

Aus der Klinik & Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Sven Mahner

Versorgungsrealität des Mammakarzinoms beim Mann:

10 Jahres-Analyse an zwei Brustzentren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Felicitas Raphaela Maria Schulte-Vorwick

aus München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Nadia Harbeck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Heidi Stöckl PD Dr. Beyhan Ataseven
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Rachel Würstlein
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	11.05.2023

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren	1
1.2. Klinik	3
1.3. Diagnostik	4
1.4. Klassifikation	5
1.5. Prognosefaktoren	5
1.6. Therapie	7
1.7. Lokale Therapie	7
1.7.1. Operative Therapie	7
1.7.2. Strahlentherapie	8
1.8. (neo-) Adjuvante Systemtherapie	9
1.8.1. Chemotherapie	9
1.8.2. Endokrine Therapie	10
1.8.3. Anti HER2 Therapie.....	12
1.9. Rehabilitation und Lebensqualität	13
1.10. Nachsorge	13
1.11. Das metastasierte Karzinom	14
1.12. Leitlinien	15
1.13. Studienangebote	21
2. Zielsetzung.....	22
3. Material und Methoden.....	23
3.1. Auswahl des Patientenkollektivs	23
3.2. Datenerhebung	23
3.3. Statistische Auswertung.....	24

4.	Ergebnisse.....	25
4.1.	Übersicht DCIS vs. Invasives Mammakarzinom.....	25
4.2.	DCIS	26
4.3.	Invasives Mammakarzinom.....	28
5.	Diskussion.....	35
	Literaturverzeichnis	39
	Abbildungsverzeichnis	44
	Tabellenverzeichnis	45
	Zusammenfassung	46
	Publikationen	48
	Danksagung	49
	Eidesstattliche Versicherung	50

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.v.
AI	Aromataseinhibitor
ALND	Axilla Lymphnode Dissection
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRCA 1/2	Breast Cancer Gen 1 oder 2
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ER	Östrogenrezeptor
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GBG	German Breast Group
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
Gy	Gray
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
Ki-67	Proliferationsmarker
MRT	Magnetresonanztomographie
PR	Progesteronrezeptor
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLND/SNE	Sentinel Lymphnode Dissection/ Sentinel Node Excision
TNM	Tumor, Nodes/Lymphknoten, Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

Aufgrund der geringen Inzidenz sind Studiendaten sowie Daten zur Versorgungsrealität der männlichen Patienten mit Mammakarzinom selten. Die meisten Erkenntnisse stammen aus Studien mit kleinen Fallzahlen und retrospektivem Ansatz oder basieren auf Forschungsergebnissen beim Mammakarzinom der Frau.

1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

In Deutschland liegt für Männer das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken bei 0,1% und bei Frauen bei 12,2% (1, 2). Den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut zu Folge lag in Deutschland im Jahr 2016 die Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann bei 710 Fällen, verglichen damit wurden 68.950 Fälle bei Frauen registriert. Für das Jahr 2020 wurden 750 Neuerkrankungen beim Mann prognostiziert (1, 2). In der Prognose von 2008-2014 blieb die nach Europastandard standardisierte Erkrankungsrate mit 1/100.000 Männern konstant (1, 2). Nach neuesten internationalen Studien steigt die Inzidenz. Stang und Thomssen beispielsweise zeigten anhand ihrer Daten vom SEER Program des National Cancer Institute, dass die Inzidenz von 1/100.000 in den späten 1970er Jahren auf ungefähr 1,2/100.000 zu Beginn des 21. Jahrhunderts anstieg (2, 3). Auch Giordano et al. konnten anhand ihrer Daten vom SEER in der Zeit von 1973-1998 einen Inzidenzanstieg von 26% bei den Männern nachweisen. Dieser ist jedoch verglichen mit dem der Frauen (52%) nur halb so hoch. Die Inzidenz für Brustkrebs nimmt sowohl für Frauen, als auch für Männer mit dem Alter zu (2, 4). Grund hierfür ist u.a. die steigende Lebenserwartung der heutigen Gesellschaft, die einhergeht mit Multimorbidität und malignen Neuerkrankungen (2). Zudem leben die Männer heutzutage gesundheitsbewusster und werden über zahlreiche Medien auch auf seltene Krankheiten aufmerksam gemacht, wie beispielsweise das männliche Mammakarzinom (2). Dadurch finden die Männer schneller den Weg zu einem Facharzt oder in ein Brustzentrum, wo somit immer mehr Fälle registriert werden und die Patienten die bestmögliche Diagnostik und Therapie erhalten (2, 5). Allerdings fällt es immer noch vielen Männern schwer, sich zu outen und mit dieser als frauentypisch erachteten Krankheit auseinanderzusetzen, auch deshalb, weil Selbsthilfe und Patienteninformation sich in erster Linie an betroffene Frauen richten (2).

Auch ethnologische und regionale Tendenzen sind erkennbar. Im Vergleich zu asiatischen und weißen Männern haben dunkelhäutige Männer in Afrika und Amerika ein höheres Erkrankungsrisiko (2, 6, 7). So tritt die Erkrankung zum Beispiel in Zentralafrika mit 6-15% deutlich häufiger auf als in Japan, wo jährlich weniger als 5 von 1.000.000 Männer erkranken (2, 8). Diese regionalen Unterschiede sind u.a. bedingt durch Infektionskrankheiten und Ernährung. Hepatitis C ist in Afrika eine weit verbreitete Krankheit, die in den meisten Fällen in eine Leberzirrhose übergeht, welche wiederum eine erhöhte Produktion an Östrogenen hervorruft. Durch diese Verschiebungen im hormonellen Gleichgewicht wird die Entstehung des Mammakarzinoms beim Mann begünstigt (2, 9-12).

Weitere Faktoren, die in Zusammenhang mit einem höheren Risiko für Brustkrebs stehen, sind familiäre Vorbelastung bezüglich Mamma- und Ovarialkarzinom, Genetik, Alter, Adipositas, Hodenerkrankungen wie Orchitis, Hodenhochstand, hormonelle Störungen, Umweltfaktoren, sowie Strahlenexposition der Brustwand (2, 10, 13).

Auch wenn die meisten Brustveränderungen bei Männern vergleichsweise harmlos sind, sollten sie trotzdem weiter abgeklärt werden (2). Bei der Gynäkomastie handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der männlichen Brust, die physiologisch in manchen Altersabschnitten auftreten kann oder pathologisch durch eine Störung des Hormonhaushalts (2). Untersuchungen haben gezeigt, dass Gynäkomastien bei gesunden Männern ähnlich häufig auftreten, wie bei an Brustkrebs erkrankten Männern (2, 14). Die für beide Krankheitsbilder ursächlichen Faktoren sind teilweise ähnlich. So spielt das Missverhältnis von Östrogen und Testosteron in beiden Fällen eine wichtige Rolle. Die Gynäkomastie zählt zwar nicht zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms, kann aber ko-inzident auftreten. So ist bei ca. 40% der Männer mit Brustkrebs auch eine Gynäkomastie zu finden (2, 9, 15).

Studien der letzten Jahre, die den Einfluss der Genetik auf das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie untersucht haben, zeigen, dass bei der Frau das Proteinregulatorgen BRCA1 häufig mit Brustkrebs assoziiert ist, während es beim Mann vorwiegend das BRCA2 Gen ist. Für Männer mit einem positiven BRCA2-Befund liegt das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken bei 6-9% (2, 10). Die AGO-Leitlinien formulieren seit 2008 klare Kriterien, wer auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden sollte (16) (Abbildung 13, Abbildung 14).

Intensivierte Früherkennung und eine zielgerichtete Therapie wären die Konsequenz. 15-20% der Männer mit Brustkrebs haben eine familiäre Vorbelastung und 10% eine genetische Disposition (2, 15). Hilfe, Beratung und Unterstützung finden Betroffene und deren Familie, bei denen eine BRCA-Mutation nachgewiesen wurde, beim BRCA-Netzwerk e.V. (2, 9-12, 17).

Studien zeigen, dass das Risiko an Brustkrebs zu erkranken für Männer mit Klinefelter-Syndrom 20-50fach höher ist, als für nichtbetroffene Männer. Das liegt an der vermehrten Östrogenproduktion (2, 18, 19). Aufgrund von Fallberichten bezüglich einer potentiellen Assoziation zwischen Brustkrebs und einer 5 α -Reduktase-Inhibitor Therapie nach Prostatektomie, wurde eine Studie durchgeführt, die keinen signifikanten Zusammenhang feststellen konnte (2, 20). In zwei Fallvorstellungen wird berichtet, dass bei einer Frau-in-Mann-Geschlechtsumwandlung wahrscheinlich aufgrund der Testosteronbehandlung sich jeweils ein Mammakarzinom entwickelt hat (2, 21). Diese Patienten fallen durch die Screeningprogramme und Brustkrebsvorsorgeuntersuchungen. Oft ist eine Geschlechtsumwandlung Ausschlusskriterium bei wissenschaftlichen Studien und eigens konzipierte Studien kommen aufgrund der geringen Fallzahlen nicht zustande.

1.2. Klinik

Aktuelle Zahlen zeigen, dass Männer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit im Schnitt 72 Jahren deutlich älter sind als Frauen, bei denen die Diagnose Brustkrebs schon mit durchschnittlich 64 Jahren gestellt wird (1, 2). Männer werden meistens erst in bereits fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (22). So liegen bei Erstdiagnose bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich weniger kleine Tumorgößen dafür aber häufiger Lymphknoteninfiltrationen vor; Männer T1: 42,8%, N+: 46% vs. Frauen T1: 55%, N+: 30% (23).

In der Bevölkerung ist Brustkrebs beim Mann wenig präsent. Und selbst wenn der Mann einen schmerzlosen Knoten in der Brust tastet oder eine Einziehung oder Sekretion aus der Mamille registriert, sind all dies bereits späte Symptome und er findet erst über Umwege ins Brustzentrum (2). Oft sind es Hausärzte, Urologen und Chirurgen, die die Patienten zur Mitbehandlung ins Brustzentrum überweisen. Durchschnittlich vergehen 3-6 Monate vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur primären Arztkonsultation. Diese Zeitspanne ist im Vergleich zu den Frauen deutlich

länger und mit dafür verantwortlich, dass bei Männern die Erkrankung zum Teil erst in fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert wird (2, 24). In 11% der Fälle liegt bei den Männern bereits eine primäre Metastasierung vor, während es bei den Frauen nur 6% sind (25). Cardoso berichtet hingegen nur von 5,1% primär metastasierten Männern bei Erstdiagnose (26).

1.3. Diagnostik

Jeder Knoten, jede neu aufgetretene Veränderung im Brust- und Thoraxbereich sowie jede Lymphknotenschwellung sollte beim Mann, wie bei der Frau, abgeklärt werden (2).

Die Diagnostik orientiert sich an den Vorgaben zum Mammakarzinom der Frau. Nach ausführlicher Anamnese mit Schwerpunkt auf potentielle Risikofaktoren und Symptomatik folgt eine gründliche körperliche Untersuchung inklusive Brust, Axilla und Lymphabfluss beidseits (2). Daran schließt sich die Mammabildgebung sowie in der Regel eine Biopsie an, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen und neben der Tumortypisierung auch erste tumorbiologische Parameter (Hormonrezeptor-Status, Proliferation, HER2-Status) zu bestimmen (2, 27).

Da erfahrungsgemäß das Mammakarzinom insbesondere in Leber, Knochen, Lunge und das Zentralnervensystem metastasiert, schließen sich nach histologischer Diagnosesicherung ggf. leitliniengerecht umfassende Staging Untersuchungen an, wie eine Skelettszintigraphie, CT-Diagnostik und ggf. Schädel-MRT (2, 27).

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen	4	C	+
▪ Mammographie	3b	C	+/-
▪ Ultraschall	2b	B	++
▪ Standard-Op: Mastektomie	4	C	++*
▪ BET (Tumor-Brust-Relation!)	4	C	+*
▪ Sentinel-Node Biopsie (SLNE)	2b	B	+
▪ Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation!)	4	C	+
▪ Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter / Verwandte betroffen	2b	B	++
▪ Krebsfrüherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der DKG e.V.	GCP		++

* Teilnahme an Registerstudie empfohlen

Abbildung 1: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2021) (16)

1.4. Klassifikation

Die Klassifikation nach Größe des Primärtumors und Ausmaß der Metastasierung erfolgt entsprechend der TNM Kriterien und der Stadieneinteilung der UICC genau wie bei der Frau (2, 27).

1.5. Prognosefaktoren

2004 zeigte Giordano auf, dass bei Männern das tumorspezifische Überleben verglichen mit Frauen im gleichen Tumorstadium nicht schlechter, sondern gleich oder sogar besser ist, auch wenn sie bei Erstdiagnose durchschnittlich fast 10 Jahre älter sind. In Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigen die Frauen allerdings bessere Ergebnisse (2, 4). Laut einer Studie von 2013 ist bei den Männern jedoch sowohl das tumorspezifische Überleben (5- und 10-Jahres ÜR: 65,6% und 40,1% vs 74,9% und 51,5%), als auch das Gesamtüberleben (5- und 10-Jahres ÜR: 72,9% und 53,9% vs 83,2% und 68,5%) ungünstiger gegenüber dem der Frauen (2, 28). Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass es biologische Unterschiede zwischen dem Brustkrebs des Mannes und dem der Frau geben muss, die diese schlechtere Prognose erklären, und dass somit die Therapiekonzepte für Frauen nicht ohne Weiteres auf Männer übertragbar sind. Die Studie stellte signifikante Unterschiede in Bezug auf Tumorlokalisation, Hormonrezeptorstatus, molekulare Subtypen und Anti-Hormontherapie zwischen den beiden Geschlechtern fest (2).

