

**Diplomarbeit**

**Männliches Mammakarzinom**  
**Primäre männliche Mammakarzinome an der klinischen**  
**Abteilung für Onkologie**

eingereicht von

**Andrea Maria Kluba**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Onkologie**  
**Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. et scient. med.**

**Marija Balic**

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. et scient. med. Iva Brcic**

Graz, 28.12.2019

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 28.12.2019*

*Andrea Maria Kluba eh*

## Danksagungen

Ich möchte diese Diplomarbeit meinen Eltern widmen, die mir mein Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Vielen Dank an meinen Freund, der mich ebenfalls immer unterstützt hat.

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. et scient. med. Marija Balic und bei meiner Zweitbetreuerin Dr.<sup>in</sup> med. univ. et scient. med. Iva Brcic für die Betreuung während der Verfassung der Diplomarbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer. nat. Nadia Dandachi für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das männliche Mammakarzinom ist mit einem Anteil von 1,6% aller Brustkrebserkrankungen eine seltene Erkrankung des Mannes. Aufgrund von mangelnden randomisierten Studien wurden die Ergebnisse der Studien des weiblichen Mammakarzinoms und die daraus folgenden Leitlinien größtenteils auf die Männer übertragen. Ziel dieser Diplomarbeit ist ein Überblick über die Histologie, Stadien, Therapie und Überlebensdaten der Brustkrebserkrankung beim Mann und ein Vergleich mit den männlichen Betroffenen anderer Studienpopulationen sowie mit den weiblichen Erkrankten.

**Material und Methoden:** Insgesamt wurden die Daten von 113 Männern retrospektiv analysiert, die im Zeitraum 1983 bis 2017 aufgrund eines Mammakarzinoms an der klinischen Abteilung für Onkologie am Universitätsklinikum für Innere Medizin in Graz in Behandlung waren. Die Hauptendpunkte dieser Arbeit stellten das Lokalrezidiv, die Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben dar.

**Ergebnisse – Resultate:** Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 66 Jahre (Altersspanne: 20-93 Jahre). Das invasive Karzinom „no special type“ wurde in 88,5% der Fälle nachgewiesen. 49,6% der Karzinome zeigten einen Differenzierungsgrad 2. Ein positiver Östrogenrezeptorstatus ergab sich in 85,0% der Fälle, ein positiver Progesteronrezeptorstatus in 76,1% der Fälle und ein positiver HER2-Status in 3,5% der Fälle. Der Ki-67-Proliferationsindex lag in 23,9% der Fälle bei 10-30%. Die Diagnose des Mammakarzinoms erfolgte mit einem Anteil von 35,4% im T2-Stadium. Ein kurativer Ansatz bestand bei 85,8% der männlichen Betroffenen, ein palliativer Ansatz bei 9,7% der Männer. 8,8% der Karzinome wurden brusterhaltend operiert. Eine radikale Mastektomie erfolgte in 89,4% der Fälle. Unter den 97 kurativ behandelten Patienten erhielten 68,0% eine adjuvante Radiotherapie, 22,7% eine adjuvante Chemotherapie und 78,4% eine adjuvante hormonelle Therapie. 4,4% der Männer waren von einer Lokal- und 25,8% von einer Fernmetastasierung betroffen. 26,5% aller Betroffenen entwickelten im weiteren Verlauf ein sekundäres Karzinom. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 10,4 Jahre.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag für die gesamte Studienpopulation bei 10,0 Jahren (95%CI: 7,7-14,1), wobei das mediane OS für die kurativ behandelten Patienten mit 13,3 Jahren (95%CI: 8,7-16,2) deutlich über dem für die palliativ therapierten Männer mit 2,2 Jahren (95%CI: 0,4-3,5) lag.

## Abstract

**Background:** Male breast cancer (MBC) is rare and comprises 1.6% of all breast cancer. As randomized trials on MBC are lacking, the results of studies for female breast cancer and the resultant guidelines are used in the treatment of MBC. The aim of this diploma thesis is to analyze the histology, stage, therapy and survival data of MBC and to compare them with the published data, both for male and female breast cancer.

**Methods:** Male patients with the diagnosis of breast cancer, treated between 1983 and 2017 at the Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, were retrospectively analyzed. The end points were local recurrence, metastasis and overall survival.

**Results:** A total of 113 cases were identified and they comprise the study cohort. The average age was 66 years (age range 20-93 years). The invasive carcinoma „no special type“ was found in 88.5% and 49.6% of cases were grade 2. The expression of estrogen receptors was shown in 85.0%, the expression of progesterone receptors in 76.1%, and 3.5% of the MBC were HER2-positive. 23.9% of the main population showed Ki-67 proliferation index between 10% and 30%. 35.4% of all carcinomas were diagnosed in T2 stage. 85.8% of men were in the curative setting and 9.7% in the palliative setting. 8.8% of the population underwent breast-conserving surgery, and 89.4% underwent mastectomy. Of 97 patients, which were curative, 68.0% received adjuvant radiotherapy, 22.7% adjuvant chemotherapy and 78.4% hormonal therapy. Local recurrence was diagnosed in 4.4%, metastasis in 25.8% and a second tumor was found in 26.5%. The median follow-up for the whole cohort was 10.4 years and the median overall survival (OS) 10.0 years (95%CI: 7.7-14.1). The patients treated with curative approach had median OS of 13.3 years (95%CI: 8.7-16.2), which was significantly longer when compared to the patients treated with palliative care only, having median OS of 2.2 years (95%CI: 0.4-3.5).

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xiv
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Aufbau der männlichen Brust .....	1
1.3 Ätiologie/Risikofaktoren .....	2
1.4 Klassifikation .....	3
1.4.1 Carcinoma in situ .....	3
1.4.2 Invasives Mammakarzinom .....	4
1.5 Histologisches Grading .....	5
1.6 Intrinsische/Molekulare Subtypen .....	8
1.7 TNM-Klassifikation .....	12
1.7.1 T-Klassifikation .....	13
1.7.2 N-Klassifikation .....	14
1.7.3 M-Klassifikation .....	15
1.7.4 Stadieneinteilung .....	15
1.8 Differentialdiagnose Gynäkomastie .....	16
1.9 Symptomatik .....	17
1.10 Metastasierung .....	17
1.11 Diagnostik .....	18
1.11.1 Inspektion und Palpation .....	18
1.11.2 Mammographie .....	19
1.11.3 Mammasonographie .....	21
1.11.4 Magnetresonanz-Mammographie .....	22
1.11.5 Invasive Diagnostik .....	22
1.12 Therapie .....	24
1.12.1 Neoadjuvante Therapie .....	24
1.12.2 Operative Therapie .....	25

1.12.3	Adjuvante Therapie .....	27
1.12.4	Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.....	32
1.13	Prognose .....	34
2	Material und Methoden.....	36
2.1	Patientenkollektiv .....	36
2.2	Datenherkunft.....	36
2.3	Datenerfassung.....	36
2.4	Definition der Endpunkte.....	37
2.5	Datenauswertung .....	37
3	Ergebnisse – Resultate .....	39
3.1	Altersverteilung .....	39
3.2	Betroffene Seite .....	39
3.3	Klassifikation .....	40
3.3.1	DCIS-Komponente.....	41
3.4	Histologisches Grading .....	41
3.5	Hormonrezeptorstatus.....	42
3.6	HER2- und Ki-67-Status.....	44
3.7	T-Klassifikation.....	45
3.8	N-Klassifikation .....	46
3.9	Primäre Therapiestrategie.....	46
3.10	Neoadjuvante Therapie.....	47
3.11	Operative Therapie.....	49
3.11.1	Operative Therapie des Karzinoms .....	49
3.11.2	Operative Therapie der Lymphknoten .....	50
3.12	Adjuvante Therapie .....	50
3.12.1	Adjuvante Radiotherapie .....	50
3.12.2	Adjuvante Chemotherapie .....	51
3.12.3	Adjuvante Hormontherapie.....	52
3.13	Lokalrezidiv.....	53
3.14	Sekundäres Mammakarzinom .....	54
3.15	Zweitkarzinom (ohne Mammakarzinom).....	54
3.16	Drittkarzinom (ohne Mammakarzinom).....	55
3.17	Viertkarzinom (ohne Mammakarzinom) .....	56
3.18	Palliative Therapie .....	57

3.19	Metastasierung .....	58
3.20	Mediane Nachbeobachtungszeit .....	60
3.21	Überlebensdaten .....	60
3.21.1	Gesamtüberleben (OS) .....	60
3.21.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS).....	62
3.21.3	Kumulative Inzidenz für die Fernmetastasierung.....	63
4	Diskussion .....	64
4.1	Altersverteilung .....	64
4.2	Betroffene Seite .....	64
4.3	Klassifikation .....	64
4.4	Histologisches Grading .....	65
4.5	Hormonrezeptor-, HER2- und Ki-67-Status.....	66
4.6	Tumorstadium .....	66
4.7	Therapie .....	67
4.8	Überlebensdaten .....	70
4.9	Lokalrezidiv, Metastasierung und sekundäre Karzinome .....	71
5	Conclusio .....	73
6	Literaturverzeichnis .....	74

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BET	brusterhaltende Therapie
BIRADS	Breast Imaging Reporting And Data System
BRCA	Breast Cancer
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
CI	Konfidenzband
CIS	Carcinoma in situ
CMF	Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DFS	krankheitsfreies Überleben
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
EC → TH	Epirubicin + Cyclophosphamid -> Taxan + Trastuzumab
E-Cadherin	E-Calcium adhering
ER	Östrogenrezeptor
FAC	5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid
FEC/T	5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid + Docetaxel
FNP	Feinnadel-Aspirationszytologie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HPF	Hauptgesichtsfeld
Ki67	Proliferationsmarker
LCIS	lobuläre Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MBC	male breast cancer
mg	Milligramm
mi	Mikrometastasen
mic	Mikroinvasion

MR	.....	Magnetresonanz
MRT	.....	Magnetresonanztomographie
NACT	.....	neoadjuvante Chemotherapie
NOS	.....	not otherwise specified
NST	.....	no special type
OS	.....	overall survival
PALB2	.....	partner and localizer of BRCA2
PR	.....	Progesteronrezeptor, Progesteronrezeptor
PTEN	.....	Phosphatase and Tensin homolog
SLN	.....	Sentinellymphknoten
SLNB	.....	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
TAC	.....	Taxan + Doxorubicin + Cyclophosphamid
TCH	.....	Taxan + Carboplatin + Trastuzumab
TDLE	.....	terminale duktulo-lobuläre Einheit
Tis	.....	Tumor in situ
TNM-Klassifikation	.....	Tumour-Node-Metastasis-Klassifikation
TP53	.....	tumor protein p53
UICC	.....	Union for International Cancer Control

