiran rak prostate ili drugi oblici karcinoma povezani s BRCA mutacijama. (13,17)



## 9. ZAKLJUČAK

Rak dojke je rijetka bolest među muškarcima, a broj slučajeva obuhvaćenih studijama je mali. Može se zanemariti kao da je riječ o benignim bolestima, a i pacijenti i liječnici mogu podcijeniti njegove znakove. Budući da se njegovo otkrivanje odgađa, bolest je u trenutku dijagnoze obično u poodmakloj fazi. Rak dojke drugačije se ponaša kod muškaraca u odnosu na žene, međutim prognoza je kod istog stadija bolesti i istog podtipa slična. Potrebne su brojnije multicentrične studije s više pacijenata koje se usredotočuju na liječenje, prognozu, biologiju tumora i parametre koji utječu na preživljavanje kao i mogućnosti oporavka bolesnika. Svakako je li riječ o rijetkoj bolesti ili ne, uvijek je prisutna mogućnost nastanka i razvoj bolesti, stoga se redovitim vlastitim učenjem pojedinaca, slušanjem i odlaskom na različite preporučene kontrole, bolest može otkriti u ranijoj fazi. Rana detekcija uvijek omogućava učinkovitije liječenje, brži oporavak i poboljšanje kvalitete života samog bolesnika.

## 10. PRILOZI

### Prilog A popis ilustracija

#### Slike

Slika 1. Struktura prsnog koša kod muškaraca(4)	10
Slika 2. TNM klasifikacija raka dojke(15)	14
Slika 3. Mamogram invazivnog duktalnog karcinoma kod muškaraca(17)	15
Slika 4. Prikaz razlike ginekomastije na mamogramima muške dojke(17)	17
Slika 5. Lijevo je prikaz difuzne ginekomastije, desna strana je enkapsulirani rak(17)	17
Slika 6. Biopsija limfnog čvora stražara(19)	19
Slika 7. Prikaz regije odstranjivanja kod modificirane radikalne mastektomije(20)	20
Slika 8. Lijekovi Tamoksifen i Anastrozol(21)	24
Slika 9. Statistički prikaz kod preživljanja raka dojke u muškaraca i žena(3)	27

## 11. LITERATURA

1. <https://hrv.ba-homecare.com/u-muzhchin-molochnye-zhelezy.htm>
2. <https://hr.publichealthglobal.org/class-die-m-nnliche-N35>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351429/>
4. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer-in-men/about/what-is-breast-cancer-in-men.html>
5. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1477–1481. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842809000791?via%3Dihub>
6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910530403>
7. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr/pages/online.aspx>
8. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, De Lafontan B, Zoubir M, Maingon P, Mignotte H, de Lara CT, Edeline J, Penault-Llorca F, Romestaing P, Delva C, Comet B, Belkacemi Y. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73:246–254. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.04.002>
9. Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, Hershman DL. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1089–1098. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1710>
10. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C, Resbeut M, Graic Y, Campana F, Moncho-Bernier V. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer.* 1995;31A:1960–1964. [http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00366-5](http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049(95)00366-5)
11. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program SEER Cancer

12. Statistics Review, 1975–2011. Available from:  
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/browse\\_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect\\_04\\_table.05.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect_04_table.05.html).
13. Vrdoljak E., Lovasić I.B. , Gugić D., Juretić A. : Klinička onkologija, Medicinska naklada Zagreb, 2018.
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43, Zagreb, 2020.
15. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1126–1135. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.14.1126>.
16. Lynch HT, Watson P, Narod SA. The genetic Epidemiology of male breast carcinoma. Cancer. 1999;86:744–746. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990901\)86:5<744::AID-CNCR4>3.3.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990901)86:5<744::AID-CNCR4>3.3.CO;2-7).
17. <https://poliklinika-harni.hr/ginekologija/pregled/stadiji-karcinoma-dojke>
18. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35037-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35037-9/fulltext)
19. <https://radiologyassistant.nl/breast/male-breast/pathology-of-the-male-breast>
20. Rak dojke, biopsija limfnog čvora i disekcija čvora - Rak Dojke – 2021  
<https://hr.medicineh.com/22-98282-92080>
21. Kornegoor R, Verschuur-Maes AH, Buerger H, Hogenes Marieke CH, de Bruin PC, Oudejans JJ, van der Groep P, Hinrichs B, van Diest PJ. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. Modern Pathology. 2012;25:398–404.  
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.174>.
22. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/modified-radical-mastectomy?redirect=true>
23. <https://oregon.providence.org/forms-and-information/a/ask-an-expert-tamoxifen-vs-arimidex/>

## **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 06.10.1998. godine u Labinu. Završio sam osnovnu školu Matije Vlačića Ilirika sa odličnim uspjehom 2013. godine. Zatim sam upisao i završio srednju školu Mate Blažina, smjer opće gimnazije, što me je dovelo na kraju do upisa na fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci, smjer preddiplomski stručni studij radiološke tehnologije. Dosadašnje godine učenja i obrazovanja su me štošta toga naučile, vezano uz općenito znanje ali i sam život. Nadam se daljnjem napretku u životu, kao i učenju, te stjecanju novih vještina.