Aktuelle epidemiologische Daten des Tumorregisters München zeigen, dass sich das relative Überleben der Männer in der Kohorte ab 1998 in den letzten 20 Jahren verbessert hat und sich den Vergleichsdaten aus der US-Datenbank SEER angleicht (Abbildung 2) (2, 29). Während es im 5-Jahres-Gesamtüberleben noch deutliche Unterschiede zwischen Mann und Frau gibt (Männer 75,5% vs Frauen 81,7%), was durch das höhere Alter der Männer und die damit einhergehenden Komorbiditäten bedingt ist, sind die Raten bezüglich des tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebens (Männer 88,3% vs Frauen 88,5%) fast gleich. Jedoch haben sich die Überlebenskurven erst in den letzten Jahren angenähert (2, 12, 29). Vergleicht man die Zahlen des Tumorregisters München mit deutschlandweiten Daten des Robert Koch Instituts, zeigt sich eine größere Diskrepanz im tumorspezifischen 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen Mann und Frau (Männer 77% vs Frauen 87%) (1).

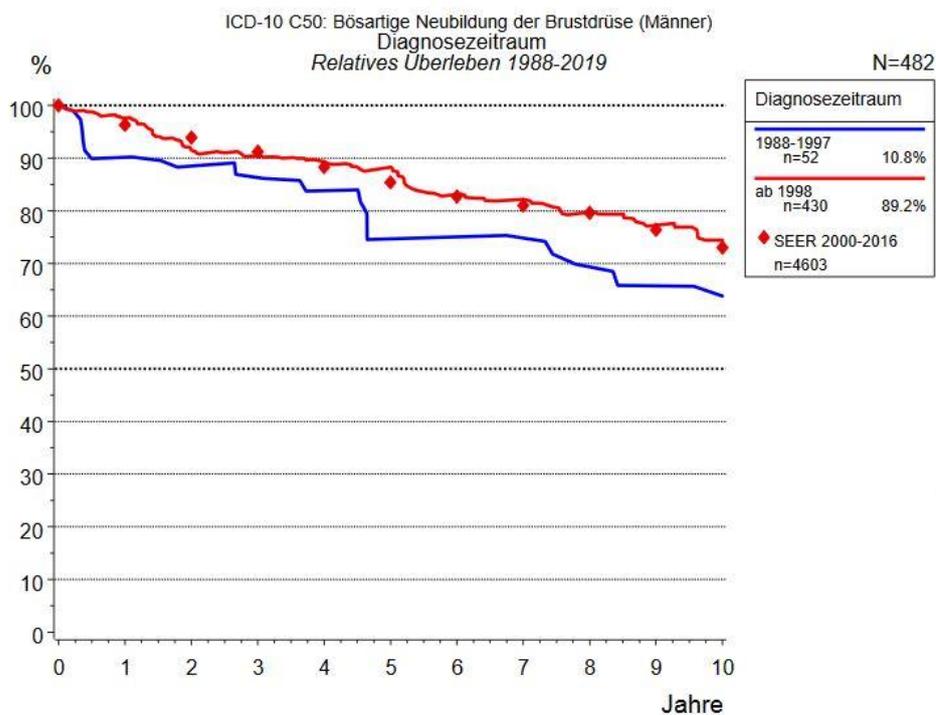


Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Männer) nach Diagnosezeitraum (29)

Eine 2013 veröffentlichte türkische Studie führt als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben nur die Tumorgröße und den Lymphknotenstatus an. Zudem soll in Hinblick auf ein Lokalrezidiv lediglich die Tumorgröße als prognostischer Faktor relevant sein (2, 30). Eine andere Arbeit gibt den Hormonrezeptorstatus als prognostisch wertvoll an. Je höher die Ausprägung, desto besser das Outcome (26).

Eine Studie basierend auf Daten des Tumorregister München, vergleicht Prognosefaktoren und Outcome bei Männern und Frauen mit Mammakarzinom im Diagnosezeitraum 2002-2016. Univariat haben Männer gegenüber Frauen ein fast doppelt so hohes Sterberisiko. Nach Adjustierung auf Alter und Prognosefaktoren (Histologie, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptor-Status, HER2-Status, Grading, Ki67) verbleibt jedoch kein Überlebensunterschied mehr (31).

1.6. Therapie

Sowohl die aktuellen AGO-, als auch die DGHO-Leitlinien sehen je nach Stadium eine Kombination aus lokaler und systemischer Therapie vor (16, 27). Ausschlaggebend bei der Therapieentscheidung sind neben Patientenfaktoren wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten das prä- oder postoperative Tumorstadium, der Nodalstatus, der Hormonrezeptorstatus und der HER2-Status. Unterschiede zur Therapie des Mammakarzinoms der Frau finden sich hinsichtlich der Radikalität der Operation sowie der endokrinen Therapie.

1.7. Lokale Therapie

1.7.1. Operative Therapie

Bei lokal begrenzten Stadien ist weiterhin die Operation der erste Therapiepfeiler. Da bei Männern verhältnismäßig wenig Brustgewebe vorhanden ist und viele Tumoren retroareolär lokalisiert sind, spielte anders als bei den Frauen eine Teilmastektomie bislang keine so relevante Rolle und der Goldstandard war die modifizierte radikale Mastektomie. In den letzten Jahren erhielten bis zu 86% der Patienten eine Mastektomie (2, 32, 33), wobei die Tendenz zunehmend in Richtung teilbrust- und v.a. brustwarzenerhaltender Verfahren geht. Darauf Bezug nehmend zeigten mehrere Studien, dass eine brusterhaltende Operation, insbesondere mit Erhalt der Brustwarze, auch bei Männern erwogen werden sollte, da ein solches Vorgehen gegenüber der Mastektomie weder im krankheitsfreien Überleben (34) noch im Gesamtüberleben unterlegen ist, dafür aber funktionelle Vorteile mit sich bringt (2, 30, 35). Auch Männern sollte der Wunsch und Anspruch auf ein ästhetisches Aussehen und Körpergefühl erfüllt werden, um die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten. Dies sollte auch bei der operativen Schnittführung berücksichtigt werden (2).

Die moderne Tumorchirurgie hat zum Ziel, mit weniger invasiven Methoden die gleiche onkologische Radikalität zu erreichen. Bis dass die Sentinel Lymphknoten Exzision (SNE) eingeführt wurde, war die axilläre Lymphonodektomie (ALND) das Standardverfahren beim Brustkrebs des Mannes. Infolge von positiven Studienergebnisse in Bezug auf rezidivfreies Intervall, Outcome, onkologische Äquivalenz und Patientenzufriedenheit bei Frauen nach SNE, wurde diese Technik auch bei Männern mit Brustkrebs angewendet (2, 36). Risiken und postoperative Komplikationen einer axillären Lymphonodektomie sind bei Frauen und Männern gleich und beinhalten längere Operationszeiten, Narbenbildung, Schmerzen, Lymphödeme und funktionelle Einschränkungen des betroffenen Arms (2, 37, 38). Somit ist bei Männern in frühem Krankheitsstadium und klinisch tumorfreier Axilla die SNE nicht nur eine einfache und sehr zuverlässige Staging-Methode, sondern können hierdurch auch direkte und indirekte Kosten reduziert werden sowie ein hohes Maß an Lebensqualität für den Patienten bewahrt werden (2, 39). Wenn allerdings im Rahmen der intraoperativen pathologischen Schnellschnittdiagnostik Metastasen im Wächterlymphknoten detektiert werden, ist eine komplette Axilladissektion durchzuführen (2, 40).

1.7.2. Strahlentherapie

Die Rezidivrate kann durch eine postoperative Bestrahlung gesenkt und die Überlebenszeit verlängert werden. Empfohlen wird, etwa 4-6 Wochen nach Operation oder nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie die Bestrahlung zu beginnen, jedoch nicht später als 7 Monate postoperativ (2, 27).

Nach einer brusterhaltenden Operation wird durch die Bestrahlung der verbliebenen Brust sowie der angrenzenden Thoraxwand die lokale Rezidivrate um zwei Drittel gesenkt. Entsprechend der aktuellen Leitlinie erfolgt die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy über 5 Wochen in 25 Sitzungen (2, 27).

Eine Arbeit aus dem Jahr 2013 hat den Einfluss der postoperativen Bestrahlung auf das Langzeitüberleben bei Männern nach radikaler Mastektomie und ohne adjuvante Systemtherapie untersucht und festgestellt, dass Patienten im Stadium I, die bei Erstdiagnose jünger als 75 Jahre waren, mit Bestrahlung ein tendenziell kürzeres Gesamtüberleben hatten. Im Stadium II hingegen konnte kein signifikanter Vor- oder Nachteil einer Bestrahlung verzeichnet werden. Nur die Patienten im Stadium III

schiene erheblich von der postoperativen Bestrahlung zu profitieren. Dass bei Patienten in den frühen Stadien solche Ergebnisse erhoben werden konnten, ist möglicherweise auf die Strahlentoxizität und die wenig präzise Technik zur damaligen Zeit (1970-1989) zurückzuführen (2, 41).

Die Indikationen zur Bestrahlung der Brustwand und der Lymphabflusswege orientieren sich an den Empfehlungen zum Vorgehen beim Mammakarzinom der Frau (27).

1.8. (neo-) Adjuvante Systemtherapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen	2a	B	++
▪ HER2 zielgerichtete Therapie (falls HER2 pos.)	5	D	++
▪ Endokrine Therapie bei HR pos.	4	D	++
▪ Tamoxifen	2b	B	++
▪ Aromataseinhibitoren (adjuvant)	2b	B	-
▪ Aromataseinhibitoren (metastasiert)	4	C	+/-
▪ GnRHa + AI (metastasiert)	4	C	+*
▪ Fulvestrant (metastasiert)	4	C	+/-
▪ CDK4/6i (in Kombinationstherapie) *	2b	B	+
▪ Palliative Chemotherapie wie bei Frauen	4	C	++

* Studienteilnahme empfohlen

Abbildung 3: Systemtherapie (AGO Version 2021) (16)

Gemäß den Studiendaten und Leitlinien bei der Frau, wird die (neo-) adjuvante Systemtherapie auch beim Mann durchgeführt und basiert auf Chemotherapie, HER2 gerichteter Therapie und endokriner Therapie (2).

1.8.1. Chemotherapie

Laut Cutuli wird das Rezidivrisiko durch eine adjuvante Chemotherapie gesenkt (42). Jedoch sind Ansprechen und Erfolg der Therapie eines jeden Patienten nicht nur vom Tumorstadium, den Tumorcharakteristika und Art und Dosis der Chemotherapie abhängig, sondern auch von Komorbiditäten. Insbesondere bei den Männern sollten die Begleiterkrankungen berücksichtigt werden, da die Diagnose bei ihnen erst mit

durchschnittlich 72 Jahren gestellt wird und sowohl Toxizität als auch Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen nicht unerheblich sind (2, 42). Nutzen und Risiken einer Chemotherapie werden anhand der vorliegenden Faktoren individuell abgewogen. Zu den Kriterien, bei denen eine Chemotherapie empfohlen wird, zählen ein positiver Nodalstatus von $\geq N1a$, ein histologisches Grading G3 und eine ausgedehnte Gefäßinfiltration außerdem ein negativer Hormonrezeptorstatus, ein positiver HER2 Status und das Vorliegen des molekularen Subtyp Luminal B und eine hohe Ki67 Proliferation (2, 43). Aktuelle Daten aus dem Tumorregister in München zeigen, dass die Tumoren bei Männern fast ausschließlich HR-positiv (Hormonrezeptor-positiv) sind, jedoch in Hinblick auf Ki67 höhere Werte aufweisen (31). Neue Prognose- und Prädiktionsfaktoren wie zum Beispiel die Tumor-Genexpressionsanalysen Oncotype DX, Mamma Print, EndoPredict oder Prosigna sind bisher nicht für Brustkrebs beim Mann validiert. Sie können jedoch wie bei Frauen nach sorgfältiger Aufklärung angewandt werden (9, 10), um das Rezidivrisiko abschätzen zu können und anhand dessen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu treffen.

Verabreicht werden Kombinationen aus zwei, jedoch meist drei Zytostatika. Somit ergeben sich mehrere solcher Schemata, wobei keine definitive Zuordnung einer Kombination zu einer Risikokonstellation existiert; in erster Linie stehen Taxane, Anthrazykline und Cyclophosphamid zur Verfügung (2).

Bei triple-negativen Karzinomen wird gegenüber Platinderivaten eine höhere Ansprechrate beschrieben (27, 44).

1.8.2. Endokrine Therapie

Sobald in der immunhistologischen Untersuchung $\geq 1\%$ Östrogenrezeptor (ER) positive Tumorzellen nachgewiesen werden, spricht man von einem endokrin sensitiven Karzinom. Zahlreiche Studien haben ergeben, dass verglichen mit den Frauen bei Männern der Anteil an Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor positiven Tumoren mit fast 99% deutlich höher ist (2, 31, 45). Zudem wurde gezeigt, dass der prozentuale Anteil an Östrogenrezeptor positiven Tumoren mit steigendem Patientenalter zunimmt (2, 4).

Genau wie bei der Frau ist auch beim Mann Tamoxifen das Mittel der Wahl, wobei es keine prospektiv randomisierten Studien dazu gibt. Viele Männer brechen jedoch

aufgrund von Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Depression, thromboembolischen Ereignissen und Impotenz die für ursprünglich fünf Jahre vorgesehene Therapie ab (2, 46). Und das, obwohl bekannt ist, dass die Therapie mit Tamoxifen einen Überlebensvorteil bringt (2, 47, 48) und bei Männern mit einem positiven Östrogenrezeptor im Tumorstadium I-III im Vergleich zu Aromataseinhibitoren ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweist (2, 49). Männer, die adjuvant eine Hormontherapie erhalten, zeigen neben einem signifikant besseren Gesamtüberleben auch ein 51% geringeres Rezidivrisiko verglichen mit denen ohne Hormontherapie (2, 47). 80% der Östrogene bei Männern werden aus Testosteron über das Enzym Aromatase gebildet, die übrigen 20% werden direkt in den Hoden produziert (2). Dadurch kann die nicht ausreichende Reduktion des Östrogenspiegels durch Aromataseinhibitoren erklärt werden. Außerdem erhöht eine Therapie mit Aromataseinhibitoren den FSH-Spiegel, wodurch es zu einer Testosteronzunahme kommt, die wiederum eine Überproduktion an Östrogen zur Folge hat (2, 49). Aufgrund dessen ist eine gleichzeitige Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH) sinnvoll, um den FSH-Spiegel zu senken (2, 9, 10). Im Vergleich zu Frauen fällt das 5-Jahres-Überleben der Männer mit einer Aromataseinhibitor Therapie deutlich geringer aus (85% vs. 73,3%) (50).