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normales weibliches Brustgewebe (40-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	2
Abbildung 2: Terminale duktulo-lobuläre Einheit (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	2
Abbildung 3: DCIS mit intakter Myoepithelschicht (40-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit p63).....	4
Abbildung 4: Invasives Mammakarzinom, NST (20-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	5
Abbildung 5: Lobuläres invasives Mammakarzinom (200-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	5
Abbildung 6: Invasives Mammakarzinom, NST Grad 1 (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	7
Abbildung 7: Invasives Mammakarzinom, NST Grad 2 (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	7
Abbildung 8: Invasives Mammakarzinom, NST Grad 3 (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	7
Abbildung 9: Expression von Östrogenrezeptoren (200-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	8
Abbildung 10: Expression von Progesteronrezeptoren (200-fache Vergrößerung, HE-Färbung).....	9
Abbildung 11: Mammakarzinom mit positivem HER2-Status (Score 3+) (200-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit HER2). ....	10
Abbildung 12: Mammakarzinom mit negativem HER2-Status (Score 0) (200-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit HER2). ....	10
Abbildung 13: Niedrige Proliferationsrate (200-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit Ki-67). ....	11
Abbildung 14: Hohe Proliferationsrate eines Mammakarzinoms Grad 3 (100-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit Ki-67). ....	11
Abbildung 15: Gynäkomastie der Mamma (20-fache Vergrößerung, HE-Färbung). ....	16
Abbildung 16: Beispiel einer Stanzbiopsie mit 4 Biopsiezylindern.....	23
Abbildung 17: Altersverteilung des männlichen Mammakarzinoms.....	39
Abbildung 18: Betroffene Brust beim männlichen Mammakarzinom. ....	39

Abbildung 19: Histologie des männlichen Mammakarzinoms. ....	40
Abbildung 20: Andere Histologietypen. ....	41
Abbildung 21: DCIS-Komponente. ....	41
Abbildung 22: Histologisches Grading.....	42
Abbildung 23: Östrogenrezeptorstatus. ....	43
Abbildung 24: Progesteronrezeptorstatus. ....	43
Abbildung 25: HER2-Status.....	44
Abbildung 26: Ki-67-Status in der Gruppe der 44 analysierten Patienten. ....	45
Abbildung 27: T-Klassifikation. ....	45
Abbildung 28: N-Klassifikation.....	46
Abbildung 29: Primäre Therapiestrategie des männlichen Mammakarzinoms. ....	47
Abbildung 30: Durchführung einer neoadjuvanten Therapie. ....	47
Abbildung 31: Art der neoadjuvanten Therapie. ....	48
Abbildung 32: Wirkstoffe der neoadjuvanten Chemo- und Hormontherapie.....	48
Abbildung 33: Art der Intervention. ....	49
Abbildung 34: Operative Therapie des männlichen Mammakarzinoms.....	49
Abbildung 35: Operative Therapie der regionären Lymphknoten. ....	50
Abbildung 36: Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie. ....	51
Abbildung 37: Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.....	51
Abbildung 38: Wirkstoffgruppen in der adjuvanten Chemotherapie.....	52
Abbildung 39: Durchführung einer adjuvanten Hormontherapie.....	52
Abbildung 40: Wirkstoffe in der adjuvanten Hormontherapie. ....	53
Abbildung 41: Auftreten eines Lokalrezidivs.....	53
Abbildung 42: Entwicklung eines sekundären Mammakarzinoms. ....	54
Abbildung 43: Entwicklung eines Zweitkarzinoms (ohne Mammakarzinom). ....	54
Abbildung 44: Arten des Zweitkarzinoms. ....	55
Abbildung 45: Entwicklung eines Drittkarzinoms (ohne Mammakarzinom). ....	55
Abbildung 46: Arten des Drittkarzinoms. ....	56
Abbildung 47: Entwicklung eines Viertkarzinoms (ohne Mammakarzinom). ....	56
Abbildung 48: Durchführung einer palliativen Radiatio.....	57
Abbildung 49: Palliative Therapieschemata.....	57
Abbildung 51: Metastasierung im weiteren Krankheitsverlauf. ....	58
Abbildung 52: Lokalisation der Metastasen (Zeitpunkt 1).....	58
Abbildung 53: Lokalisation der Metastasen (Zeitpunkt 2).....	59

Abbildung 54: Lokalisation der Metastasen (Zeitpunkt 1-3).....	59
Abbildung 55: Gesamtüberleben für alle erkrankten Männer (Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband). .....	60
Abbildung 56: Gesamtüberleben für die kurativ und palliativ behandelten Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband). .....	61
Abbildung 57: Krankheitsfreies Überleben für die primär kurativ behandelten Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband). .....	62
Abbildung 58: Kumulative Inzidenz für die Fernmetastasierung in der adjuvanten Studienpopulation (Competing Risk Analyse). .....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für das histologische Grading eines Mammakarzinoms. (35)	
Legende: HPF-Hauptgesichtsfeld.....	6
Tabelle 2: Die histologischen Grade des Mammakarzinoms. (35) .....	6
Tabelle 3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms. (35, 44, 45).....	12
Tabelle 4: T-Klassifikation. (35).....	13
Tabelle 5: N-Klassifikation. (35).....	14
Tabelle 6: M-Klassifikation. (35) .....	15
Tabelle 7: 2017 AJCC/UICC-Klassifikation. (35, 47) .....	15
Tabelle 8: BIRADS-Klassifikation. (57, 65, 66).....	21
Tabelle 9: Therapieschemata in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp. (47, 57)	28
Tabelle 10: Gängige Schemata in der adjuvanten Chemotherapie. (47, 57).....	30

# 1 Einleitung

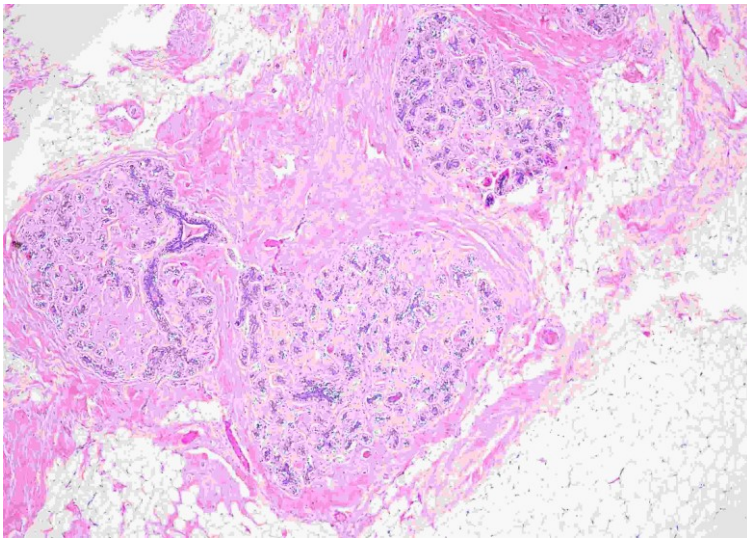
## 1.1 Epidemiologie

Das männliche Mammakarzinom ist mit einem Anteil von weniger als 1% aller Krebserkrankungen des Mannes eine seltene Erkrankung. (1) 2016 erkrankten in Österreich 5558 Frauen an einem Mammakarzinom. Bei den Männern belief sich die Zahl der Neuerkrankungen auf 88, was einem Anteil von 1,6% aller Brustkrebserkrankungen entspricht. Während die altersstandardisierte Rate 1984 bei den Männern 1,3 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr betrug, lag sie 2016 bereits bei 2,3 pro 100.000/Jahr, was einen stetigen Anstieg vermuten lässt. (2) Im Gegensatz dazu ist das Mammakarzinom in Tansania und Teilen Zentralafrikas mit einem Anteil von 6% aller Krebserkrankungen des Mannes deutlich häufiger. (3) Männer sind zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich 67 Jahre alt und erkranken damit im Schnitt 5 Jahre später als Frauen. (4) Während 1984 5 Männer an einem Mammakarzinom verstorben sind, wurden 2016 bereits 29 Todesfälle in Österreich registriert. (5)

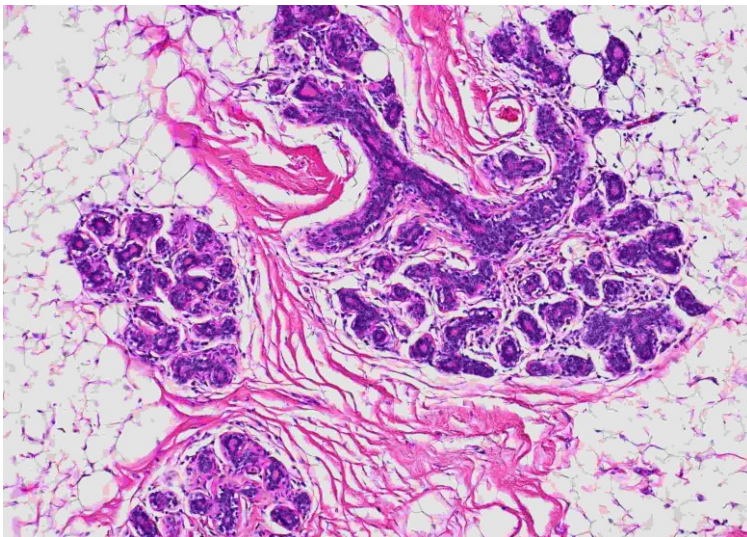
## 1.2 Aufbau der männlichen Brust

Die Brustdrüse befindet sich zwischen der Parasternal- und der vorderen Axillarlinie und erstreckt sich von der 2. oder 3. bis zur 6. Rippe. Es besteht eine verschiebliche Verbindung mit der Faszie des Musculus pectoralis sowie des Musculus serratus anterior. Bei der Brustwarze, auch Mamille genannt, handelt es sich um eine Erhebung auf der Areola mammae, dem Warzenhof, die beim Mann zwischen der 4. und 5. Rippe liegt. (6) Die Brustdrüse gliedert sich in einen Drüsen- und einen Fettgewebeanteil. Der Drüsenanteil wird von 15-25 Einzeldrüsen gebildet und ist von Bindegewebe umgeben. Der Fettgewebeanteil wird wiederum durch die fibrösen Septen des bindegewebigen Stromas segmentiert. Eine Einzeldrüse gliedert sich in mehrere Drüsenläppchen, die sogenannten Lobuli. Das Drüsenläppchen bildet mit dem zugehörigen terminalen Gangsegment die terminale duktulo-lobuläre Einheit (TDLE). Im Gegensatz zur weiblichen Brust sind die Azini nur in Ansätzen ausgebildet. (7, 8) Die terminalen Gangsegmente münden über ein verzweigtes Gangsystem in den Hauptausführungsgang, den Ductus lactiferus, der im weiteren Verlauf in die Spitze der Mamille einmündet. (6, 7)

Da sich die Hauptausführungsgänge der Einzeldrüsen zum Teil zusammenschließen, münden 12-15 Ductus lactiferi auf der Brustwarze. (6)



**Abbildung 1: Normales weibliches Brustgewebe (40-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**



**Abbildung 2: Terminale duktulo-lobuläre Einheit (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**

### **1.3 Ätiologie/Risikofaktoren**

Bei 15-20% aller Männer mit einem Mammakarzinom ist zumindest ein Fall von Brustkrebs in der Verwandtschaft bekannt. (9) Bei Brustkrebserkrankungen in der Familie ist die Wahrscheinlichkeit, selbst zu erkranken, um das 2- bis 3-fache erhöht. (10-12)

Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im Brustkrebsgen *BRCA*, insbesondere *BRCA2*-Mutationen, für die Entwicklung eines männlichen Mammakarzinoms verantwortlich sind. Schädigungen im *BRCA*-Gen können dysreguliertes Wachstum und Tumorgenese auslösen. (13) Bei 4-15% der Männer konnte eine Mutation im *BRCA2*-Gen nachgewiesen werden. (14-16)

Die Betroffenen haben im Vergleich zur normalen männlichen Bevölkerung ein 100-fach höheres Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken. (17, 18) Männer mit einer *BRCA2*-Mutation erkranken im Schnitt 10 Jahre früher und zeigen häufig einen aggressiveren Verlauf. (14, 19)

Neben den *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen erhöhen Mutationen im *PTEN*- und *TP53*-Tumorsuppressorgen sowie *PALB2*-Mutationen das Erkrankungsrisiko. (20, 21)

Adipositas, Leber- und Hodenerkrankungen stellen weitere mögliche Risikofaktoren dar: Hier wurde ein Zusammenhang zwischen den resultierenden erhöhten Östrogenspiegeln sowie Hormondysbalancen und einem gesteigerten Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms gezeigt. (11, 22-25)

## **1.4 Klassifikation**

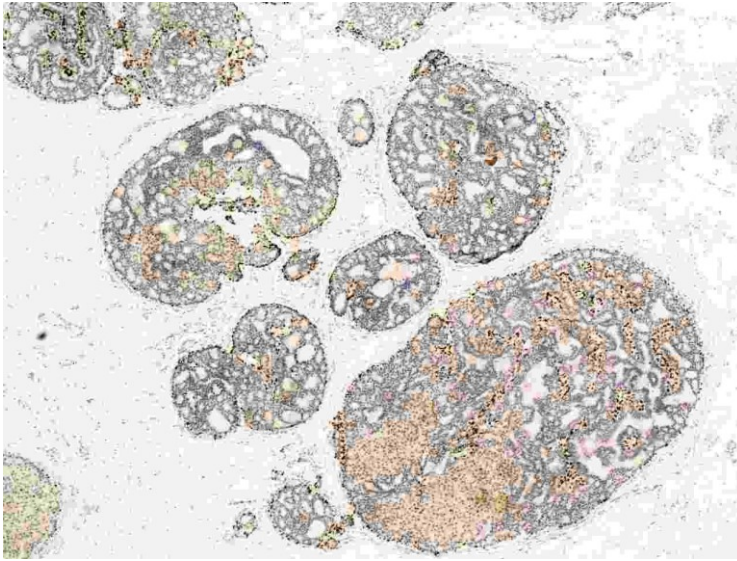
### **1.4.1 Carcinoma in situ**

Beim Carcinoma in situ handelt es sich um die Vorstufe des invasiven Mammakarzinoms. In-situ Karzinome sind durch eine Proliferation neoplastischer epithelialer Zellen und durch eine intakte Basalmembran und Myoepithelschicht gekennzeichnet und zeigen, im Gegensatz zum invasiven Mammakarzinom, keine Invasion in das Fett- oder Bindegewebe und keine Infiltration von Blutgefäßen. (26)

Ursprung des **duktalen Carcinoma in situ** (DCIS) sind die Drüsenzellen. (26) Das DCIS breitet sich überwiegend unizentrisch innerhalb der Brustdrüsengänge aus und geht in 70-95% mit Kalzifikationen einher, die in der Mammographie detektierbar sind. (27) Die Zeit bis zur Entwicklung in ein invasives duktales Karzinom beträgt meist weniger als 10 Jahre. (28) Daher sollte eine vollständige Exzision des betroffenen Gebietes mit einem tumorfreien Resektionsrand erfolgen. (27)

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) ist bei den Frauen mit einem Anteil von 20-35% deutlich häufiger als das **lobuläre Carcinoma in situ** (LCIS), welches 0,3-3,6% ausmacht. (29) Bei den männlichen Patienten beträgt der Anteil des DCIS bis zu 10%. (30) Das LCIS entwickelt sich aus den Epithelzellen der Drüsenläppchen und tritt in 60% aller Fälle bilateral auf. (26, 27) In der Mammographie sind im Gegensatz zum DCIS nur in 20-40% Kalzifikationen nachweisbar. (26)

Das LCIS breitet sich in den meisten Fällen (ca. 70%) multizentrisch aus und geht innerhalb von 25 Jahren in ein invasives lobuläres Mammakarzinom über. (27, 28)



**Abbildung 3: DCIS mit intakter Myoepithelschicht (40-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit p63).**

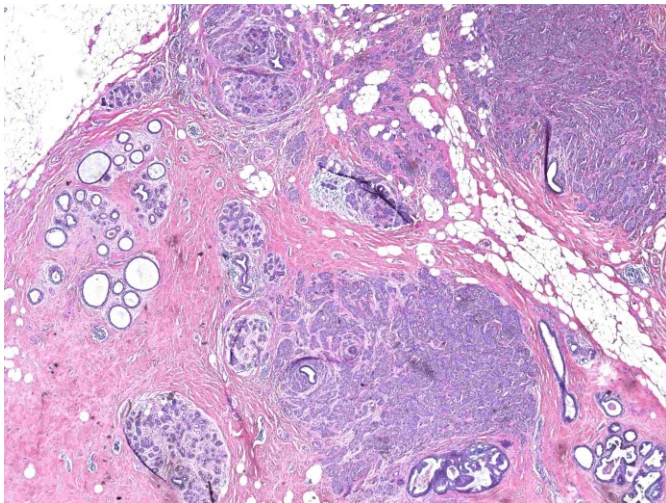
#### **1.4.2 Invasives Mammakarzinom**

Das invasive Mammakarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der sich aus dem Carcinoma in situ entwickelt und im Gegensatz zu diesem keine intakte Basalmembran und Myoepithelschicht aufweist und somit das Potential zur Metastasierung besitzt. (26)

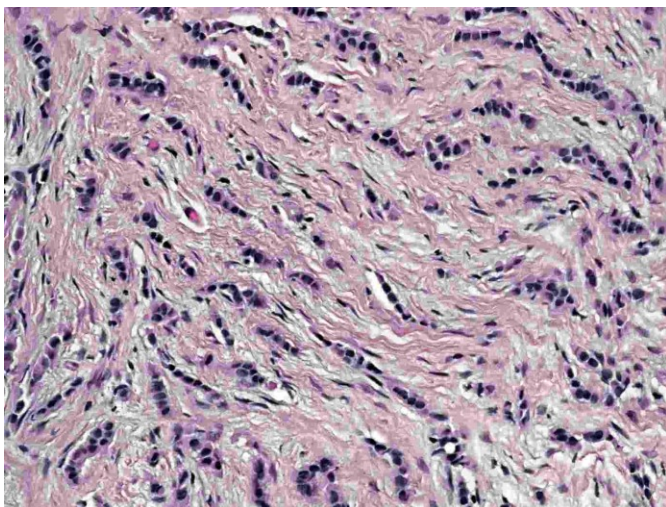
Mit einem Anteil von 40-75% stellt das **invasive Karzinom NST** („no special type“), bislang auch invasives duktales Karzinom NOS („not otherwise specified“) genannt, den häufigsten histologischen Subtyp sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern dar. (30, 31) Die Tumore dieser heterogenen Gruppe weisen keine spezifischen histologischen Charakteristika auf, wie dies beispielsweise bei den lobulären Karzinomen der Fall ist, und können somit keinem spezifischen histologischen Subtyp zugeordnet werden. Die Tumorgöße unterliegt einer starken Varianz und kann Werte über 100mm annehmen. Makroskopisch zeigt sich ein derber, unscharf begrenzter Tumor mit einer grau-weißen Schnittfläche, gelben Streifen und strahligen Ausläufern. (31) Histologisch handelt es sich um Adenokarzinome mit trabekulärem, tubulärem oder solidem Wachstum. (29)

Das **lobuläre invasive Karzinom** ist mit einem Anteil von 5-15% der zweithäufigste Subtyp des weiblichen invasiven Mammakarzinoms. (32)

Bei den Männern tritt es hingegen nur selten auf, was vermutlich auf den Mangel an Drüsenläppchen in der männlichen Mamma zurückzuführen ist. (30) Durch den Verlust der Expression des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin kommt es zum charakteristischen histologischen Gänsemarschmuster. (29, 32) Aufgrund der fehlenden Zell-Zell-Adhäsion sind die dissoziierten Tumorzellen einzeln, in Form von losen Gruppierungen oder in Tumorzellreihen angeordnet. (33)



**Abbildung 4: Invasives Mammakarzinom, NST (20-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**



**Abbildung 5: Lobuläres invasives Mammakarzinom (200-fache Vergrößerung, HE-Färbung)**

### **1.5 Histologisches Grading**

Das histologische Grading nach Elston und Ellis wird standardmäßig bei allen Mammakarzinomen durchgeführt und stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar. (34, 35) Die Klassifikation berücksichtigt dabei 3 Kriterien: Die Ausbildung von tubulären Formationen, den Grad der Kernpolymorphismen und die Anzahl der Mitosen. (34) Jedes dieser Kriterien wird mit einem Score von 1-3 bewertet. (35)

Kriterium		Score
<b>Tubulusformationen</b>	> 75%	1
	10-75%	2
	< 10%	3
<b>Kernpolymorphie</b>	geringgradig	1
	mittelgradig	2
	stark	3
<b>Mitoseanzahl</b>	0-5/10 HPF	1
	6-11/10 HPF	2
	> 12/10 HPF	3
<b>Gesamtscore</b>		<b>3-9</b>

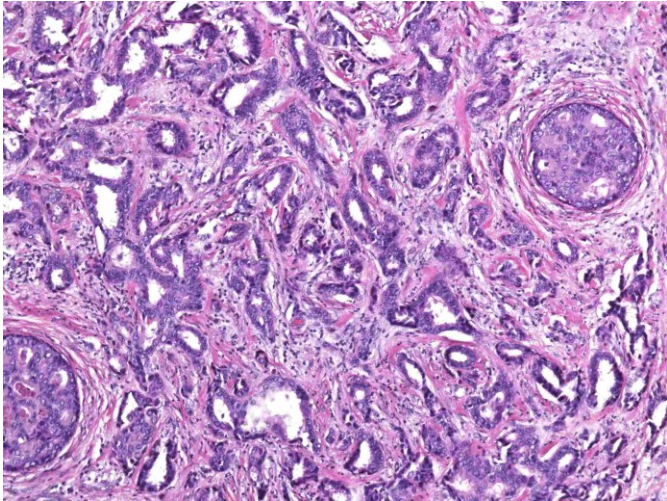
**Tabelle 1: Kriterien für das histologische Grading eines Mammakarzinoms. (35)**

Legende: HPF-Haupt Gesichtsfeld

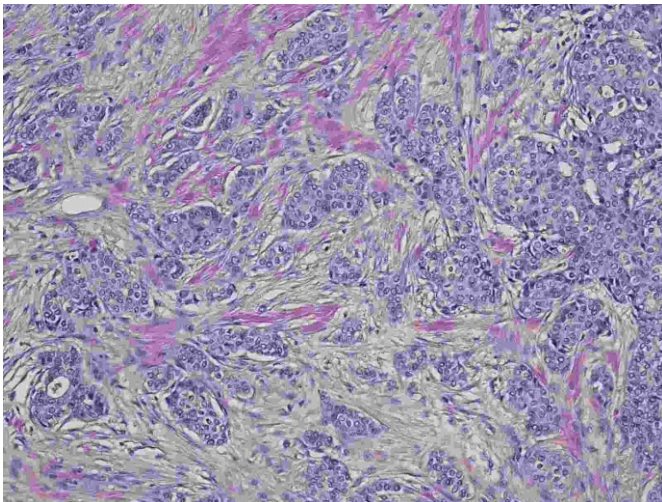
Anschließend wird der histologische Grad durch die Addition der 3 Scores bestimmt. (35) Der niedrigste Gesamtscore beträgt 3 Punkte und entspricht einem gut differenzierten Karzinom mit geringer Malignität, wohingegen ein Gesamtscore von 9 Punkten einem schlecht differenzierten Karzinom mit hoher Malignität entspricht. (34) Ein höherer histologischer Grad ist mit einem höheren Risiko für ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung assoziiert. (26)

Gesamtscore	Grading	Malignität
<b>3-5</b>	Grad 1: gut differenziert	gering
<b>6-7</b>	Grad 2: mäßig differenziert	mäßig
<b>8-9</b>	Grad 3: schlecht differenziert	hoch

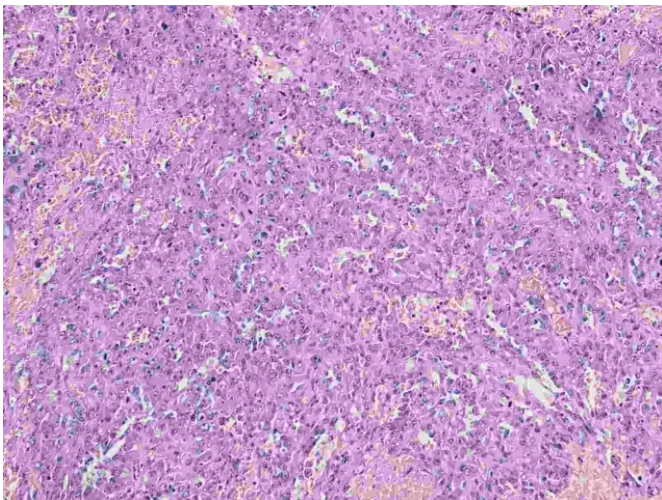
**Tabelle 2: Die histologischen Grade des Mammakarzinoms. (35)**



**Abbildung 6: Invasives Mammakarzinom, NST Grad 1 (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**



**Abbildung 7: Invasives Mammakarzinom, NST Grad 2 (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**

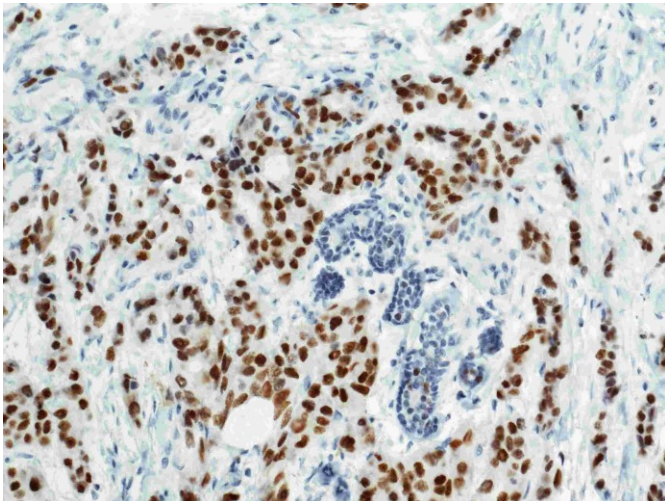


**Abbildung 8: Invasives Mammakarzinom, NST Grad 3 (100-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**

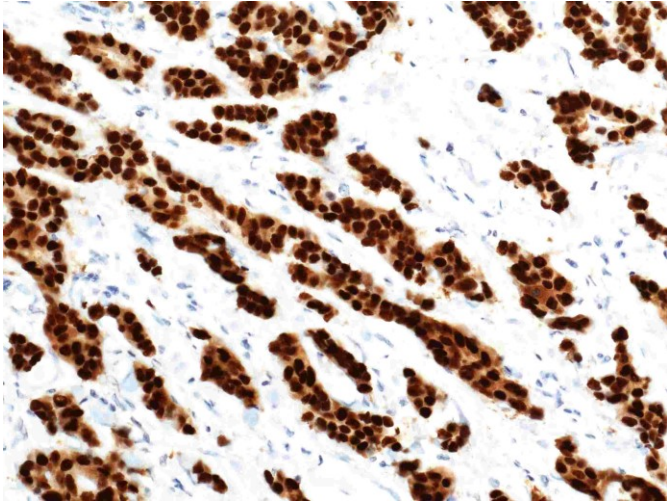
## **1.6 Intrinsische/Molekulare Subtypen**

Die Bestimmung des HER2-, Ki67- und Hormonrezeptorstatus ist entscheidend für die Wahl der geeigneten Therapie und hat somit einen hohen prognostischen Wert. (29, 36)

Beim Östrogenrezeptor (ER) handelt es sich um einen nukleären Transkriptionsfaktor, der durch das Hormon Östrogen aktiviert wird und in der gesunden Mamma zu einem Wachstum der Epithelzellen führt. In einem invasiven Karzinom wird hingegen die Vermehrung der Tumorzellen stimuliert. Der Progesteronrezeptor (PR) wird analog durch das Hormon Progesteron aktiviert und verursacht ebenfalls eine Proliferation von Tumorzellen. Folglich kann das Wachstum von ER- und PR-positiven Tumoren durch Hormonrezeptorblocker gehemmt werden. (37) Mammakarzinome werden dann als ER- bzw. PR-positiv bezeichnet, wenn zumindest 1% aller Tumorzellkerne eine positive Immunreaktion zeigt. (38)

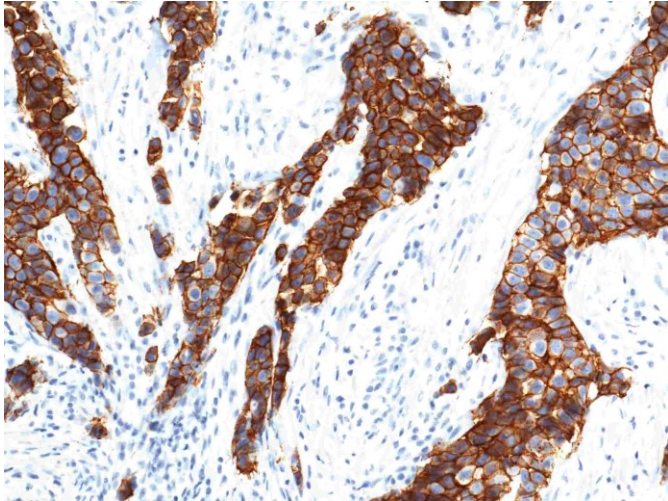


**Abbildung 9: Expression von Östrogenrezeptoren (200-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**

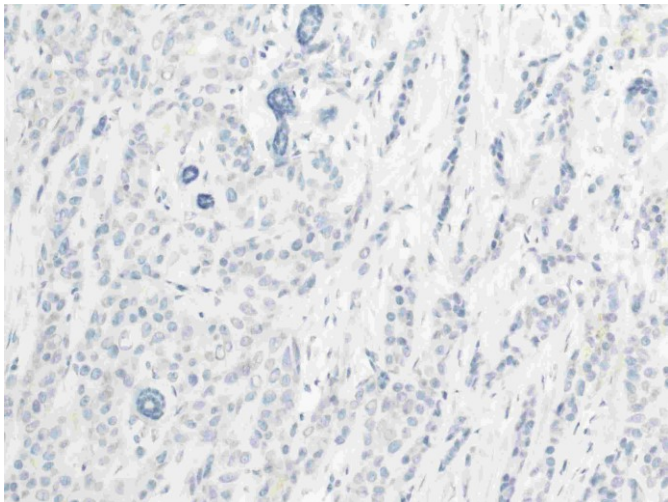


**Abbildung 10: Expression von Progesteronrezeptoren (200-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**

Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2, auch HER2 genannt, stimuliert ebenso wie die Hormonrezeptoren die Proliferation von Tumorzellen und stellt daher einen Angriffspunkt für eine gezielte Antikörpertherapie dar. (29) 1-15% aller männlichen Mammakarzinome zeigen eine Genamplifikation von HER2, wobei der positive HER2-Status mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. (30, 39) Der HER2-Status kann mittels Immunhistochemie (Immuno-Score) oder In-situ-Hybridisierung bestimmt werden. (40) Ergibt der Score einen Wert von 0 oder 1+ spricht man von einem negativen HER2-Status. (29) Zeigen mehr als 30% aller Tumorzellen in der Immunhistochemie eine starke ringförmige Anfärbung, handelt es sich um einen HER2-positiven Tumor mit einem Immuno-Score von 3+. (37) Bei dem grenzwertigen Score von 2+ („equivocal“) ist die In-situ-Hybridisierung notwendig, um eine valide Aussage treffen zu können: Ergibt diese einen positiven Befund, liegt also eine HER2-Genamplifikation vor, handelt es sich ebenfalls um einen HER2-positiven Tumor. (37, 41)

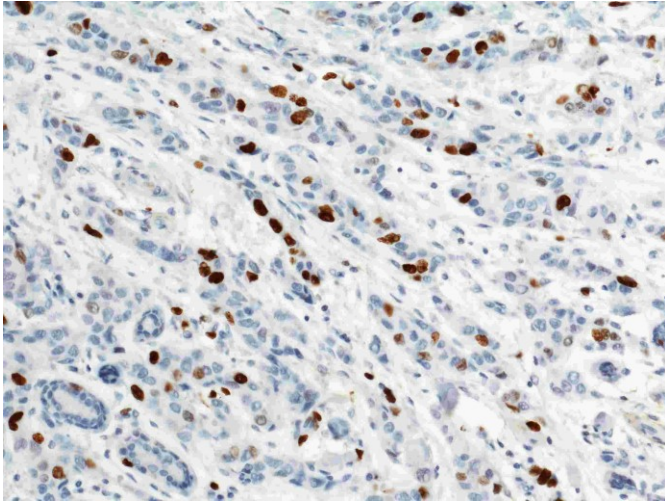


**Abbildung 11: Mammakarzinom mit positivem HER2-Status (Score 3+) (200-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit HER2).**