Die wenigen Daten, die bisher zu diesem Themengebiet existieren, stammen aus retrospektiven Fallberichten und Studien. Um diese Daten zu verifizieren bzw. zu widerlegen und auch weitere Erkenntnisse daraus zu ziehen, hat die GBG (German Breast Group) eine prospektive, randomisierte und multizentrische Phase II Studie initiiert, die sich mit der systemisch endokrinen Therapie befasst (2). Im Rahmen der Studie soll untersucht werden, inwieweit durch 3 verschiedene Therapiepläne der Östradiolspiegel supprimiert werden kann (2). Die standardisierten Messungen der Laborparameter erfolgen in einem Zentrallabor und in regelmäßigen Abständen, d.h. bei Einschluss des Patienten, nach 3 und nach 6 Monaten Therapiedauer (2). Das Patientenkollektiv ist auf 48 Männer begrenzt, sodass jede Studienarm-Gruppe aus 16 Patienten besteht. In Gruppe A erhalten die Patienten eine Monotherapie mit Tamoxifen. Die Patienten der Gruppe B erhalten zusätzlich zu Tamoxifen noch ein GnRH-Analogon. Und in der Studiengruppe C besteht das Behandlungskonzept aus einer Kombination von einem GnRH-Analogon und einem Aromatase-Inhibitor (2). Die Studie ist auf 6 Monate beschränkt (Abbildung 4). Die Rekrutierungsdauer der Patienten in die Studie lief von Q-I 2012 bis Q-I 2018.

Mittlerweile liegen Ergebnisse vor. Die Tamoxifen Monotherapie führte bei den Patienten in Arm A zu einem leichten Anstieg von Östradiol und Testosteron. In den Studien Armen B und C konnte durch die Kombination aus Tamoxifen und einem GnRH-Analogen bzw. einem GnRH-Analogen und Aromatase-Inhibitor eine tiefe und dauerhafte Östradiol- und auch Testosteron-Abnahme erreicht werden (51).

Im Rahmen der Studie wurde auch mit Hilfe eines Fragebogens der Einfluss der oben genannten Medikamente auf die Erektionsfähigkeit der Männer untersucht. Die Ergebnisse des „Internation Index of Erectile Function (IIEF)“-Fragebogens wurden im Rahmen des GBG Jahrestreffen 2019 vorgestellt und zeigen, dass Tamoxifen mono wenig Einfluss auf die Erektionsfähigkeit hat. Bei Patienten aus den Studien Armen B und C zeichnen sich jedoch deutliche und dauerhafte Einschränkungen diesbezüglich ab. Gleiches gilt für den Einfluss auf das körperliche, psychische und sexuelle Wohlbefinden der Männer, welches mit dem „Aging male Symptome Score (AMS)“-Fragebogen untersucht wurde (52) .

Am Ende der Studie werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten eingeholt und die Patienten entsprechend der AGO-Leitlinien weiterbehandelt.

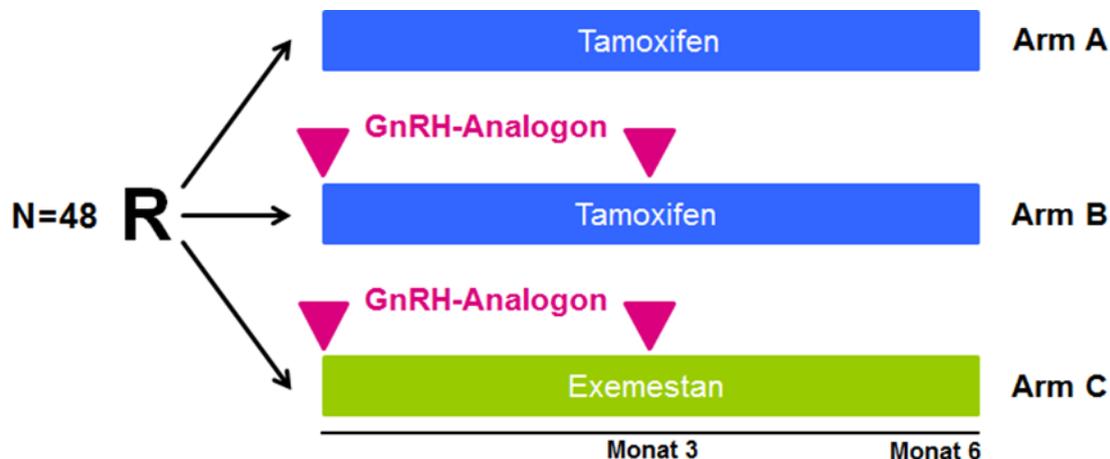


Abbildung 4: Design MALE Studie (nach (53))

1.8.3. Anti HER2 Therapie

Eine Genamplifikation oder Überexpression von HER2 findet man bei Männern zwar nur selten (5-10%), basierend auf den Therapieerfolgen bei Frauen ist es dennoch sinnvoll, auch beim Tumor beim Mann einen entsprechenden HER2 Test zur Statusbestimmung zu veranlassen (2). Auch wenn die Wirkung von Trastuzumab als

Teil der Brustkrebstherapie beim Mann nicht evidenzbasiert untersucht ist, wird bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko die Therapie mit Trastuzumab empfohlen (2, 9, 43). Die Therapiedauer beläuft sich wie bei den Frauen auf 1 Jahr. Laut aktueller Studienlage haben Männer mit HER2-positiven Tumoren eine schlechtere Prognose als Patienten mit HER2-negativen Tumoren (2, 54).

1.9. Rehabilitation und Lebensqualität

Durch alle oben aufgeführten Therapieoptionen können verschiedenste Nebenwirkungen und Folgeschäden entstehen, die speziell darauf abgestimmte rehabilitative Maßnahmen nicht nur im somatischen, sondern auch im psychosozialen Bereich benötigen. Informationsmaterial über solche Möglichkeiten sollte den Patienten ausgehändigt werden (2).

Zum Thema „Health-related quality of life“ bei Männern mit Brustkrebs gibt es Ergebnisse aus einer deutschen Studiengruppe. Hierbei wurde festgestellt, dass Männer im Vergleich zu ebenfalls betroffenen Frauen einen höheren Score für Lebensqualität angeben. Verglichen mit der männlichen Referenzgruppe ist der Score jedoch niedriger, wobei sich die Hauptunterschiede auf Funktionseinschränkungen im physischen und psychischen Bereich beziehen (2, 55). Vor allem hier muss angesetzt werden, um den Männern insbesondere auch psychosoziale Unterstützung zukommen zu lassen (2). Spezielle Angebote wie psychoonkologische Betreuung noch während des stationären Aufenthaltes oder auch Selbsthilfegruppen für Männer mit Mammakarzinom existieren und müssen erfahrungsgemäß dem Patienten aktiv und wiederholt angeboten werden (2, 11, 56, 57).

Im Rahmen der N-MALE-Studie werden medizinische und psychosoziale Bedürfnisse männlicher Brustkrebspatienten untersucht. So nutzen die Betroffenen hinsichtlich sozialer, emotionaler und informativer Unterstützung unterschiedliche Ressourcen und Personen aus dem nahen und weiten sozialen Umfeld sowie medizinisches Fachpersonal (58).

1.10. Nachsorge

Die Vorgaben zur Nachsorge orientieren sich an denen für Frauen. Durch die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen sollen potenzielle Nebenwirkungen der laufenden Therapie festgestellt und behandelt werden. Außerdem gilt es auf eventuelle

Anzeichen eines Rezidivs zu achten und die Krankheitsbewältigung zu unterstützen (2). Im Rahmen einer Studie gaben Männer an, dass die Zuständigkeit der Nachsorge oft unklar geregelt sei und sie sich auch bezüglich Nachsorgeintervalle selbst informieren mussten. Die Nachsorge wird überwiegend von den behandelnden Kliniken übernommen, die übrigen Männer werden durch niedergelassene Gynäkologen und Hausärzte betreut (59).

Männer mit Brustkrebs in der Anamnese haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zweitkarzinoms in der ipsilateralen oder kontralateralen Brust, wobei das Risiko für Männer, die bei der Erstdiagnose jünger als 50 Jahre alt waren, am höchsten ist (60). Dies sollte bei den Nachsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden. Eine jährliche Bildgebung der betroffenen Brust mittels Mammographie und Sonographie sowie Mammographie der kontralateralen Brust wird empfohlen (27).

Hinsichtlich des Auftretens von Zweitkarzinomen ist die Studienlage verschieden. Eine Studie suggeriert, dass die Inzidenz anderer Karzinome, v.a. von Dünndarmkrebs und myeloischer Leukämie, bei Männern mit Brustkrebs erhöht ist (61). Im Gegensatz dazu zeigt eine weitere Studie, dass kein erhöhtes Zweitkarzinomrisiko besteht (60).

1.11. Das metastasierte Karzinom

Beim metastasierten hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom stellt die endokrine Therapie die erste Behandlungsoption dar. Bei Progress unter Therapie mit Tamoxifen kommen Aromataseinhibitoren (AI) als Monotherapie oder in Kombination mit einem GnRH-Analogon oder mit einem CDK4/6 Inhibitor zum Einsatz. Die Resultate aus der Kombinationstherapie (GnRH-Analogon + AI) zeigen keine signifikanten Unterschiede zu denen aus der Monotherapie mit Aromataseinhibitoren (62). Auch eine Behandlung mit Fulvestrant mono oder in Kombination mit einem CDK4/6 Inhibitor ist eine Option. Eine Studie mit 14 Patienten hat gezeigt, dass eine Therapie mit Fulvestrant ein medianes progressionsfreies Überleben von fünf Monaten erreichen konnte (63). Der Trend geht jedoch hin zur Kombinationstherapie mit dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib, da sich hierunter nicht nur eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei erhaltender Lebensqualität zeigt (64, 65), sondern auch eine relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei postmenopausalen Frauen (66). Bisher liegen nur Studiendaten bei Frauen vor. Im April 2019 erfolgte jedoch die FDA-Zulassung für Palbociclib auch

beim HR-positiven/HER2-negativen fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom des Mannes (67).

Falls der Tumor nicht auf die Hormontherapie anspricht, die Erkrankung fortschreitet oder ein hoher Remissionsdruck besteht, ist als nächste Option die Chemotherapie indiziert (2). Dabei ist die Wahl des Zytostatikums u.a. von vorherigen Behandlungen und deren Toxizität, Lokalisation und Aggressivität der Metastasen abhängig. Aber auch Faktoren wie das biologische Alter der Patienten, Komorbiditäten oder Erwartungen und Präferenzen spielen eine Rolle (2). Die effektivsten Substanzgruppen sind Anthrazykline und Taxane (27).

Die endokrine Therapie und Chemotherapie werden sequenziell verabreicht und jeweils fortgesetzt, bis dass ein Progress oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. Bei HER2 positivem metastasiertem Mammakarzinom sollte zusätzlich eine anti-HER2-Therapie erfolgen, die auch über einen Progress hinaus weiter verabreicht wird (2, 16, 27).

Die Ergebnisse einer 2014 veröffentlichten Arbeit deuten darauf hin, dass die Kombination aus palliativer Chemotherapie und endokriner Therapie das Outcome beim metastasierten Mammakarzinom des Mannes verbessert (68).

Im metastasierten Stadium orientieren sich Schema und Dauer der Behandlung an den bisherigen Therapien und deren Ansprechen. Außerdem dient der therapeutische Index als Entscheidungshilfe, der Effektivität, Toxizität und Lebensqualität für die Patienten abbildet (2).

Die palliative Versorgung richtet sich nach den aktuellen Empfehlungen.

1.12. Leitlinien

Erst seit 2006 liegen für das Mammakarzinom des Mannes gesonderte AGO-Empfehlungen vor (Abbildung 5). Mittlerweile gibt es auch DGHO-Leitlinien (27) und seit 2018 ein eigenes Kapitel zum Mammakarzinom des Mannes in der S3-Leitlinie (69). Davor galten die Empfehlungen zum Brustkrebs der Frau, die entweder ebenfalls in den entsprechenden AGO-Leitlinien oder in der S3-Leitlinie nachgelesen werden können.

Bei Betrachtung der AGO-Leitlinien hinsichtlich Diagnostik und Therapie beim Mammakarzinom des Mannes fällt auf, dass diese sich von 2006 (Abbildung 5) bis 2021 (Abbildung 1) nicht wesentlich verändert haben. Lediglich der Zusatz zur genetischen Beratung aus dem Jahr 2008 (Abbildung 6) und die Empfehlung für Vorsorgeuntersuchungen auf Zweitkarzinome seit 2009 (Abbildung 7) sind aufgenommen worden. Ansonsten orientierten sich die Diagnostik und Therapie an den Leitlinien des Mammakarzinoms der Frau. Erst in der Leitlinie von 2014 wurde die brusterhaltende Operation unter Beachtung der Tumor-Brust-Relation als eigener Punkt in der lokalen Therapie erwähnt (Abbildung 8) und eine Systemtherapie mit Trastuzumab zu einer HER2 zielgerichteten Therapie verallgemeinert (Abbildung 9). In der überarbeiteten Version von 2020 (Abbildung 10) erscheinen erstmalig CDK4/6-Inhibitoren für die Kombinationstherapie mit einer antihormonellen Therapie.

	Oxford	AGO	
	LOE	GR	
> Diagnostik analog zur Frau	5	D	+
Mammographie	4	C	+/-
> Standard-OP: Mastektomie	4	C	++
Sentinel-LN Exstirpation	4	C	+/-
> Brustwandbestrahlung nach Mastektomie	4	C	+
> Adjuvante Chemotherapie analog zur Frau	4	C	++
CMF	4	C	+
Anthrazykline	4	C	+
> Endokrine Therapie analog zur Frau	4	C	++
Tamoxifen	4	C	++
Aromatasehemmstoffe	5	C	+/-
> Trastuzumab adjuvant	5	D	+/-

Abbildung 5: Diagnostik und Therapie (AGO Version 2006) (16)

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

	Oxford / AGO	LoE / GR
> Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen	4	C +
> Mammographie	3c	C +/-
> Ultraschall	2c	B ++
> Standard-Op: Mastektomie	4	C ++*
> Sentinel-Node-Biopsie (SNE)	2b	B +
> Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation)	4	C +
> Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter/Verwandte betroffen	2b	B ++

* Teilnahme an Register-Studie wird empfohlen

Abbildung 6: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2008) (16)

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

	Oxford / AGO	LOE / GR
> Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen	4	C +
> Mammographie	3	C +
> Ultraschall	3	B ++
> Standard-Op: Mastektomie	4	C ++*
> Sentinel-node Biopsie (SNE)	2b	B +
> Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation)	4	C +
> Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter/Verwandte betroffen	2b	B ++
> Vorsorgeuntersuchung nicht vergessen gemäß Richtlinien	GCP	++

* Teilnahme an Registerstudie wird empfohlen

Abbildung 7: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2009) (16)

Mammakarzinom des Mannes: Diagnostik und lokale Therapie

	Oxford / AGO		
	LOE / GR		
➤ Diagnostische Aufarbeitung wie bei Frauen	4	C	+
➤ Mammographie	3b	C	+/-
➤ Ultraschall	2b	B	++
➤ Standard-Op: Mastektomie	4	C	++*
➤ BET (Tumor-Brust-Relation!)	4	C	+*
➤ Sentinel-Node Biopsie (SNE)	2b	B	+
➤ Radiotherapie wie bei Frauen (beachte Tumor-Brust-Relation!)	4	C	+
➤ Genetische Beratung, falls ein weiterer Verwandter / Verwandte betroffen	2b	B	++
➤ Vorsorgeuntersuchung für Zweitkarzinome nicht vergessen (gemäß Richtlinien)	GCP		++

* Teilnahme an Registerstudie wird empfohlen

Abbildung 8: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2014) (16)

Mammakarzinom des Mannes: Systemtherapie

	Oxford / AGO		
	LOE / GR		
➤ Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen	2a	B	++
➤ HER2 zielgerichtete Therapie	5	D	+*
➤ Endokrine Therapie	4	D	++
➤ Tamoxifen	2b	B	++
➤ Aromataseinhibitoren (adjuvant)	2b	B	-*
➤ Aromataseinhibitoren (metastasiert)	4	C	+/-
➤ GnRHa + AI (metastasiert)	4	C	+*
➤ Fulvestrant (metastasiert)	4	C	+/-
➤ Palliative Chemotherapie wie bei Frauen	4	C	++

* Studienteilnahme empfohlen

Abbildung 9: Systemtherapie (AGO Version 2014) (16)

Mammakarzinom des Mannes: Systemtherapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen	2a	B	++
▪ HER2 zielgerichtete Therapie (falls HER2 pos.)	5	D	++
▪ Endokrine Therapie bei HR pos.	4	D	++
▪ Tamoxifen	2b	B	++
▪ Aromataseinhibitoren (adjuvant)	2b	B	-
▪ Aromataseinhibitoren (metastasiert)	4	C	+/-
▪ GnRHa + AI (metastasiert)	4	C	+*
▪ Fulvestrant (metastasiert)	4	C	+/-
▪ CDK4/6i (in Kombinationstherapie) *	2b	B	+
▪ Palliative Chemotherapie wie bei Frauen	4	C	++

* Studienteilnahme empfohlen

Abbildung 10: Systemtherapie (AGO Version 2020) (16)

Auch hinsichtlich der Empfehlungen zur genetischen Testung auf eine Mutation in den Genen BRCA1 und BRCA2 konnten über die Jahre hinweg Veränderungen verzeichnet werden. 2006 zählten Familien mit einem männlichen Brustkrebsfall zur Gruppe mit moderater Mutationswahrscheinlichkeit (11-20%) und erhielten die Empfehlung zur genetischen Testung in einem spezialisierten Zentrum (Abbildung 11). 2008 musste zusätzlich zu einem an Brustkrebs erkrankten Mann mindestens eine weitere Erkrankte an Brust- oder Eierstockkrebs vorliegen (Abbildung 12). 2010 wurde der Zusatz dahingehend spezifiziert, dass nicht eine weitere Frau erkrankt sein muss, sondern auch ein weiterer Mann in der Familie erkrankt sein kann (Abbildung 13). Über die Jahre 2017 bis 2021 wurden Kriterien hinzugefügt, die sich auf die an Brustkrebs Erkrankten selbst beziehen. Konkret bedeutet dies, dass Patienten auf Genmutationen getestet werden sollen, die im Alter von ≤ 60 Jahren an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt sind, eine zusätzliche Erkrankung mit Ovarialkarzinom in der Anamnese vorweisen und bei denen es eine therapeutische Relevanz hat (Abbildung 14).



Wer sollte getestet werden?*

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit hoher Mutationswahrscheinlichkeit (>20%)

- BrCa und OvCa
- ≥ 3 BrCa, 2 unter 51
- ≥ 2 OvCa
- 2 BrCa unter 51
- 1 bilateral BrCa unter 41

Familien mit moderater Mutationswahrscheinlichkeit (11-20%)

- 1 männliches BrCa
- ≥ 3 BrCa über 50
- 1 BrCa unter 31
- 2 BrCa, 1 unter 51

* Genetische Testung in spezialisierten Zentren empfohlen

Abbildung 11: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2006) (16)



Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

Oxford LoE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit *

- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51 Lebensjahr (LJ) erkrankt ist,
- mindestens einer Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens eine weitere Erkrankte an Brust- oder Eierstockkrebs

*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs basierend auf der genetischen Analyse von rund 5000 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei ≥ 10%

© AGO e. V.,
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 2008 Version 1.1D
 FORSCHEN
 LEHREN
 HEILEN

Abbildung 12: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2008) (16)



Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite) *

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51. Lebensjahr (LJ) erkrankt ist
- mindestens einer Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an Brust- oder Eierstockkrebs

*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs basierend auf der genetischen Analyse von rund 5.000 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei $\geq 10\%$

Abbildung 13: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2010) (16)



Indikation für eine genetische Testung in den Genen BRCA 1/2 und ggf. weiteren Risikogenen (Teil 1 von 2 – Testung nach Familienanamnese)

Oxford LoE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite)*

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine im Alter unter 50 Jahren (vor dem 51. Geburtstag) erkrankt ist
- mindestens einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. Geburtstag
- mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mindestens einem/einer weiteren Erkrankten an Brust- oder Eierstockkrebs

*Einschlusskriterien (EK) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von 21 401 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer BRCA1/2-Mutation bei $\geq 10\%$. Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträgerinnen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete Einschlusskriterien weiter validiert werden und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden (inklusive populations-basierter Untersuchungen).

Abbildung 14: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2021) (16)

1.13. Studienangebote

Aufgrund der geringen Zahl an männlichen Brustkrebspatienten gestaltet sich die Rekrutierung von ausreichend Patienten für entsprechende Studien schwierig. Aus

diesem Grund werden Studien zum Teil länderübergreifend durchgeführt, wie zum Beispiel das dreigeteilte „Male Breast Cancer International Program“ unter der Leitung von Dr. Cardoso, welches im zweiten und dritten Abschnitt eine prospektive Registerstudie und klinische Versuchsreihen vorsieht. Erste Ergebnisse aus dem retrospektiven Teil, liegen bereits vor (70).

Da sich die psychosoziale und medizinische Situation der Männer deutlich von denen der Frauen unterscheidet, hat sich die „N-Male“-Studie mit der Versorgungssituation von männlichen Brustkrebspatienten aus der Perspektive der Patienten und der Versorger befasst. Das „N“ im Studiennamen steht für „Needs“ (Bedürfnisse). Die Patientenperspektive wurde anhand von teilstandardisierten Leitfadeninterviews erhoben und ergab, dass es im Rahmen der Diagnosestellung an Erfahrung und Fachwissen mangelt und die Zuständigkeiten in der Nachsorge oft unklar sind, was u.a. in den unterschiedlich geregelten Abrechnungsmodalitäten gynäkologischer Facharztleistungen begründet ist. Des Weiteren empfinden die Männer oft ein Gefühl der Stigmatisierung v.a. im Rahmen der Rehabilitation, da sie von Programmen und Angeboten ausgeschlossen werden, die auf weibliche Brustkrebspatientinnen ausgerichtet sind. Auch sind die Bedürfnisse in Bezug auf mehr Informationen über zum Beispiel Behandlungs- und Medikamentennebenwirkungen, Vererbbarkeit der Erkrankung und Sexualität nicht ausreichend erfüllt. Aus Sicht der befragten Versorger werden mehr Fortbildungen zu dem Thema, eine stärkere interdisziplinäre Behandlung, präsentere Öffentlichkeitsarbeit und mehr Forschung zum männlichen Brustkrebs gewünscht (71, 72).

Als eine Reaktion auf die o.g. Studienergebnisse, erlauben mittlerweile viele Studien zu an Brustkrebs erkrankten Frauen auch den Einschluss männlicher Mammakarzinom Patienten.

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Versorgungsrealität bei der Ersterkrankung von Brustkrebs beim Mann an 2 Brustzentren in Bayern über den Zeitraum von 2002-2012 zu untersuchen und mit weiteren nationalen und internationalen Studiendaten zu vergleichen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass diese Erkrankung sehr selten und die Studienlage demzufolge bezüglich aussagekräftiger Daten gering und unzureichend ist. Auch wenn das Interesse auf diesem Gebiet in den letzten Jahren auch international

stetig gestiegen ist, basieren die derzeitigen Erkenntnisse primär auf Ergebnissen aus retrospektiven Studien mit relativ kleinen Patientenkollektiven und auf den Therapieleitlinien der Frau. Die geringen Fallzahlen machen prospektive Studien kaum möglich.

Langfristig soll diese Arbeit einen Beitrag zur besseren Versorgung betroffener Patienten leisten und zur Erarbeitung speziell auf Männer ausgelegter Leitlinien beitragen.

Um dies zu erreichen, wurden alle männlichen Patienten, die über den Zeitraum von 2002-2012 im Brustzentrum am Klinikum der Universität München und im Mammazentrum Ostbayern DONAUISAR Klinikum Deggendorf-Dingolfing-Landau therapiert wurden, erfasst (73).

3. Material und Methoden

3.1. Auswahl des Patientenkollektivs

Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit zur Qualitätssicherung und Versorgungsforschung (73). Vorgestellt werden 32 männliche Patienten mit primär invasivem Mammakarzinom (15 aus München und 17 aus Deggendorf) und 7 Patienten mit der Diagnose Carcinoma in situ (5 aus München und 2 aus Deggendorf), die im Zeitraum 2002-2012 im Brustzentrum am Klinikum der Universität München und im Mammazentrum Ostbayern DONAUISAR Klinikum Deggendorf-Dingolfing-Landau therapiert wurden (73).

Für die Erstellung der Arbeit gewährte das Tumorzentrum München freundlicherweise Zugriff auf die benötigten Daten und erteilte des Weiteren die Erlaubnis, diese im Rahmen der Dissertation zu verwenden.

Die Arbeit wurde als qualitätssichernde Maßnahme seitens der Ethikkommission gewertet. Die Patientendaten waren von Beginn an anonymisiert.

3.2. Datenerhebung

Zur Erstellung der vorliegenden Arbeit lieferte das Tumorregister München eine Liste der betroffenen Männer, anhand derer aus den Patientenakten Informationen zu Alter bei Erstdiagnose, Tumorcharakteristika sowie Behandlungs- und Krankheitsverlauf

erhoben wurden (73). Follow-up Daten wie ggf. Sterbedatum, Rezidive und Nachsorgeberichte wurden aus den Patientenakten und Dokumentationen im Tumorregister München erfasst (73). Auch Informationen hinsichtlich der Empfehlung einer genetischen Beratung und einer evtl. folgenden Testung auf eine BRCA-Mutation, konnten aus den Akten erhoben werden. Die Follow-up Periode endete entweder mit dem Tod des Patienten oder mit dem letzten verfügbaren Eintrag in der Patientenakte bis zum Abschluss im April 2013.

3.3. Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007 und die statistische Auswertung mit SPSS 20.0.

4. Ergebnisse

4.1. Übersicht DCIS vs. Invasives Mammakarzinom

In der folgenden Tabelle sind die Patienteneigenschaften und Tumorcharakteristika der jeweiligen Patientenkollektive (DCIS vs. invasives Mammakarzinom) aufgegliedert.

	Anzahl der Männer mit DCIS n=7 (%)	Anzahl der Männer mit invasivem Mammakarzinom n=32 (%)
Alter (in Jahren)		
40-50	1 (14,3)	1 (3,1)
51-60	1 (14,3)	8 (25)
61-70	2 (28,5)	10 (31)
71-80	3 (42,9)	12 (37,5)
81-90	-	1 (3,1)
pT		
DCIS/DCIS Assoziation	7 (100)	5 (15,6)
pT1	-	9 (28,1)
pT2	-	12 (37,5)
pT3	-	1 (3,1)
pT4	-	9 (28,1)
unbekannt	-	1 (3,1)
pN		
0	-	13 (40,6)
1-3	-	8 (25)
>3	-	5 (15,6)
>10	-	5 (15,6)
unbekannt	-	1 (3,1)
Metastasen		
Metastasierung bei Erstdiagnose	-	3 (9,3)
Metastasierung im Verlauf	-	4 (12,5)
M0	7 (100)	25 (78,1)
Hormonrezeptorstatus		
HR +	5 (71,4)	31 (96,9)
HR -	-	1 (3,1)
unbekannt	2 (28,6)	-
Histologisches Grading		
G1	1 (14,3)	1 (3,1)
G2	5 (71,4)	25 (78,1)
G3	1 (14,3)	6 (18,8)

Tabelle 1: Patienteneigenschaften und Tumorcharakteristika

In Tabelle 2 werden die einzelnen Therapie-Ansätze verglichen.