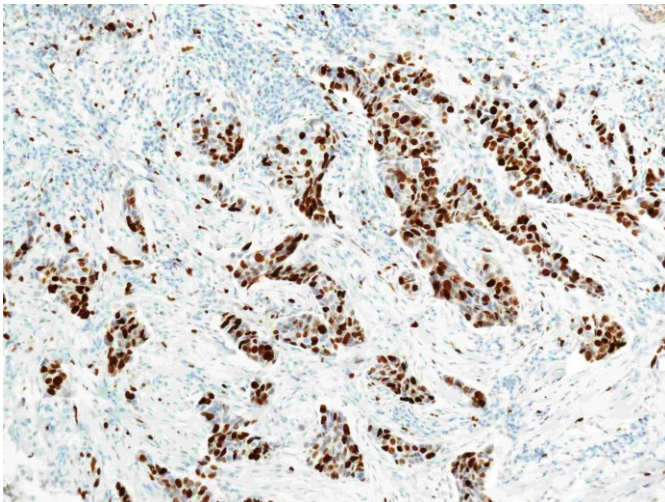


**Abbildung 12: Mammakarzinom mit negativem HER2-Status (Score 0) (200-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit HER2).**

Beim Ki67-Antigen handelt es sich um ein nukleäres Protein, welches während der Zellproliferation exprimiert wird und somit ein Maß für den Anteil der sich teilenden Zellen darstellt. (29) Somit kann durch die Expression von Ki67 auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Mammakarzinomen zurückgeschlossen werden. (42) Je höher der Anteil der Ki67-exprimierenden Tumorzellen ist, desto schlechter ist die Prognose. (43)



**Abbildung 13: Niedrige Proliferationsrate (200-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit Ki-67).**



**Abbildung 14: Hohe Proliferationsrate eines Mammakarzinoms Grad 3 (100-fache Vergrößerung, immunhistochemische Färbung mit Ki-67).**

Mithilfe des HER2-, Ki67- und Hormonrezeptorstatus können 4 molekulare/intrinsische Subtypen unterschieden werden. (36)

<b>Molekularer Subtyp</b>		<b>Klinisch-pathologische Kriterien</b>
<b>Luminal A</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und/oder PR positiv</li> <li>• HER2 negativ</li> <li>• Ki67 &lt; 14%</li> </ul>
<b>Luminal B</b>	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und/oder PR positiv</li> <li>• HER2 negativ</li> <li>• Ki67 hoch</li> </ul>
<b>(Triple-positiv)</b>	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und/oder PR positiv</li> <li>• HER2 überexprimiert</li> <li>• Ki67 hoch oder niedrig</li> </ul>
<b>HER2 positiv</b> (nicht-luminal)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und PR negativ</li> <li>• HER2 überexprimiert</li> </ul>
<b>Basal like</b> (Triple-negativ)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und PR negativ</li> <li>• HER2 negativ</li> </ul>

**Tabelle 3: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms. (35, 44, 45)**

Legende: ER-Östrogenrezeptor, PR-Progesteronrezeptor

### **1.7 TNM-Klassifikation**

Die TNM-Klassifikation ist eine international bekannte Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen soliden Tumorerkrankungen. Beurteilt werden die Größe des primären Tumors (T), der Status der regionären Lymphknoten (N) und das Auftreten von Fernmetastasen (M). (46) Die Details sind in den Tabellen 4-6 dargestellt.

### 1.7.1 T-Klassifikation

T		Primärtumor
TX		Beurteilung des Primärtumors nicht möglich
T0		Kein Hinweis für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
	Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
	Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille (ohne Nachweis eines invasiven Karzinoms und/oder CIS)
T1		Tumor $\leq 2$ cm im größtem Durchmesser
	T1mic	Mikroinvasion $\leq 0,1$ cm im größten Durchmesser
	T1a	$> 0,1$ cm und $\leq 0,5$ cm im größtem Durchmesser
	T1b	$> 0,5$ cm und $\leq 1$ cm im größten Durchmesser
	T1c	$> 1$ cm und $\leq 2$ cm im größten Durchmesser
T2		$> 2$ cm und $\leq 5$ cm im größten Durchmesser
T3		$> 5$ cm im größten Durchmesser
T4		Jede Tumorgröße mit Befall der Brustwand und/oder Haut
	T4a	Befall der Brustwand
	T4b	Ulzeration, ipsilaterale Satellitenknötchen der Haut oder Hautödeme („peau d'orange“ einschließend)
	T4c	T4a und T4b
	T4d	Inflammatorisches Karzinom

**Tabelle 4: T-Klassifikation. (35)**

## 1.7.2 N-Klassifikation

<b>N</b>		<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX		Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Mikrometastasen oder 1-3 ipsilaterale Lymphknotenmetastasen und/oder Mikrometastasen in Sentinel-LK entlang der ipsilateralen A. mammaria interna
	N1mi	Mikrometastasen > 0,2mm und ≤ 0,2cm
	N1a	1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine Lymphknotenmetastase > 2mm
	N1b	Mikrometastasen in Sentinel-LK entlang der A. mammaria interna
	N1c	1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen und Mikrometastasen in Sentinel-LK entlang der A. mammaria interna
N2		4-9 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen oder klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna (ohne axilläre Lymphknotenmetastasen)
	N2a	4-9 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine Lymphknotenmetastase > 2mm
	N2b	Klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna (ohne axilläre Lymphknotenmetastasen)
N3		N3a oder N3b oder N3c
	N3a	≥ 10 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen (mindestens eine Lymphknotenmetastase > 2mm) oder ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
	N3b	Klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna ( + mindestens eine axilläre Lymphknotenmetastase) oder > 2 axilläre Lymphknotenmetastasen und Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna (Nachweis durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber klinisch nicht erkennbar)
	N3c	Ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen

**Tabelle 5: N-Klassifikation. (35)**

### 1.7.3 M-Klassifikation

<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 6: M-Klassifikation. (35)

### 1.7.4 Stadieneinteilung

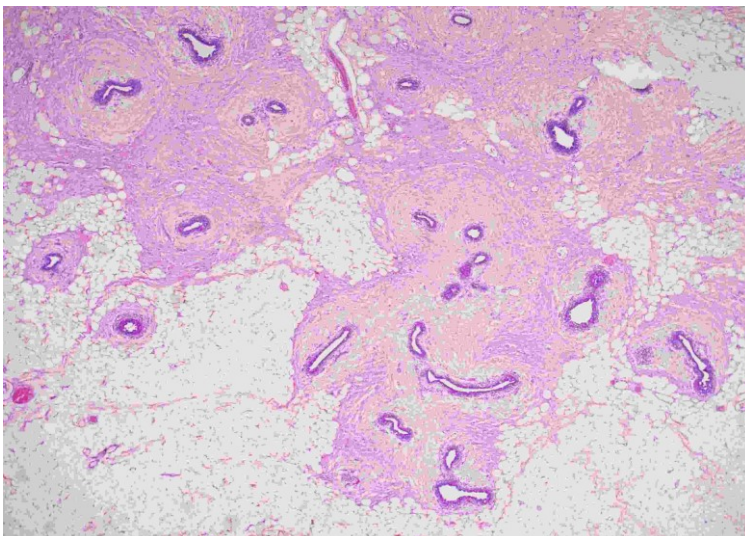
Die AJCC/UICC-Klassifikation 2017 erfolgt durch Kombination von T, N und M. (46, 47)

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I A</b>	T1mic oder T1	N0	M0
<b>Stadium I B</b>	T0 oder T1mic oder T1	N1mic	M0
<b>Stadium II A</b>	T0 oder T1mic oder T1	N1	M0
<b>Stadium II A</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium II B</b>	T2	N1	M0
<b>Stadium II B</b>	T3	N0	M0
<b>Stadium III A</b>	T0 oder T1mic oder T1 oder T2	N2	M0
<b>Stadium III A</b>	T3	N1 oder N2	M0
<b>Stadium III B</b>	T4	N0 oder N1 oder N2	M0
<b>Stadium III C</b>	jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 7: 2017 AJCC/UICC-Klassifikation. (35, 47)

## **1.8 Differentialdiagnose Gynäkomastie**

Die Gynäkomastie ist eine nicht-neoplastische Vergrößerung der Mamma und stellt die häufigste Erkrankung der männlichen Brust dar. (48, 49) Ursache ist die ein- oder beidseitige Proliferation von Drüsengewebe. (49) Die Gynäkomastie ist somit eine der wichtigsten Differentialdiagnosen des männlichen Mammakarzinoms. Nach der Geburt kann eine Brustdrüsenvergrößerung physiologischerweise durch die Übertragung von mütterlichen Östrogenen über die Plazenta auftreten. Weitere Ursachen sind der erhöhte Quotient von Östrogenen zu Androgenen in Frühstadien der Pubertät, die verminderte Ausschüttung von Androgenen beim Klinefelter-Syndrom sowie die Zunahme des Fettanteils im Alter verbunden mit einer Zunahme der Aromataseaktivität, die ihrerseits die Bildung von Östrogenen katalysiert und somit zu einer Zunahme der Hormone führt. Eine Gynäkomastie tritt zudem im Rahmen von krankhaften Prozessen auf, die zu einer Abnahme von Androgenen und einer Zunahme von Östrogenen führen (zum Beispiel einige Hodentumore oder Lebererkrankungen). (50, 51) Weitere bekannte Risikofaktoren sind die Einnahme von verschiedenen Medikamenten und Steroiden sowie der Genuss von Alkohol. (52) Klinisch imponiert ein ein- oder beidseitig tastbarer Drüsenkörper unterhalb der Areola mammae. (49) Bei Identifizierung und Beseitigung der Ursachen bildet sich die Vergrößerung der Brust meist innerhalb von 2 Jahren vollständig zurück. (49, 51) Da das männliche Mammakarzinom gleichermaßen Männer mit und ohne Gynäkomastie betrifft, stellt die Gynäkomastie offenbar keinen Risikofaktor für die Entwicklung eines Karzinoms dar. (49)



**Abbildung 15: Gynäkomastie der Mamma (20-fache Vergrößerung, HE-Färbung).**

## **1.9 Symptomatik**

Klinisch imponiert beim männlichen Mammakarzinom eine schmerzlose derbe Masse, die subareolär und meist exzentrisch zur Brustwarze gelegen ist. (30) Einziehungen und Retraktionen der Mamille sowie der Brusthaut treten deutlich häufiger auf als beim weiblichen Mammakarzinom. Ein blutiger Ausfluss geht in 75% der Fälle mit Malignität einher und manifestiert sich bereits in frühen Stadien der Erkrankung. (30) Dass auch Männer an einem Mammakarzinom erkranken können, ist größtenteils unbekannt, sodass das Karzinom häufig in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt wird (Tumorgröße > 2cm, Befall der axillären Lymphknoten). (30, 53) In 50% der Fälle zeigen sich klinisch tastbare axilläre Lymphknoten. In der Regel ist eine Brust betroffen, ein bilateraler Befall besteht in ca. 1,9%. (30)

## **1.10 Metastasierung**

20-30% aller Patienten, deren Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, erleiden einen Rückfall und entwickeln im Verlauf Fernmetastasen. (54)

Das Mammakarzinom metastasiert vorwiegend lymphogen in die axillären Lymphknoten an der Vena axillaris und den dazugehörigen Ästen. (7, 8) Die axilläre Lymphknotenstation kann in 3 Levels gegliedert werden: Level 1 beinhaltet die Lymphknoten der unteren Axilla, seitlich des lateralen Randes des M. pectoralis minor, Level 2 die der mittleren Axilla zwischen dem Ober- und Unterrand des M. pectoralis minor und Level 3 jene der apikalen Axilla am oberen Rand des M. pectoralis minor sowie die supraklavikulären, infraklavikulären und apikalen Lymphknoten. (6) Bei dem bzw. den Wächter-Lymphknoten, auch Sentinel-Lymphknoten genannt, handelt es sich um den oder die ersten Lymphknoten im Abflussgebiet eines Karzinoms. Sie sind in der Diagnostik und Therapie besonders bedeutend: Bei fehlendem Nachweis von Tumorzellen können die axillären Lymphknoten belassen und die mit einer Entfernung einhergehenden Komplikationen vermieden werden. (7)

Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom in 70% der Fälle am häufigsten in die Knochen. Lunge (in 60% der Fälle), Leber (in 50% der Fälle) und Gehirn können ebenfalls Fernmetastasen aufweisen. (8, 55)

Durch die Verbindung des parasternalen und mediastinalen bzw. interkostalen Lymphabflussgebietes ist es zu erklären, dass Metastasen auch in der Pleura und dem Mediastinum auftreten können. (6)

Bei malignen Tumoren der männlichen Brust handelt es sich in 5% der Fälle um Metastasen anderer Karzinome. (29) Das maligne Melanom, Lymphome sowie Prostata-, Kolon- und Harnblasenkarzinome stellen die häufigsten Primärkarzinome dar. (30)

Abhängig vom molekularen Subtyp werden Unterschiede in der Häufigkeit der Metastasierung in bestimmte Organsysteme beobachtet. (54) Patienten mit einem Karzinom vom HER2-positiven Subtyp sind im Krankheitsverlauf am häufigsten von einer Fernmetastasierung betroffen. (56) Luminal-A- und Luminal-B-Tumore metastasieren nur selten ins Gehirn, jedoch mit 66,6% und 71,4% häufig in die Knochen. HER2-positive Karzinome zeigen mit einer Rate von 28,7% eine hohe Tendenz zur Metastasierung ins Gehirn, zudem finden sich häufig Metastasen in Lunge, Leber und Knochen. Der Basal-like- oder triple-negative-Subtyp metastasiert ebenfalls häufig in Lunge, Gehirn und Knochen. Fernmetastasen in der Leber sind hingegen äußerst selten. (54)

## **1.11 Diagnostik**

### **1.11.1 Inspektion und Palpation**

Im Anamnesegespräch wird zunächst nach Risikofaktoren und Art der Beschwerden gefragt. (55). Anschließend folgt die Untersuchung der Mammae, bestehend aus Inspektion und Palpation. (57) Im Rahmen des Programmes zur Früherkennung von Mammakarzinomen wird allen Frauen ab 30 Jahren alle 12 Monate eine derartige klinische Basisuntersuchung empfohlen. (58) Die Inspektion erfolgt in unterschiedlichen Positionen der Arme, um eventuell bestehende Veränderungen zu demaskieren. (59) Bei der Betrachtung der Brust ist vor allem auf Größenunterschiede, Einziehungen der Brustwarze oder der Haut, Ausfluss aus der Mamille und Veränderungen der Haut (Verfärbungen, Ödeme, Entzündungen, etc.) zu achten. (59) Bei der Palpation werden die gesamte Brust und die angrenzenden Lymphknoten (supraklavikulär und axillär) abgetastet. Wird ein Knoten ertastet, so sind folgende Aspekte von Bedeutung: Wie groß ist die Läsion und wo ist sie lokalisiert? Ist der Knoten im Gewebe verschieblich? Welche Form hat die Läsion und wie ist die Begrenzung?

Besteht bei der Palpation ein Druckschmerz? (57) Am Ende der Untersuchung wird durch leichten Druck auf die Mamille geprüft, ob ein Ausfluss besteht. (59)

### **1.11.2 Mammographie**

Die Mammographie ist die bedeutendste bildgebende Methode in der Diagnostik des Mammakarzinoms. (46) Zeigen sich in der körperlichen Untersuchung ein pathologischer Tastbefund oder Auffälligkeiten wie zum Beispiel eine Retraktion der Mamille oder ein blutiger Ausfluss, so besteht die Indikation zur diagnostischen bzw. kurativen Mammographie. Zudem besteht ein Mammographie-Screening-Programm, welches die Früherkennung von Mammakarzinomen zum Ziel hat. Männer werden aufgrund der geringen Inzidenz nicht eingeschlossen. Durch die Einführung des Screening-Programmes zeigte sich bei den Frauen eine Abnahme der Mortalität um 20-40%. (57) Mithilfe der Mammographie wurden kleine Karzinome frühzeitig diagnostiziert, gleichzeitig hätte jedoch ein Teil dieser Tumore vermutlich nie einen Krankheitswert erlangt, sodass in vielen Fällen im Zusammenhang mit einer Mammographie von einer Übertherapie auszugehen ist. (60) Bei Nachweis einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation sollte ab dem Alter von 25 Jahren alle 6 Monate eine Sonographie und alle 12 Monate eine MRT-Untersuchung der Brust erfolgen. Ab dem Alter von 30 Jahren sollte die Untersuchung alle 12 Monate zusätzlich durch eine Mammographie ergänzt werden. (57) Eine jährliche Mammographie ist zudem bei allen Frauen indiziert, die in der Vorgeschichte bereits an Brustkrebs erkrankt sind bzw. bei Frauen, deren Mutter, Schwester oder Tochter betroffen sind. (57) Die Mammographie wird standardmäßig in zwei Ebenen durchgeführt. Die Sensitivität liegt bei 85-90%, sodass 10-15% aller malignen Prozesse nicht detektiert werden können. (57) Wird die Mammographie an der männlichen Brust durchgeführt, liegt die Sensitivität bei 92% und die Spezifität bei 90%. (61) Je höher der Fettanteil der Mammae ist, desto höher ist die Aussagekraft der Untersuchung. Bei jungen Frauen mit dichtem Drüsengewebe ist die Beurteilung erschwert und folglich die Sensitivität vermindert. Daher ist die Angabe des Dichtegrades nach den Kriterien des American College of Radiology (ACR) in der Beurteilung des Ergebnisses obligat: (57)

- ACR-Grad 1: Das Drüsengewebe ist mit einem Anteil von maximal 25% nahezu vollständig durch Fettgewebe ersetzt (Involution). Eine Brust mit Dichtegrad 1 kann in der Mammographie sehr gut beurteilt werden. (57)
- ACR-Grad 2 bezeichnet eine Teilinvolution der Brust. Der Anteil des Drüsengewebes liegt zwischen 26 und 50%. Die Beurteilbarkeit ist insgesamt gut. (57)
- Der ACR-Grad 3 ist definiert als Drüsengewebeanteil zwischen 51 und 75%. Die Beurteilbarkeit ist mäßig. (57)
- Bei einem Drüsengewebeanteil von 76-100% handelt es sich um den ACR-Grad 4. Aufgrund des dichten Gewebes ist die Beurteilung der Brust nur schwer möglich. (57)

In der Mammographie imponiert das Karzinom als unscharf begrenzte Läsion mit spikulierten Ausläufern. (62) Verdächtig sind zudem Mikroverkalkungen, besonders wenn sie gruppiert auftreten und einen Polymorphismus aufweisen. (62) Mikroverkalkungen treten häufig beim duktalem Carcinoma in situ auf und stellen ein frühzeitiges Erkennungsmerkmal dar. (62) Diffuse Verdichtungen der Brust und runde Schatten sind ebenfalls suspektae mammographische Zeichen. (62) Im Gegensatz zum Karzinom imponiert die Gynäkomastie als runder oder dreieckiger Bereich, der im Vergleich zum umgebenden Gewebe eine höhere Dichte aufweist und symmetrisch hinter der Areola mammae liegt. Treten Karzinom und Gynäkomastie simultan auf, kann das Karzinom in seltenen Fällen maskiert werden. (63, 64)

Die Einteilung des Mammographie-Befundes erfolgt nach der BIRADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting And Data System) in 6 Kategorien. Die Klassifikation ermöglicht die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Bestehen eines Karzinoms und gibt Empfehlungen für das weitere diagnostische Vorgehen. (57, 65, 66)

<b>BIRADS-Kategorie</b>	<b>Beurteilung</b>	<b>Empfehlung</b>	<b>Wahrscheinlichkeit für das Bestehen eines Karzinoms</b>
<b>BIRADS 0</b>	-	Weiterführende Bildgebung erforderlich	-
<b>BIRADS 1</b>	Unauffälliges Ergebnis	Routine-Mammographie in 2 Jahren	0%
<b>BIRADS 2</b>	Benigne Läsion	Routine-Mammographie in 2 Jahren	0%
<b>BIRADS 3</b>	Wahrscheinlich benigne Läsion	Wiederholung der Mammographie in 6 Monaten	< 2%
<b>BIRADS 4</b>	Suspekte Läsion	Durchführung einer Biopsie	2-90%
<b>BIRADS 5</b>	Hochgradig suspekte Läsion mit Verdacht auf ein Karzinom	Durchführung einer Biopsie	> 90%

Tabelle 8: BIRADS-Klassifikation. (57, 65, 66)

### 1.11.3 Mammasonographie

Die Mammasonographie ist in der Praxis neben dem Tastbefund und der Mammographie eine der wichtigsten ergänzenden Untersuchungen bei palpablen Tumoren und mammographisch bekannten Auffälligkeiten. (55, 62) In der Sonographie können Fibroadenome und Zysten zuverlässig von malignen Tumoren abgegrenzt werden. Die Methode ist vor allem bei der Untersuchung junger Frauen vorteilhaft, da die Mammographie hier aufgrund des dichten Drüsenkörpers häufig limitiert ist. Erfahrene Untersucher können sehr kleine maligne Tumore, aber auch in-Situ-Karzinome, welche die Ductus lactiferi ausfüllen, detektieren. Der Nachweis von Mikroverkalkungen ist nur eingeschränkt möglich. (62)

Die Mammasonographie wird vor allem für die weiterführende Untersuchung von nicht palpablen BIRADS-3-, BIRADS-4- und BIRADS-5-Läsionen empfohlen. (35) Mithilfe der Doppler-Sonographie können zudem stark vaskularisierte Malignome nachgewiesen werden. (62) Die Untersuchung ist zudem zur Abklärung von suspekten Läsionen in der Schwangerschaft indiziert. (55) Benigne Veränderungen zeigen sonographisch eine glatte Begrenzung, haben eine echohomogene Struktur, sind verschieblich und können komprimiert werden. Maligne Tumoren zeichnen sich hingegen durch eine unregelmäßige Begrenzung aus, weisen eine derbe, echoinhomogene Struktur auf und sind im Gewebe nicht verschieblich. (67)