	Anzahl der Männer mit DCIS n=7 (%)	Anzahl der Männer mit invasivem Mammakarzinom n=32 (%)
Operative Therapie		
Modifizierte radikale Mastektomie	5 (71,4)	28 (87,5)
Teilmastektomie	2 (28,6)	3 (9,4)
Axillardissektion	5 (71,4)	23 (71,9)
Sentinellymphknotenbiopsie	2 (28,6)	8 (25)
Keine Operation	-	1 (3,1)
Strahlentherapie	2 (28,6)	25 (78,1)
Chemotherapie	-	14 (43,8)
Endokrine Therapie	2 (28,6)	30 (93,8)

Tabelle 2: Therapie DCIS vs. Invasives Mammakarzinom

4.2. DCIS

Häufigkeit

Die Häufigkeit des Duktalen Carcinoma in situ (DCIS) lag im Beobachtungszeitraum bei 7 Patienten.

Altersverteilung

Das mittlere Alter der Patienten bei Erstdiagnose (Zeitpunkt der Operation oder Biopsie) lag bei 66,6 Jahren. Der jüngste Mann war 48 Jahre alt, der älteste 79 Jahre.

Operation

Die Mehrheit der Patienten (n=5; 71,4%) erhielt eine Mastektomie. Bei 2 Patienten (28,6%) wurde eine Teilmastektomie durchgeführt.

Bei 2 Patienten (28,6%) erfolgte eine Entfernung des Wächterlymphknotens, bei den übrigen 5 Männern (71,4%) wurde auf eine Operation der Axilla verzichtet.

Bei 2 der 5 Männer (40%), die eine Mastektomie erhielten, wurde der Wächterlymphknoten entfernt.

Histologisches Grading

An den Operationspräparaten aller 7 Patienten wurde der Differenzierungsgrad bestimmt. Hierbei zeigten nur 14,3% (n=1) einen gut differenzierten Tumor (G1). Die Mehrheit war nur mäßig (71,4%; n=5; G2) oder schlecht (14,3%; n=1; G3) differenziert.

Hormonrezeptorstatus

Bei Untersuchung des Tumorgewebes zur Bestimmung des Hormonrezeptorstatus (HR) konnten bei 5 (71,4%) Patienten Befunde hinsichtlich des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) erhoben werden. Zu 2 Patienten (28,6%) lagen keine Angaben vor.

Der HR war in allen Fällen positiv. Bei allen Patienten war sowohl der ER, als auch der PR positiv, wobei die Expression des ER stärker ausfiel, als die des PR.

Bei einem der beiden nicht bestimmten Patienten lag auf der kontralateralen Seite ein invasives Karzinom vor, weshalb der HR nur an diesem Präparat bestimmt wurde.

HER2-Status

Die Bestimmung des HER2-Proteins durch immunhistochemische Testung am Operationspräparat, ergab bei keinem der 4 (57,1%) getesteten Patienten eine Überexpression. Für 2 Patienten (28,6%) wurde ein negativer Status ermittelt, bei einem (14,3%) ergab die Analyse einen HER2-Score von 1+ und bei einem weiteren (14,3%) von 2+. Bei diesem ergab auch die anschließende Untersuchung durch die FISH-Methode kein positives Ergebnis.

Für 3 Patienten (42,9%) lagen keine Angaben hinsichtlich einer Bestimmung vor. Mittlerweile wird der HER2-Status bei Patienten mit DCIS nicht mehr bestimmt.

Adjuvante Strahlentherapie

2 (28,6%) Patienten wurden adjuvant bestrahlt, 5 (71,4%) erhielten keine Bestrahlung.

Adjuvante systemische Therapie

2 (28,6%) Patienten erhielten postoperativ eine endokrine Therapie mit Tamoxifen.

Genetische Testung

Insgesamt ließen sich 2 Männer genetisch beraten. Es folgte in beiden Fällen keine Testung auf eine BRCA-Mutation.

Krankheitsverlauf und Überleben

Bei keinem der Patienten kam es zum Lokalrezidiv oder zu einer Metastasierung im Follow up. Ein Patient verstarb 19 Monate nach Diagnosestellung, allerdings in Folge seines invasiven Mammakarzinoms der kontralateralen Brust.

4.3. Invasives Mammakarzinom

Häufigkeit

Die Häufigkeit des invasiven Mammakarzinoms lag im Beobachtungszeitraum bei 32 Patienten.

Altersverteilung

Das mittlere Alter der Patienten bei Erstdiagnose (Zeitpunkt der Operation oder Biopsie) lag bei 66,3 Jahren. Der jüngste Mann war 47 Jahre alt, der älteste 85 Jahre. Einen Überblick zeigt die Abbildung 15.

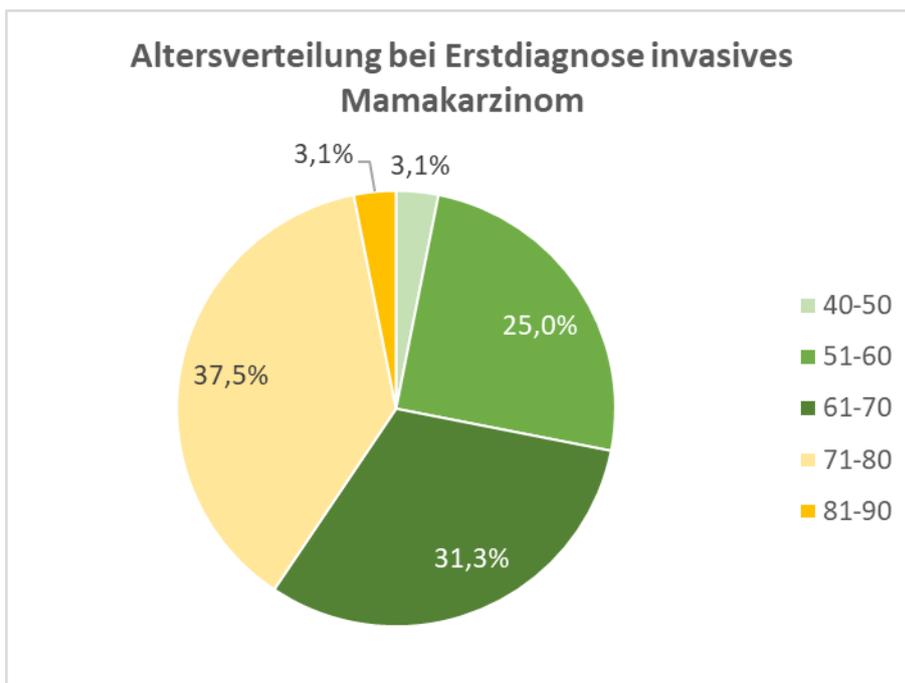


Abbildung 15: Altersverteilung bei Erstdiagnose invasives Mamakarzinom (in %); n=32

Operation

Die Mehrheit der Patienten (n=28; 87,5%) erhielt eine Mastektomie. Bei 3 Patienten (9,4%) wurde eine Teilmastektomie durchgeführt. Und ein Patient (3,1%) wurde nicht operiert.

Bei 8 Patienten (25%) erfolgte eine Entfernung des Wächterlymphknotens, bei 23 Männern (71,9%) wurden die Lymphknoten der Axilla entfernt. Bei einem Patienten (3,1%) wurde auf eine Operation der Achselhöhle verzichtet.

Von den 28 Patienten, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde, erhielten 21 (75%) eine vollständige Entfernung der Lymphknoten in der Axilla und nur 7 (25%) eine Entfernung des Wächterlymphknotens. Bei den 3 Männern mit Teilmastektomie erhielten 2 (66,7%) eine ALND und einer (33,3%) eine SLND.

Histologisches Grading

An 31 Operationspräparaten und einem Biopsiepräparat wurde der Differenzierungsgrad bestimmt. Hierbei zeigten nur 3,1% (n=1) einen gut differenzierten Tumor (G1). Die Mehrheit war nur mäßig (78,1%; n=25; G2) oder schlecht (18,8%; n=6; G3) differenziert.

Tumorgröße

Bei Betrachtung des postoperativen Tumorstadiums zeigt sich, dass bei 9 (28,1%) Patienten ein pT1-Stadium diagnostiziert wurde, bei 12 (37,5%) ein pT2-Stadium, für einen (3,1%) das Stadium pT3 und für 9 (28,1%) Männer pT4. Ein Mann wurde auf eigenen Wunsch hin nicht operiert, weshalb das postoperative Tumorstadium unbekannt ist (Abbildung 16).

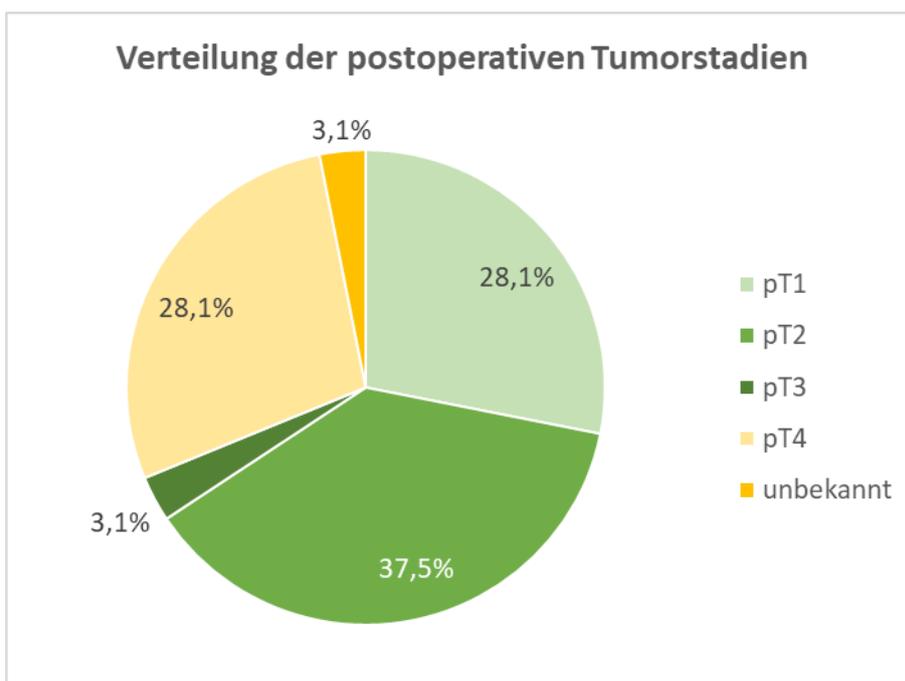


Abbildung 16: Verteilung der postoperativen Tumorstadien (in %); n=32

Lymphknotenstatus

Von 18 nodalpositiven Patienten (56,2%) waren bei 8 Männern 1-3 Lymphknoten befallen, bei 5 Patienten > 3 und bei 5 Patienten ≥ 10 (73). Bei einem Patienten gab es keine Angaben, da er nicht operiert wurde. Und bei 13 Männern war keiner der entfernten Lymphknoten betroffen (Abbildung 17).

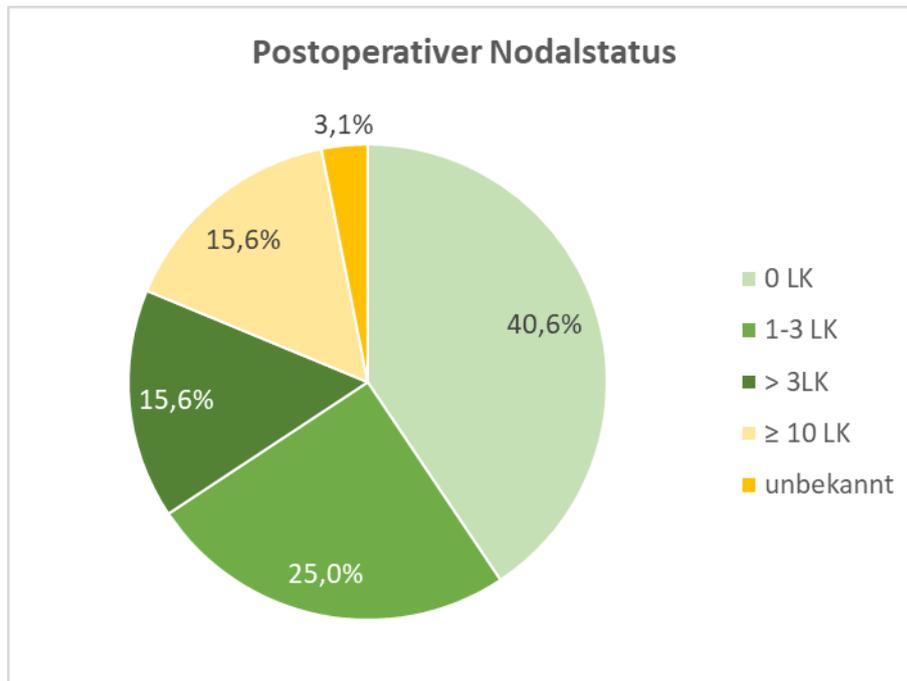


Abbildung 17: Postoperativer Nodalstatus (in %); n=32

Metastasen

3 (9,3%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fernmetastasiert. Zwei von ihnen wiesen ossäre Filiae auf und ein Patient Metastasen in der Lunge. Über einen lagen keine Informationen vor und somit wurden 28 (87,5 %) als M0 registriert (73).

Hormonrezeptorstatus

Bei Untersuchung des Tumorgewebes zur Bestimmung des Hormonrezeptorstatus (HR) konnten bei allen 32 Patienten Befunde hinsichtlich des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) erhoben werden.

Der HR war in 31 Fällen (96,9%) positiv, bei einem Patienten negativ.

Bei 31 Männern (96,9%) konnte ein positiver Östrogenrezeptorstatus nachgewiesen werden, einer (3,1%) war diesbezüglich negativ.

29 der Patienten (90,6%) zeigten einen positiven Progesteronrezeptorstatus und 3 (9,4%) einen negativen.

Folgende Kombinationen hinsichtlich der Expression sind zu vermerken. ER+/PR+ (n=29; 90,6%), ER+/PR- (n=2; 6,2%), ER-/PR+ (n=0; 0%) und ER-/PR- (n=1; 3,1%).

HER2-Status

Die Bestimmung des HER2-Proteins durch immunhistochemische Testung am Operationspräparat ergab bei 5 (15,6%) der Patienten eine Überexpression bei einem Score von +3. Für 23 Patienten (71,9%) wurde ein negativer Status ermittelt. Bei 3 von 6 Männern, bei denen zuvor ein Score von +2 gemessen wurde, fiel die nachfolgende FISH-Untersuchung jeweils negativ aus. Für 4 Patienten (12,5%) lagen keine Angaben hinsichtlich einer Bestimmung vor (73).

Adjuvante systemische Therapie

Von den insgesamt 32 Patienten erhielten 14 (43,8%) eine der Zeit entsprechende leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie und 2 (6,3%) Männer lehnten ab, obwohl die Empfehlung bestand (73).

Die einzelnen Therapieschemata gliedern sich wie folgt (Abbildung 18):

- Antimetabolit + Antrazyklin + Alkylanz (Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid) (n=1; 3,1%)
- Antrazyklin + Alkylanz + Taxan (Epirubicin + Cyclophosphamid + Paclitaxel) (n=4; 12,5%)
- Alkylanz + Taxan (Cyclophosphamid + Docetaxel) (n=4; 12,5%)
- Antrazyklin + Alkylanz (Epirubicin + Cyclophosphamid) (n=1; 3,1%)
- Antimetabolit + Antrazyklin + Alkylanz + Taxan (Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid + Docetaxel) (n=3; 9,4%)
- Monotherapie mit einem Taxan (Paclitaxel) (n=1; 3,1%).

3 der 5 Patienten mit positivem HER2-Status wurden mit Trastuzumab behandelt. Für einen der anderen beiden bestand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Jahr 2003 die Möglichkeit dieser Therapie noch nicht und für den anderen Patienten liegen keine weiteren Follow-up Daten hinsichtlich der Therapie vor.

Bei 30 (93,8%) Patienten, alle hormonrezeptorpositiv, wurde eine Antihormontherapie angesetzt (73). Einer der beiden übrigen Patienten, der keine Antihormontherapie erhielt, war jedoch rezeptorpositiv getestet worden.

Alle 30 Männer erhielten Tamoxifen. 6 von ihnen (18,8%) noch eine zusätzliche Medikation, je 2 mit einem GnRH-Analogen, 2 mit einem Antiöstrogen und 2 mit einem Aromatasehemmer.

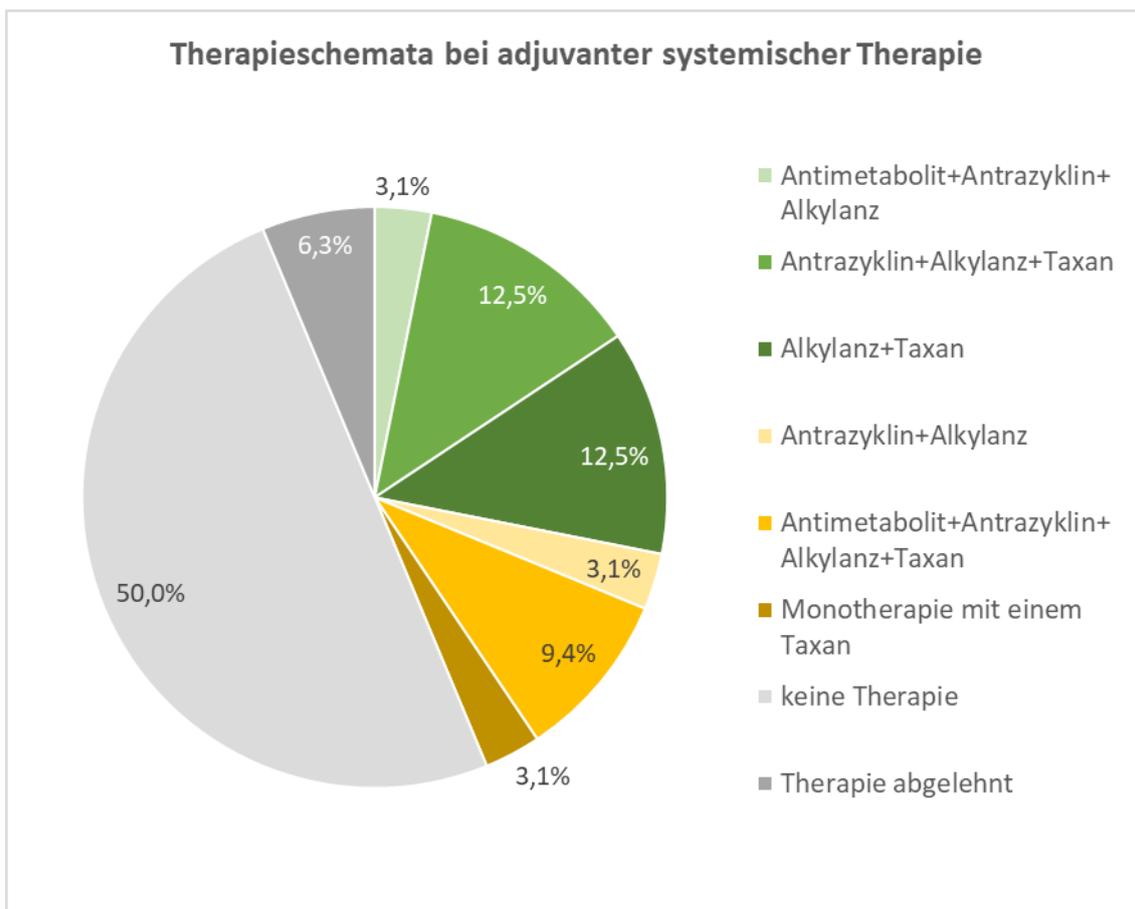


Abbildung 18: Therapieschemata bei adjuvanter systematischer Therapie

Adjuvante Strahlentherapie

Bei 25 (78,1%) Männern wurde eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt und ein (3,1%) Patient erhielt aufgrund des bereits metastasierten Karzinoms eine palliative Bestrahlung der Wirbelsäule (73). Bei 2 (6,3%) ist nicht bekannt, ob die empfohlene Bestrahlung gemacht wurde und 4 (12,5%) Männer wurden nicht bestrahlt.

Genetische Testung

Insgesamt ließen sich 7 von 32 Männern genetisch beraten, jedoch nur einer daraufhin negativ auf eine BRCA-Mutation testen. Zusätzlich wurden mehrere Familienangehörige beraten.

Für die übrigen Patienten liegen keine Eintragungen bzgl. der Empfehlung einer genetischen Beratung in den Krankenakten vor.

Familienanamnese

6 (18,8%) der an Brustkrebs erkrankten Männer wiesen eine positive Familienanamnese hinsichtlich des Vorkommens einer Brustkrebs- und/oder Ovarialkrebskrankung in der Verwandtschaft ersten Grades auf. Bei 5 (15,6%) Männern lagen keine Aussagen vor und die übrigen 21 (65,6%) zeigten eine blande Anamnese.

Zweitkarzinom

Bei 4 (12,5%) Männern lag zusätzlich zur Brustkrebserkrankung eine weitere Tumorerkrankung vor. Davon ein Patient (3,1%) mit Kolonkarzinom, 2 (6,3%) mit Prostatakarzinom und einer (3,1%) mit Schilddrüsenkarzinom.

DCIS Assoziation

In 5 Fällen (15,6%) wurde zusätzlich zum invasiven Mammakarzinom am Operationspräparat auch ein duktales carcinoma in situ (DCIS) diagnostiziert. Bei einem Patienten liegen diesbezüglich keine Angaben vor, da er nicht operiert wurde.

Krankheitsverlauf und Überleben

Das mittlere Follow up, von Primärdiagnosedatum bis zum letzten dokumentierten Eintrag, betrug 36,3 Monate (0-112 Monate). Ein Patient war lost to follow up (73).

Im Verlauf zeigte ein Patient ein Lokalrezidiv (19 Monate nach Erstdiagnose) und 7 Patienten waren metastasiert, 3 davon bereits bei Erstdiagnose (Median: 22 Monate; 0-60 Monate nach Diagnosestellung) (Abbildung 19): 2 Patienten mit Lebermetastasen, 3 mit Knochen- und 4 mit Lungenmetastasen (73).

Einer dieser Patienten wies Metastasen in 3 Organen auf (Leber, Knochen, Lunge).

Im Follow-up (April 2013) waren 5 Männer verstorben und 20 rezidivfrei. Ein Patient war lost to follow up (Abbildung 20) (73).

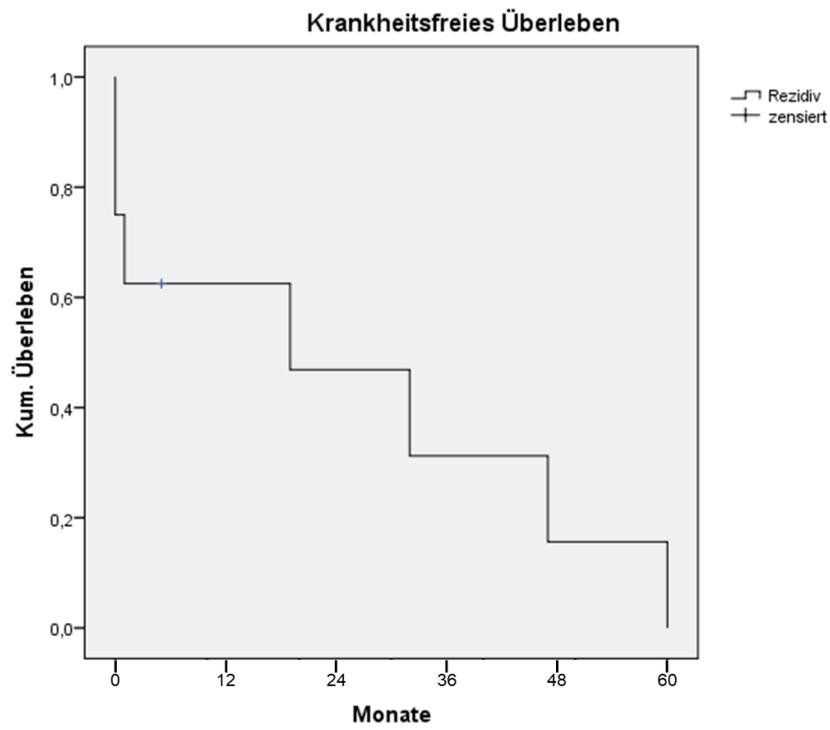


Abbildung 19: Krankheitsfreies Überleben über 5 Jahre nach Erstdiagnose

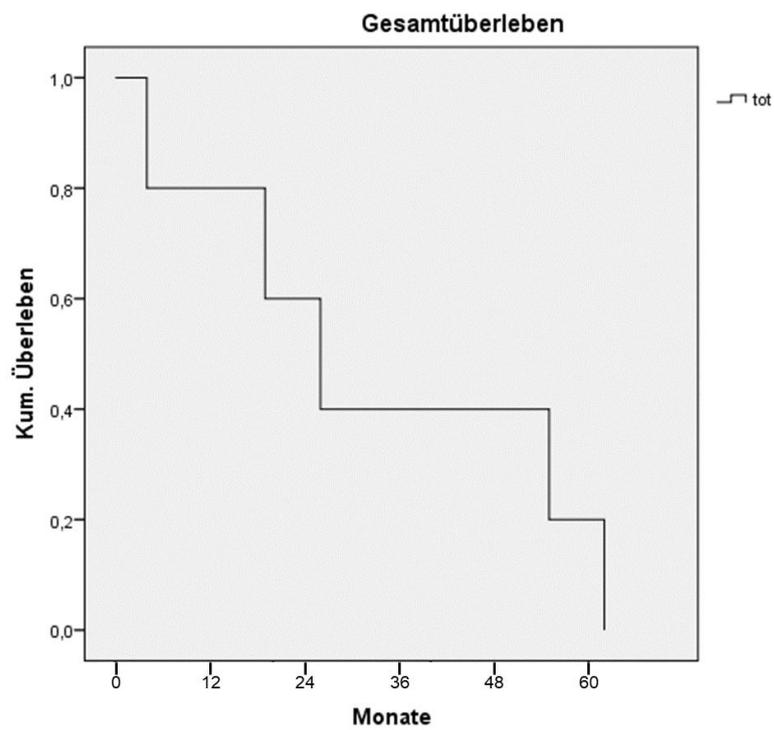


Abbildung 20: Gesamtüberleben über 5 Jahre nach Erstdiagnose

Lymphknotenstatus und Überleben

Für Patienten mit negativem Nodalstatus konnte kein signifikanter Vorteil auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu den nodalpositiven Patienten festgestellt werden ($p=0,455$) (Abbildung 21).

Hormonrezeptorstatus und Überleben

Aufgrund der hohen Fallzahl an Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (96,9%), konnte kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden.

HER2-Status und Überleben

Wegen der geringen Fallzahl an HER2-positiven Patienten (15,6%), konnte kein Zusammenhang zum Gesamtüberleben hergestellt werden.