#### **1.11.4 Magnetresonanz-Mammographie**

Voraussetzung für die Detektion von Tumoren in der Magnetresonanz-Mammographie (MR-Mammographie) ist eine Versorgung mit Gefäßen. Der Nachweis von in-Situ-Karzinomen ist daher nur eingeschränkt möglich. (67) Zudem gestaltet sich die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren schwierig, wenn die benignen Tumore eine starke Vaskularisierung aufweisen, weswegen gehäuft falsch-positive Ergebnisse verzeichnet werden. (57, 67) Die Biopsie kann daher nicht durch die MR-Mammographie ersetzt werden. (67) Die Untersuchung eignet sich vor allem zum Ausschluss von multifokalen oder multizentrischen Karzinomen. Ergeben mammographische, mammasonographische und klinische Ergebnisse kein einheitliches Bild, kann die Diagnostik ebenfalls um eine MR-Mammographie ergänzt werden. Eine weitere Indikation besteht, wenn eine Narbe nach mammaerhaltender Therapie nicht zuverlässig von einem lokalen Rezidiv abgegrenzt werden kann. (67)

#### **1.11.5 Invasive Diagnostik**

Die endgültige Diagnose des Mammakarzinoms erfolgt in den meisten Fällen mithilfe der Biopsie von mammographisch, mammasonographisch oder palpatorisch suspekten Läsionen. (51) Eine weiterführende Abklärung ist bei allen Läsionen notwendig, die nach der BIRADS-Klassifikation in die Kategorie 4 und 5 eingeteilt wurden. (57)

Die Feinnadel-Aspirationszytologie (FNP) ermöglicht die zytologische Untersuchung von Zellmaterial, welches durch Aspiration aus dem suspekten Bereich gewonnen wurde.

Die Anwendung ist auf palpable und sonographisch darstellbare Herde beschränkt. (57) Zeigen sich in der zytologischen Untersuchung verschieden große Zellkerne, ein Verlust des Zellzusammenhaltes sowie monomorphe Zellpopulationen, kann die Diagnose eines Malignoms gestellt werden. (68)

Als Standardmethode wird derzeit die Stanzbiopsie empfohlen. (57) Unter sonographischer Kontrolle wird die 10cm lange Biopsienadel in der suspekten Läsion positioniert. Anschließend werden mithilfe eines Hochgeschwindigkeitsschussgerätes Gewebestanzungen gewonnen. (57)



**Abbildung 16: Beispiel einer Stanzbiopsie mit 4 Biopsiezylindern.**

Die Stanzbiopsie besitzt eine hohe Sensitivität in der Abklärung von Mikroverkalkungen und nicht tastbaren Veränderungen der Mamma. Falsch-positive Ergebnisse treten äußerst selten auf. Jedoch stellt sich bei 20% aller als DCIS diagnostizierten Fälle bei der Operation heraus, dass es sich dabei in Wahrheit um ein invasives Mammakarzinom handelt. Das Ergebnis des histologischen Grades der Stanzbiopsie stimmt zu 70% mit dem endgültigen Grading überein. HER2- und Östrogenrezeptor-Status werden mit 98-99%-iger Sicherheit korrekt bestimmt. (68)

Weitere invasive Methoden sind die stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie, die stereotaktisch geführte Exzisionsbiopsie, die Sekretzytologie sowie die Exfoliativzytologie. (57)

Bei der stereotaktisch geführten Vakuumbiopsie werden 10-20 Zylinder aus dem auffälligen Areal entnommen. Die Untersuchung ist indiziert, wenn der Herd eine Größe von mindestens 5mm aufweist und nur in der Mammographie und nicht sonographisch darstellbar ist. Zusätzlich kann die Implantation eines Metallclips erfolgen, sodass das betroffene Areal für nachfolgende Interventionen markiert ist. (57)

Die stereotaktisch geführte Exzisionsbiopsie ist ebenfalls ab einer Größe von mindestens 5mm indiziert. Der auffällige Bereich wird computergesteuert in seiner Gesamtheit reseziert. Auf diese Weise kann die Läsion vollständig unter Einbeziehung der Resektionsränder beurteilt werden. Die Methode findet Anwendung bei der weiterführenden Untersuchung von Mikroverkalkungen. (57)

Die Sekretzytologie kommt bei einem Ausfluss aus der Brustwarze zum Einsatz. Nachdem das Sekret gewonnen und auf einem Objektträger fixiert wurde, erfolgt die mikroskopische Beurteilung. (57)

Treten im Bereich der Brustwarze Ekzeme auf, so können diese mithilfe der Exfoliativzytologie untersucht werden. Durch Zuhilfenahme eines Skalpells wird etwas Gewebe von dem entsprechenden Areal abgetragen und in Hinblick auf maligne Veränderungen beurteilt. (57)

## **1.12 Therapie**

### **1.12.1 Neoadjuvante Therapie**

Bei der neoadjuvanten Therapie wird die Systemtherapie vor der Mastektomie oder brusterhaltenden Operation verabreicht. (57) Eine neoadjuvante Therapie ist in folgenden Fällen indiziert: (35)

- bei fortgeschrittenem Lokalbefund (35)
- bei Inoperabilität zum Zeitpunkt der Diagnose (35)
- bei inflammatorischem Karzinom (35)

In der Klinik stehen die neoadjuvante Chemo- (NACT) und die neoadjuvante Hormontherapie zur Verfügung. Die NACT erhöht im weiteren Verlauf die Wahrscheinlichkeit, dass eine Mastektomie nicht notwendig und eine brusterhaltende Operation ausreichend sein wird. Die größte Wirkung zeigte sich bei ER- und PR-negativen Mammakarzinomen. Studien konnten jedoch belegen, dass bei indizierter Chemotherapie die präoperative Durchführung gegenüber der postoperativen in Bezug auf das Überleben keinen Vorteil, aber auch keinen Nachteil zeigt. Bei der Chemotherapie werden Antrazykline und Taxane simultan oder sequentiell (vorzugsweise sequentiell) über einen Zeitraum von zumindest 6-8 Zyklen verabreicht. Nach dem 2. Zyklus sollte die Effektivität der Therapie überprüft werden. Bei positivem HER2-Status kann zusätzlich die Gabe von Trastuzumab oder von Trastuzumab und Pertuzumab erfolgen.

Die HER2-gerichtete Therapie sollte im Falle einer HER2-Positivität nach der Operation über einen Zeitraum von 12 Monaten fortgeführt werden. Eine primäre endokrine Therapie ist bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Karzinomen in der Postmenopause indiziert, wenn eine operative Therapie nicht möglich ist oder abgelehnt wird. In dieser Situation sind vor allem die Aromatasehemmer indiziert. Nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie erfolgt in der Regel die Mastektomie oder brusterhaltende Operation. Da die ursprünglichen Grenzen des Tumors nach einer neoadjuvante Therapie zum Teil schwer zu identifizieren sind, sollte der Bereich bereits bei der Stanzbiopsie mittels Clip markiert werden. (35, 47) Männliche Betroffene ähneln in ihrem Therapieansprechen den postmenopausalen Frauen, daher vermutete man in der neoadjuvanten Therapie einen positiven Effekt von Aromatasehemmern. Es konnte nachgewiesen werden, dass Männer, die eine neoadjuvante Tamoxifen-Therapie erhielten, eine idente 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen wie Frauen, welche dieselbe Therapie erhielten. Männer, die mit Aromatasehemmern therapiert wurden, zeigten jedoch eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate als Frauen mit einer Aromatasehemmer-Therapie. Daher wird bei männlichen Betroffenen neoadjuvant primär die Gabe von Tamoxifen empfohlen. (69) Laut neueren Empfehlungen sollen die Aromatasehemmer zur besseren antihormonellen Kontrolle kombiniert mit LHRH-Analoga verabreicht werden. (70)

## **1.12.2 Operative Therapie**

### **1.12.2.1 Operative Therapie des Karzinoms**

Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz ist die vollständige Resektion des Tumors mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Der Abstand zwischen Karzinom und Resektionsrand sollte den Wert von 1mm nicht unterschreiten. (35) Es konnte eine direkte Korrelation zwischen dem Risiko für ein lokales Rezidiv und dem Status des Resektionsrandes nachgewiesen werden. (71) Karzinome, die im Gesunden reseziert wurden, also negative Resektionsränder aufweisen, rezidivieren seltener als Karzinome, die knapp im Gesunden reseziert wurden oder positive Resektionsränder zeigen. (35)

Bei der brusterhaltenden Therapie (BET) wird das Karzinom unter Erhalt des umgebendes Gewebes mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand und der dazugehörigen Haut reseziert.

Die Methode kann nur durchgeführt werden, wenn die Mamma eine ausreichende Größe aufweist und der Anteil der Karzinomgröße an der gesamten Brust ein bestimmtes, für die Operation notwendiges Verhältnis nicht überschreitet. (57) Bei multizentrischen oder inflammatorischen Malignomen ist die brusterhaltende Therapie nicht indiziert. Eine Kontraindikation besteht zudem, wenn die anschließend notwendige Radiotherapie aufgrund technischer Probleme nicht durchgeführt werden kann oder der Anteil der Karzinomgröße an der gesamten Mamma zu hoch ist. (35)

Ist die brusterhaltende Methode kontraindiziert, wird die modifiziert radikale Mastektomie durchgeführt. (35) Hierbei erfolgt die Entfernung des gesamten Brustgewebes, des Fettgewebes in der Achselhöhle, der Pectoralisfaszie sowie von zumindest 10 Level-1- und Level-2-Lymphknoten. Der M. pectoralis bleibt bei dieser Vorgehensweise erhalten. (57)

Bei der radikalen Mastektomie werden im Vergleich zur modifiziert radikalen Mastektomie zusätzlich der M. pectoralis, das gesamte Fettgewebe der Achselhöhle der betroffenen Seite und alle dazugehörigen Lymphknoten entfernt. Da der Methode keine höheren Überlebensraten zugesprochen werden können, wird sie in der Praxis nur noch in seltenen Fällen angewandt. (57)

In der Vergangenheit wurde bei männlichen Patienten häufig eine radikale Mastektomie durchgeführt. Studien konnten jedoch belegen, dass weniger radikale Methoden ähnliche Überlebensraten aufweisen, sodass bei den Männern derzeit hauptsächlich die modifiziert radikale Mastektomie angewandt wird. (72) Bei den Frauen konnte nachgewiesen werden, dass eine BET mit anschließender Radiotherapie in Hinblick auf das Überleben im Vergleich zur modifiziert radikalen Mastektomie ident ist. (35) Gleiches ergab sich für die Männer: Ist genügend Brustgewebe vorhanden, damit ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet werden kann, stellt die brusterhaltende Therapie auch hier eine Alternative dar. (73)

### **1.12.2.2 Operative Therapie der Lymphknoten**

Der Lymphknotenstatus der Axilla stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar. (74) Daher sind die Sentinel-Lymphknotenexstirpation und die axilläre Lymphknotendissektion ein wichtiger Bestandteil der Therapie.