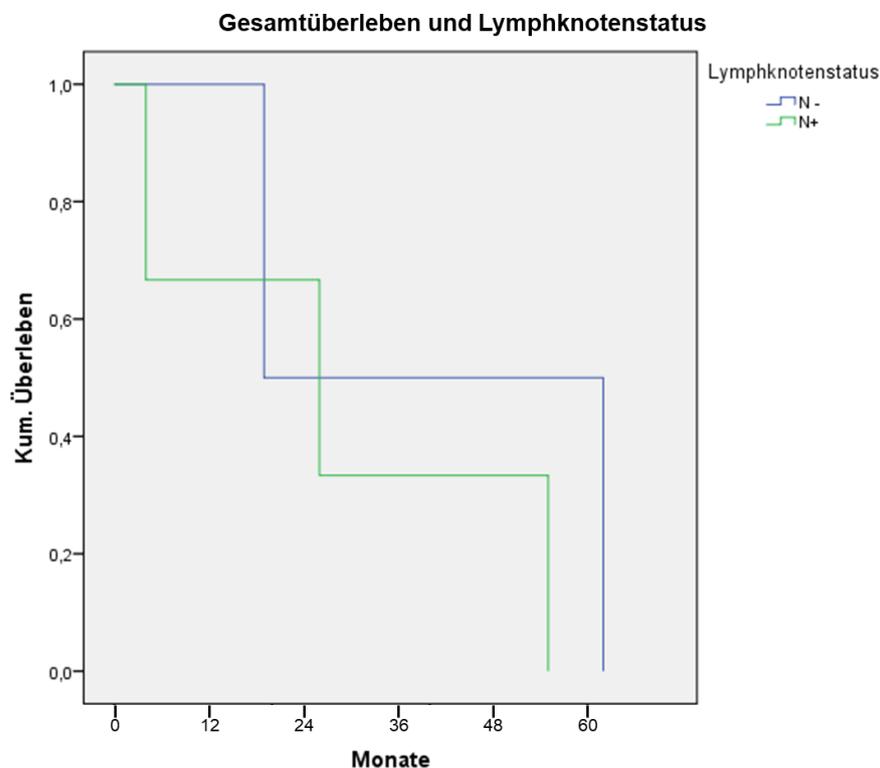


Abbildung 21: Gesamtüberleben und Lymphknotenstatus

5. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde die Versorgungsrealität des Mammakarzinoms beim Mann von 2002-2012 an zwei Brustzentren in Bayern untersucht und mit nationaler und internationaler Literatur verglichen. Die Frage nach einer der jeweiligen Zeit entsprechenden leitliniengerechten Therapie wurde mit Blick

auf Leitlinien der AGO, der DGHO und der AWMF untersucht. Fazit: Der Großteil der Patienten im Kollektiv erhielt eine nach dem damaligen Standard gültige leitliniengerechte Therapie.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen lassen sich mit dieser Arbeit nur schwer signifikante Aussagen für zukünftige Leitlinien oder Therapieschemata treffen. Stattdessen umreißt sie die Situation der Patientenversorgung über 10 Jahre an konkret zwei Brustzentren. Diese lange Follow-up Periode hat zur Folge, dass einige Patienten im Verlauf in der Nachsorge verloren gingen und somit Aussagen zu Rezidiven oder Behandlungs-Compliance nicht erfasst werden konnten.

Die Arbeit bestätigt hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose die bereits bekannten Erkenntnisse anderer Autoren. Mit im Mittel 72 Jahren liegen die Männer zudem deutlich über dem mittleren Erkrankungsalter der Frauen (74-76).

Auch im Bereich der operativen Versorgung kann anhand der Daten gezeigt werden, dass mit 87,5% der Großteil der Patienten eine Mastektomie erhielt, ähnlich häufig wie in anderen Studien. Die Teilmastektomie wurde nur bei 9,4% der Patienten durchgeführt (34) und ist somit genau wie die Entfernung des Wächterlymphknotens (in 25% der Fälle) eine im Vergleich zu den Frauen noch selten angewandte Methode. In der AGO-Leitlinie von 2014 wird die brusterhaltende Operation bei entsprechender Tumor-Brust-Relation zum ersten Mal als Alternative zur Mastektomie erwähnt. Eine Option, die individuell geprüft werden sollte, um auch den Männern Lebensqualität und Ästhetik zu bewahren. Auch Vergleichswerte aus einer großen, retrospektiven internationalen Studie, die im Dezember 2014 in San Antonio vorgestellt wurden, bestätigen diese Zahlen. Sie zeigen allerdings auch einen signifikanten Trend zu mehr Wächterlymphknoten Biopsien in den letzten Jahren (26).

Bei Betrachtung des postoperativen Tumorstadiums, dem Nodalstatus und Differenzierungsgrad weist dieses Patientenkollektiv zu einem großen Anteil fortgeschrittene Stadien auf. So wurden fast 70% der Tumoren in pT2-4 eingeordnet, etwa 56% der Patienten zeigten einen positiven Nodalstatus und fast 19% eine schlechte Differenzierung. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien (22, 31).

Nach Mastektomie erhielten 10 (76,9%) der 13 N0-Patienten und 14 (93,3%) der 15 nodalpositiven Patienten eine adjuvante Bestrahlung. Nach brusterhaltender Operation

wurden 66,7% der Karzinompatienten bestrahlt. Insgesamt sind 26 (81,2%) der Männer bestrahlt worden, 2 weiteren wurde die Bestrahlung leitliniengerecht empfohlen. Dieser hohe Anteil bei selten brusterhaltenden Eingriffen ist vermutlich auf die häufig fortgeschrittenen Stadien zurückzuführen. Im internationalen Vergleich liegen diese Zahlen deutlich über dem Durchschnitt (26, 47)

Die bereits in der Literatur (45, 49) beschriebene Tatsache, dass Männer häufiger hormonrezeptorpositive Tumoren aufweisen als Frauen, konnte in diesem Kollektiv bestätigt werden. In 96,9% der Fälle lag ein positiver Hormonrezeptorstatus vor. Alle erhielten die leitliniengerechte antihormonelle Therapie. Auswirkungen auf das Gesamtüberleben konnten in dieser Arbeit aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht gezeigt werden.

Im Vergleich zum Hormonrezeptorstatus ist die Expression des HER2-Proteins deutlich geringer, allerdings ähnlich niedrig wie in der Literatur beschrieben (77). Von den Patienten dieser Studie wiesen lediglich 5 (15,6%) dieses Protein auf, von denen 3 eine Therapie mit Trastuzumab erhielten. Für die übrigen 2 Männer bestand bei Diagnosestellung diese Möglichkeit noch nicht.

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 14 (43,8%) Karzinompatienten leitliniengerecht durchgeführt. Damit wurde dieses Kollektiv mit einem Anteil von 70% pT2-4-Tumoren und 56% nodalpositiver Tumoren zu selten mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Laut einer Studie geht der Trend jedoch zu einem häufigerem Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie (26).

Für betroffene Männer ist der Weg in ein zertifiziertes Brustzentrum wichtig und empfehlenswert, denn dort erhalten sie die jeweils bestmögliche Therapie und Nachsorge insbesondere auch in Bezug auf supportive und begleitende Maßnahmen (2). Ferner muss berücksichtigt werden, dass die an Brustkrebs erkrankten Männer nicht als Untergruppe des Mammakarzinoms der Frau angesehen werden dürfen, sondern als eigenständige Gruppe (2). Es bestehen Unterschiede in der Tumorbiologie, die beachtet werden müssen und im Sinne einer gender-medicine, in diesem Fall im umgekehrten Sinn, nach einer eigenen Therapie verlangen.

Durch die Gründung des bundesweiten Netzwerkes für Männer mit Brustkrebs im Jahr 2010, besteht die Möglichkeit zum Austausch und zur gegenseitigen Unterstützung

unter den Betroffenen. Ein Ziel dieses Netzwerkes ist es unter anderem die Öffentlichkeit für die Erkrankung zu sensibilisieren, aber auch die Interessen der betroffenen Männer im gesundheitspolitischen Bereich zu vertreten, um fundierte Therapiekonzepte und spezialisierte Zentren zu erwirken (57).

Eine genetische Beratung und/oder Untersuchung von Betroffenen und deren Familienangehörigen wird heute v.a. entsprechend der aktuellen Leitlinie und der klinischen Relevanz nachdrücklicher empfohlen. Die Ergebnisse aus dieser Arbeit zeigen, dass das Angebot der genetischen Beratung nur selten wahrgenommen wurde. Nur 7 der 32 Karzinompatienten ließen sich beraten und einer davon daraufhin negativ auf eine BRCA-Mutation testen. Allerdings sind diese Zahlen aufgrund der über die Jahre ständig wechselnden Empfehlungen in den Leitlinien kritisch zu betrachten.

Trotz der Seltenheit dieser Krankheit erlangt sie zunehmend mehr Beachtung, sowohl im Bereich der Forschung als auch in der Bevölkerung. Inzwischen liegen AGO-Empfehlungen und DGHO-Leitlinien vor und seit 2018 gibt es auch ein eigenes Kapitel zum Mammakarzinom des Mannes in der S3-Leitlinie. Außerdem gibt es subgruppenspezifische Studien und auch internationale Studienprogramme. Diese befassen sich v.a. mit den Themen Prävention und Diagnostik, sowie den psychosozialen Aspekten und der lokalen und systemischen Therapie zum Zeitpunkt der Ersterkrankung wie auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (2). Aufgrund der geringen Fallzahlen sind randomisierte prospektive Studien kaum durchführbar und lange Zeit war die Rekrutierung von Männern mit Mammakarzinom in die Studien nicht möglich; dies hat sich in den aktuellen nationalen und internationalen Studien geändert. Derzeit läuft noch eine prospektive Registerstudie mit klinischen Versuchsreihen im Rahmen des dreigeteilten „Male Breast Cancer International Program“ (2, 73). Und mittlerweile werden auch in immer mehr Studien männliche Mammakarzinom Patienten eingeschlossen.

Basierend auf dieser Arbeit wurde am Brustzentrum der LMU München eine Spezialsprechstunde mit Schwerpunkt Mammakarzinom beim Mann initiiert, um eine optimale und leitliniengerechte Diagnostik, Therapie und Begleitung der Betroffenen gewährleisten zu können.

Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland, Brustdrüse 2020, August 17 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile].
2. Schulte-Vorwick F, Ditsch N, Engel J, Augustin D, Harbeck N, Wüstlein R. Mammakarzinom beim Mann. *ärztliches journal onkologie*. 2013;20-7.
3. Stang A, Thomssen C. Decline in breast cancer incidence in the United States: what about male breast cancer? *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(3):595-6.
4. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51-7.
5. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115(2):429-30.
6. Backe J. Brustkrebs beim Mann. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002;99:A 1168-A 72.
7. Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(2):127-36.
8. Tajima N, Tsukuma H, Oshima A. Descriptive epidemiology of male breast cancer in Osaka, Japan. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2001;11(1):1-7.
9. Wüstlein R, Hesse A, König A, Schulte-Vorwick F, Schrodi S, Ditsch N, et al. Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären! *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2017;159(21):67-72.
10. Wüstlein R, Hesse A, König A, Schulte-Vorwick F, Schrodi S, Ditsch N, et al. Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären! *Im Fokus Onkologie*. 2018;21(1):16-8.
11. Wüstlein R, Hesse A, König A, Schulte-Vorwick F, Schrodi S, Ditsch N, et al. Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären! *Gynäkologie + Geburtshilfe*. 2018;23(2):25-7.
12. Wüstlein R, Hesse A, König A, Schulte-Vorwick F, Schrodi S, Ditsch N, et al. Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären! *Uro-News*. 2018;22(10):26-9.
13. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2013;13(5):309-14.
14. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Annals of internal medicine*. 2002;137(8):678-87.
15. Obenauer S. Das männliche Mammakarzinom. *Senologie*. 2013;10:83-5.
16. AGO-Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2021 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>].
17. BRCA-Netzwerk e.V. Brustkrebs 2021 [Available from: <https://www.brca-netzwerk.de/familiaere-krebserkrankungen/brustkrebs/gentest/>].
18. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2011;100(6):814-8.
19. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(16):1204-10.

20. Bird ST, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JA, Etminan M. Male Breast Cancer and 5alpha-Reductase Inhibitors Finasteride and Dutasteride. *The Journal of urology*. 2013.
21. Shao T, Grossbard ML, Klein P. Breast cancer in female-to-male transsexuals: two cases with a review of physiology and management. *Clinical breast cancer*. 2011;11(6):417-9.
22. Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2008;3(3):183-9.
23. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Männer) Survival 2021 August 25 [Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50m_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Maenner-Survival.pdf].
24. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;73(2):141-55.
25. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, Bouchardy C, Pukkala E, Larongningen S, et al. Incidence and outcome of male breast cancer: an international population-based study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(33):4381-6.
26. Cardoso F. Characterization of male breast cancer: First results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program. 2014.
27. Bernhard Wörmann SA, Marija Balic, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, Barbara Krug, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Frederik Wenz, Diana Lüftner,. *Onkopedia Leitlinien Mammakarzinom des Mannes 2016 August* [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@guideline/html/index.html>].
28. Chen X, Liu X, Zhang L, Li S, Shi Y, Tong Z. Poorer Survival of Male Breast Cancer Compared with Female Breast Cancer Patients May Be Due to Biological Differences. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013.
29. Tumorregister München. Tumorspezifische Auswertungen 2020 [Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php].
30. Selcukbiricik F, Tural D, Aydogan F, Bese N, Buyukunal E, Serdengeçti S. Male breast cancer: 37-year data study at a single experience center in Turkey. *Journal of breast cancer*. 2013;16(1):60-5.
31. Schrodli S, , Braun M, , Androlat A, , et al. Das Mammakarzinom des Mannes und der Frau: Eine vergleichende bevölkerungsbezogene Analyse eines 15-Jahres Kollektivs. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2019; 16(02): e39. 2019.
32. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(5):1545-50.
33. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;73(3):246-54.
34. Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(4):747-52.
35. Fogh S, Kachnic LA, Goldberg SI, Taghian AG, Powell SN, Hirsch AE. Localized therapy for male breast cancer: functional advantages with comparable outcomes using breast conservation. *Clinical breast cancer*. 2013;13(5):344-9.

36. Albo D, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Singletary SE, Kuerer HM. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast cancer research and treatment*. 2003;77(1):9-14.
37. De Cicco C, Baio SM, Veronesi P, Trifiro G, Ciprian A, Vento A, et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Nuclear medicine communications*. 2004;25(2):139-43.
38. Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(5):480-3.
39. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *Journal of surgical oncology*. 2004;86(2):74-7.
40. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The oncologist*. 2007;12(5):512-5.
41. Eggemann H IA, Stabenow R, von Minckwitz G, Röhl FW, Hass P, Costa S-D. Male Breast Cancer: 20-Year Survival Data for Post-Mastectomy Radiotherapy. *Breast Care*. 2013;8:270-5.
42. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(2):193-202.
43. Wörmann Bernhard OF, Rick Oliver, Possinger Kurt. DGHO Leitlinien Mammakarzinom des Mannes 2012 [
44. Nilsson C, Johansson I, Ahlin C, Thorstenson S, Amini RM, Holmqvist M, et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2013;52(1):102-9.
45. SH G. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2311-20.
46. Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1471-4.
47. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104(11):2359-64.
48. Fogh S, Hirsch AE, Langmead JP, Goldberg SI, Rosenberg CL, Taghian AG, et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2011;11(1):39-45.
49. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Rohl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(2):465-70.
50. Eggemann H, Altmann, U., Costa, SD. et al. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;144, 337–341 (2018).
51. al RMe. Final analysis of the Male-GBG54 study: A prospective, randomised multi-centre phase II study evaluating endocrine treatment with either tamoxifen +/- gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) or an aromatase inhibitor + GnRHa in male breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_8):mdy424007. 2018.
52. 2019 [Available from: <https://www.gbg.de/de/newsroom/veranstaltungen.php>.
53. GBG. MALE (GBG 54) 2021 [Available from: <https://www.gbg.de/de/studien/male.php>.

54. Liu DY, Xie GR, Chen M. [Analysis on the clinical and prognostic features of 71 male patients with breast cancer]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2013;34(2):187-90.
55. Kowalski C, Steffen P, Ernstmann N, Wuerstlein R, Harbeck N, Pfaff H. Health-related quality of life in male breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(2):753-7.
56. Andreas Hesse AH, Alexander König, Felicitas Schulte-Vorwick, Sven Mahner, Nadia Harbeck, Rachel Würstlein. Management des Mammakarzinoms beim Mann. *InFo Hämatologie + Onkologie* 2020; 23 (1-2). 2020.
57. Netzwerk Männer mit Brustkrebs e.V. [Available from: <https://www.brustkrebs-beim-mann.de/>].
58. al. MEe. Social Support of Male Breast Cancer Patients-a Mixed-Methods Analysis. *Am J Mens Health*. 2019;2019;13(4):155798 8319870 0 01.
59. al. HSe. Male Breast Cancer Patients' Perspectives on Their Health Care Situation: A Mixed-Methods Study. *Breast Care* 2020;15:22–29 2020.
60. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(17):1330-2.
61. Hemminki K, Scelo G, Boffetta P, Mellekjaer L, Tracey E, Andersen A, et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. *British journal of cancer*. 2005;92(7):1288-92.
62. Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V, Sparber C, Steger GG, Dubsky P, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: a case series. *British journal of cancer*. 2013.
63. F. Zagouri TNS, D. Chrysikos, E. Zografos, M. Rudas, G. Steger, G. Zografos, R. Bartsch Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Annals of Oncology* 2013.
64. Turner NC RJ, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jul 16;373(3):209-19 2015.
65. Harbeck N IS, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016 Jun;27(6) :1047-1054. 2016.
66. Turner NCS, D. J.; Ro, J.; Bondarenko, I; Im, S-A; Masuda, N.; Colleoni, M.; DeMichele, A.; Loi, S.; Verma, S.; Iwata, H.; Harbeck, N.; Loibl, S.; Andre, F.; Puyana Theall, K.; Huang, X.; Giorgetti, C.; Huang Bartlett, C.; Cristofanilli, M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, Vol 379, Nr 20: S 1926-1936. 2018.
67. Wedam S F-AL, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, Theoret MR, Amiri-Kordestani L, Pazdur R, Beaver JA. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020 Mar 15;26(6):1208-1212.
68. Foerster R, Schroeder L, Foerster F, Wulff V, Schubotz B, Baaske D, et al. Metastatic male breast cancer: a retrospective cohort analysis. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2014;9(4):267-71.
69. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms AWMF online2020 [

70. Cardoso F BJ, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, Linderholm B, Hedenfalk I, Schröder C, Martens J, Bayani J, van Asperen C, Murray M, Hudis C, Middleton L, Vermeij J, Punie K, Fraser J, Nowaczyk M, Rubio IT, Aebi S, Kelly C, Ruddy KJ, Winer E, Nilsson C, Lago LD, Korde L, Benstead K, Bogler O, Goulioti T, Peric A, Litière S, Aalders KC, Poncet C, Tryfonidis K, Giordano SH. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018 Feb 1;29(2):405-417. 2018.
71. Ernstmann N ME, Halbach S, Würstlein R, Weber R, Christmann S, Kowalski C. Brustkrebs beim Mann – die Sicht der beteiligten Berufsgruppen auf die multiprofessionelle Versorgung einer seltenen Erkrankung. *Gesundheitswesen* 2020; 82: 614-619. 2019.
72. Midding E HS, Kowalski C, Weber R, Würstlein R, Ernstmann N. Men With a “Woman’s Disease”: Stigmatization of Male Breast Cancer Patients—A Mixed Methods Analysis. *Am J Mens Health*. 2018;2018 Nov;12(6):2194-2207.
73. Schulte-Vorwick F AD, Kates R, Friese K, Harbeck N, Würstlein R. Versorgungsrealität des Mammakarzinoms beim Mann: 10-Jahres-Analyse an zwei Brustzentren. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2013;10.
74. Kwong A, Chau WW, Mang OW, Wong CH, Suen DT, Leung R, et al. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer in Hong Kong, southern china: 1997-2006. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(4):1246-53.
75. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer*. 2007;109(8):1471-7.
76. La Verde N, Collova E, Lonardi S, Generali D, Moretti A, Atzori F, et al. Male breast cancer: clinical features and multimodal treatment in a retrospective survey analysis at Italian centers. *Tumori*. 2013;99(5):596-600.
77. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A, Fuzesi L, Moll R, Bastert G, et al. Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2004;84(3):215-23.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2021) (16).....	5
Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Männer) nach Diagnosezeitraum (29)	6
Abbildung 3: Systemtherapie (AGO Version 2021) (16).....	9
Abbildung 4: Design MALE Studie (nach (53))	12
Abbildung 5: Diagnostik und Therapie (AGO Version 2006) (16)	16
Abbildung 6: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2008) (16).....	17
Abbildung 7: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2009) (16).....	17
Abbildung 8: Diagnostik und lokale Therapie (AGO Version 2014) (16).....	18
Abbildung 9: Systemtherapie (AGO Version 2014) (16).....	18
Abbildung 10: Systemtherapie (AGO Version 2020) (16).....	19
Abbildung 11: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2006) (16).....	20
Abbildung 12: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2008) (16).....	20
Abbildung 13: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2010) (16).....	21
Abbildung 14: Empfehlung zur genetischen Testung (AGO Version 2021) (16).....	21
Abbildung 15: Altersverteilung bei Erstdiagnose invasives Mamakarzinom (in %)	28
Abbildung 16: Verteilung der postoperativen Tumorstadien (in %).....	29
Abbildung 17: Postoperativer Nodalstatus (in %).....	30
Abbildung 18: Therapieschemata bei adjuvanter systematischer Therapie	32
Abbildung 19: Krankheitsfreies Überleben über 5 Jahre nach Erstdiagnose	34
Abbildung 20: Gesamtüberleben über 5 Jahre nach Erstdiagnose	34
Abbildung 21: Gesamtüberleben und Lymphknotenstatus	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienteneigenschaften und Tumorcharakteristika.....	25
Tabelle 2: Therapie DCIS vs. Invasives Mammakarzinom.....	26

Zusammenfassung

Diese retrospektive Arbeit beschreibt 7 männliche Patienten mit DCIS und 32 männliche Mammakarzinompatienten, die zwischen 2002-2012 in den Brustzentren am Universitätsklinikum München und dem Klinikum Deggendorf therapiert wurden. Hierfür wurden Patienteninformationen zu Alter bei Erstdiagnose, Tumorcharakteristika, Behandlungs- und Krankheitsverlauf sowie ggf. Sterbedatum aus Dokumentationen im Tumorregister München, Patientenakten und Nachsorgeberichten erfasst und ausgewertet.

Mit 0,5 bis 1,0 % aller diagnostizierten Mammakarzinome ist der Tumor beim Mann sehr selten, laut epidemiologischer Studien der letzten Jahre allerdings steigend. Brustkrebs beim Mann tritt generell später auf als bei der Frau und wird aufgrund der fehlenden Screening Untersuchungen und der geringen Bekanntheit dieser Krankheit in der Bevölkerung meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Daher und aufgrund fehlender Evidenz klinischer Studien ist die Versorgungsqualität heterogen und orientiert sich national und international primär an den Therapieleitlinien des Mammakarzinoms bei der Frau. Allerdings bestehen Unterschiede in der Tumorbiologie, die berücksichtigt werden müssten und nach einer eigenen Therapie verlangen im Sinne einer gender-medicine, in diesem Fall im umgekehrten Sinn.

Das mittlere Alter der Patienten bei Erstdiagnose Brustkrebs lag bei 66,3 Jahren. Die Mehrheit der Patienten (n=28; 87,5%) erhielt eine Mastektomie. Bei 3 Patienten (9,4%) wurde eine Teilmastektomie durchgeführt. Die postoperative Klassifikation des Tumorstadiums, des Nodalstatus und Differenzierungsgrades zeigte größtenteils fortgeschrittene Stadien (70% pT2-4; 56% pN+; 18,8% G3).

Der Hormonrezeptorstatus war in 31 Fällen der Karzinompatienten positiv (96,9%), bei einem Patienten negativ. Ein positiver HER2 Status lag nur bei 5 Tumorpatienten vor. In München ließen sich 5 Männer genetisch beraten, keiner jedoch auf eine BRCA-Mutation testen. 3 Männer aus Deggendorf konnten negativ auf eine BRCA-Mutation getestet werden.

14 (43,8%) der Karzinompatienten wurden adjuvant chemotherapiert, 25 (78,1%) bestrahlt und 30 (93,8%) antihormonell behandelt.

Im Verlauf zeigte ein Patient ein Lokalrezidiv im Bereich der Axilla, 7 Patienten sind metastasiert: Leber, Knochen, Lunge. Im Follow-up 2013 sind laut Tumorregisters München 5 Patienten verstorben, sowie 20 rezidivfrei. Ein Patient war lost to follow up.

Die Daten zeigen die Heterogenität der Tumorcharakteristika und –behandlungen beim männlichen Mammakarzinom im beschriebenen Zeitraum. Inzwischen liegen AGO-Empfehlungen und eine S3-Leitlinie vor sowie Ergebnisse einer großen Studie zu medizinischen und psychosozialen Bedürfnissen von männlichen Brustkrebspatienten. Konkrete nationale und internationale klinische Studien sind in Arbeit, wobei neue Studien in der Regel auch Männer mit Brustkrebs aufnehmen.

Die Erkrankung hat in den vergangenen Jahren immer mehr an Relevanz gewonnen, was sich in zunehmenden Publikationen und Kongressbeiträgen widerspiegelt.

Publikationen

Folgende Publikationen entstanden im Rahmen dieser Promotionsarbeit:

- „Mammakarzinom beim Mann...“, Schulte-Vorwick Felicitas, Ditsch Nina, Engel Jutta, Augustin Doris, Harbeck Nadia, Würstlein Rachel, ärztliches journal onkologie 5/2013
- „Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären!“, Würstlein Rachel, Hesse Andreas, König Alexander, Schulte-Vorwick Felicitas, Schrodi Simone, Ditsch Nina, Mahner Sven, Harbeck Nadia, MMW-Fortschritte der Medizin, 2017. 21-22/159
- „Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären!“, Würstlein Rachel, Hesse Andreas, König Alexander, Schulte-Vorwick Felicitas, Schrodi Simone, Ditsch Nina, Mahner Sven, Harbeck Nadia, gynäkologie + geburtshilfe, 2018; 23 (2)
- „Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären!“, Würstlein Rachel, Hesse Andreas, König Alexander, Schulte-Vorwick Felicitas, Schrodi Simone, Ditsch Nina, Mahner Sven, Harbeck Nadia, Uro-News, 2018; 22 (10)
- „Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären!“, Würstlein Rachel, Hesse Andreas, König Alexander, Schulte-Vorwick Felicitas, Schrodi Simone, Ditsch Nina, Mahner Sven, Harbeck Nadia, Focus Onkologie, 1-2/2018
- „Management des Mammakarzinoms beim Mann“, Hesse Andreas, Hester Anna, König Alexander, Schulte-Vorwick Felicitas, Mahner Sven, Harbeck Nadia, Würstlein Nadia, InFo Hämatologie + Onkologie, 2020; 23 (1-2)

Im Rahmen der Posterpräsentation auf dem Senologie-Kongress 2013 wurden Daten dieser Promotionsarbeit bereits vorgestellt:

- „Versorgungsrealität des Mammakarzinoms beim Mann: 10-Jahres-Analyse an zwei Brustzentren“, Schulte-Vorwick Felicitas, Augustin Doris, Kates Ronald E., Ditsch Nina, Schmidt Michael, Friese Klaus, Harbeck Nadia, Würstlein Rachel, Poster im Rahmen des Senologie-Kongress, 2013

Danksagung

Ohne die Hilfe zahlreicher Personen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Daher möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bei ihnen bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt in erster Linie dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner und Frau Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, der Leiterin des Brustzentrums an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), die mir dieses interessante Thema überließ.

Auch bei Frau PD Dr. med. Rachel Würstlein, der geschäftsführenden Oberärztin vom Brustzentrum der LMU, möchte ich mich bedanken, die mich tatkräftig bei der gesamten Arbeit betreut und unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Doris Augustin vom Mammazentrum Ostbayern am DONAUISAR Klinikum, die mir freundlicherweise ihre Daten zu Verfügung gestellt hat.

Vielen Dank auch an das Tumorregister München, im Speziellen an Frau Prof. Dr. med. Jutta Engel, für die Hilfe bei der Datenrecherche.

Und zum Schluss möchte ich ganz besonders meinen Eltern und Geschwistern danken sowie allen Freunden und Arbeitskollegen, ohne deren Rückhalt und kontinuierliche Unterstützung die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Schulte-Vorwick, Felicitas

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Versorgungsrealität des Mammakarzinoms beim Mann: 10-Jahres-Analyse an
zwei Brustzentren“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, den 16.05.2023
Ort, Datum

Felicitas Schulte-Vorwick
Unterschrift Doktorandin