Der Sentinel- oder auch Wächterlymphknoten (SLN) beschreibt jenen bzw. jene Lymphknoten, der bzw. die als erstes im Abflussgebiet des Karzinoms lokalisiert ist bzw. sind. (57) Mithilfe der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) kann der Lymphknotenstatus erfasst werden. (35) Bei einem Anteil an falsch-negativen Ergebnissen von 7,3% spiegelt der Status des Wächterlymphknotens sehr zuverlässig jenen der übrigen axillären Lymphknoten wider. (74) Kann eine Makrometastase nachgewiesen werden, besteht die Indikation zur axillären Dissektion. Diese erfordert eine Resektion von zumindest 10 Level-1- und Level-2-Lymphknoten der Axilla. (35) Bei Ausschluss eines SLN-Befalls, können die übrigen axillären Lymphknoten belassen werden. (57)

Der axilläre Lymphknotenstatus ist auch bei den männlichen Patienten von großer Bedeutung. Eine Studie zeigte, dass 13% aller Patienten, bei denen die axillären Lymphknoten belassen wurden, ein Lokalrezidiv entwickelten, während es in der resezierten Gruppe lediglich 1,2% waren. In jüngster Vergangenheit wurde geprüft, ob die SLNB auch bei den Männern anwendbar ist. (72) Aufgrund der geringen Inzidenz sind große Studien zur Untersuchung der Sensibilität und Spezifität nicht durchführbar. Dennoch konnten einige kleine Studien zeigen, dass die SLNB auch bei männlichen Betroffenen anwendbar ist und den Status der Axilla korrekt widerspiegelt. (75)

### **1.12.3 Adjuvante Therapie**

Die adjuvante Therapie erfolgt im Anschluss an die operative Therapie des Karzinoms und der axillären Lymphknoten. (57) Ziel der Therapie ist die lokale Kontrolle des Karzinoms sowie die Beseitigung von Mikrometastasen. (51) Die adjuvante Therapie beinhaltet die lokale Radiotherapie und die systemische Therapie bestehend aus Chemo-, Hormon- und anti-HER2-Therapie. Die Wahl der geeigneten Therapie richtet sich prinzipiell nach dem vorliegenden molekularen Subtyp. Die nachfolgende Tabelle gibt einen groben Überblick: (57)

<b>molekularer Subtyp</b>	<b>Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor</b>	<b>HER2</b>	<b>Ki-67</b>	<b>adjuvante Therapie</b>
<b>Luminal A</b>	positiv	negativ	niedrig	endokrine Therapie
<b>Luminal B (HER2-negativ)</b>	positiv	negativ	hoch	endokrine Therapie, zusätzlich eventuell Chemotherapie
<b>Luminal B (HER2-positiv)</b>	positiv	positiv	hoch oder niedrig	Chemotherapie + Trastuzumab (+/- Pertuzumab) + endokrine Therapie
<b>HER2-positiv (nicht-luminal)</b>	negativ	positiv	jeder Wert	Chemotherapie + Trastuzumab (+/- Pertuzumab)
<b>Basal-like (Triple-negativ)</b>	negativ	negativ	jeder Wert	Chemotherapie

**Tabelle 9: Therapieschemata in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp. (47, 57)**

### **1.12.3.1 Radiotherapie**

Im Anschluss an eine brusterhaltende Operation soll bei invasiven Mammakarzinomen in jedem Fall eine Radiotherapie der erkrankten Mamma erfolgen. Mithilfe der Bestrahlung kann das Risiko für die Entwicklung eines lokalen Rezidivs erheblich gesenkt werden. (35) Bestrahlt werden das verbleibende Brustgewebe sowie die Thoraxwand mit einer Gesamtdosis von 50 Gray über 5-6 Wochen. (35, 57)

Die Bestrahlung senkt, wie nach brusterhaltender Therapie, auch nach einer Mastektomie das Risiko eines Lokalrezidivs.

Der Nutzen einer lokalen Radiotherapie ist umso größer, je höher das Risiko für einen Rückfall ist. Patienten mit einem T3- und T4-Karzinom, mindestens 3 positiven Lymphknoten sowie positiven Resektionsrändern besitzen ein hohes Risiko und profitieren daher besonders von einer postoperativen Bestrahlung. Bei Patienten mit intermediärem Risiko (T1- und T2-Karzinome, 1-3 positive Lymphknoten sowie zusätzliche Risikofaktoren) kann ein Nutzen nicht eindeutig belegt werden. (35) Männliche Patienten erhalten nach der Mastektomie deutlich häufiger eine postoperative Bestrahlung als Frauen, was vermutlich auf den häufigeren Befall von Mamille und Haut zurückzuführen ist. (72)

Eine Radiotherapie der regionalen Lymphabflussbahnen kann erfolgen, wenn in 3 oder mehr Lymphknoten der Axilla Tumorzellen nachgewiesen werden. Eine weitere Indikation besteht, wenn die befallenen Lymphknoten nicht vollständig reseziert werden können. Bei Vorliegen von Mikrometastasen konnte kein Nutzen nachgewiesen werden. (35)

### **1.12.3.2 Chemotherapie**

Bei den Chemotherapeutika, auch Zytostatika genannt, handelt es sich um Substanzen, die die Zellteilung blockieren. Die Wirkung ist daher umso ausgeprägter, je schneller sich die Zellen eines Gewebes teilen. (74) In der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms finden hauptsächlich Antrazykline (Epi- und Doxorubicin), Taxane (Doce- und Paclitaxel) und Cyclophosphamid Anwendung. (57) Eine adjuvante zytostatische Therapie ist in folgenden Fällen indiziert: (35)

- bei Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativen Karzinomen (35)
- bei fraglich Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiven Karzinomen (35)
- bei Frauen, die in einem jungen Alter erkranken (< 35 Jahre) (35)
- bei einem Karzinom Grad 3 (35)
- bei einem Befall der Lymphknoten (35)
- bei HER2-positiven Karzinomen (gleichzeitige Anti-HER2-Therapie über einen Zeitraum von 12 Monaten mit einer neo- oder adjuvanten Chemotherapie) (35)

Der größte Nutzen einer Chemotherapie konnte für weibliche Patienten unter 50 Jahren belegt werden. (76, 77) Antrazykline zeigen besonders bei HER2-positiven Tumoren ein günstiges Wirkungsprofil. (78)

Taxane werden bevorzugt bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus und bei Patienten ohne Lymphknotenbefall, aber mit bestehenden Risikofaktoren wie Grad2- und Grad-3-, ER- und PR-negativen Karzinomen oder einem Alter unter 35 Jahren, eingesetzt. Eine Chemotherapie mit Antrazyklinen und Taxanen hat eine Dauer von 18-24 Wochen. (35) Ein Überblick über die in der Praxis gängigen Therapieschemata zeigt die nachfolgende Tabelle: (57)

<b>Schema</b>	<b>Substanzen</b>	<b>Dosierung (mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche)</b>
<b>FEC</b>	5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid	500/100/500 bzw. 600/60/600, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
<b>FAC</b>	5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid	500/50/500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
<b>TAC</b>	Taxan + Doxorubicin + Cyclophosphamid	75/50/500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
<b>EC → TH</b>	Epirubicin + Cyclophosphamid → Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) +/- Trastuzumab +/- Pertuzumab	90/600, 4 Zyklen → 100/6, 4 Zyklen, 3-wöchentlich (Taxan eventuell wöchentlich)
<b>TCH</b>	Taxan + Carboplatin + Trastuzumab	75/AUC6/6, 3-wöchentlich, 6 Zyklen

**Tabelle 10: Gängige Schemata in der adjuvanten Chemotherapie. (47, 57)**

Derzeit existieren nur wenige Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei männlichen Patienten. Die bisher vorliegenden Daten zeigen jedoch einen mit den weiblichen Patienten vergleichbaren Effekt, sodass bei den Männern dieselben Richtlinien für eine Chemotherapie angewandt werden. Eine Chemotherapie wird prinzipiell bei einer Tumorgroße von mindestens 1cm sowie bei positivem Lymphknotenstatus empfohlen. Patienten ohne Lymphknotenbefall erhalten eventuell eine Therapie mit Antrazyklinen, während Patienten mit Befall der Lymphknoten eine Therapie mit Antrazyklinen und Taxanen erhalten. (72)

### 1.12.3.3 Endokrine Therapie

Wie schon im Kapitel 1.6 angeführt, wird beim rezeptorpositiven Mammakarzinom das Wachstum des Tumors über die Wirkung der Hormone Östrogen und Progesteron am Östrogen- und Progesteronrezeptor stimuliert. (37) Mithilfe der endokrinen Therapie kann somit das Wachstum des Karzinoms gehemmt werden. Als wichtigste Substanzen sind in der Hormontherapie des Mammakarzinoms die Aromatasehemmer (Exemestan, Letrozol, Anastrozol) und Tamoxifen zu nennen. Durch die Aromatasehemmer wird die Bildung von Östrogenen aus Androgenen gehemmt. (57) Beim Tamoxifen handelt es sich um ein Antiöstrogen, das den Östrogenrezeptor kompetitiv hemmt und somit die proliferative Wirkung des Östrogens unterbindet. (79) Die Therapie sollte erst nach Beendigung der Chemotherapie durchgeführt werden. Es werden folgende Schemata unterschieden: (35)

- Tamoxifen über einen Zeitraum von 5 Jahren (35)
- Aromatasehemmer über einen Zeitraum von 5 Jahren (35)
- Tamoxifen über einen Zeitraum von 2-3 Jahren, anschließend Aromatasehemmer (Gesamtdauer: bis zu 5 Jahre) (35)
- Aromatasehemmer über einen Zeitraum von 2-3 Jahren, anschließend Tamoxifen (Gesamtdauer: bis zu 5 Jahre) (35)
- Tamoxifen über einen Zeitraum von 5 Jahren, anschließend Aromatasehemmer über einen Zeitraum von 5 Jahren (35)

Beim weiblichen Mammakarzinom wird bei den prämenopausalen Frauen die Gabe von Tamoxifen oder die kombinierte Gabe von Aromatasehemmern und LHRH-Analoga, bei den postmenopausalen Frauen die Gabe von Aromatasehemmern empfohlen. (47, 80) Durch die Gabe von Tamoxifen konnte das Risiko für ein Rezidiv über 15 Jahre relativ um 40% und die Sterblichkeit relativ um 31% gesenkt werden. (35) Aufgrund des Therapieerfolges bei den Frauen erfolgte auch bei den männlichen Betroffenen die Gabe von Tamoxifen. (81) Männliche Patienten, die eine Therapie mit Tamoxifen erhielten, zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61% und ein krankheitsfreies Überleben von 56%. Im Gegensatz dazu ergaben sich bei den Patienten, die keine Tamoxifen-Therapie erhielten, eine 5-Jahresüberlebensrate von 44% und ein krankheitsfreies Überleben von 28%. (82)

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann die Gabe von Aromatasehemmern bei männlichen Patienten zum derzeitigen Zeitpunkt nicht uneingeschränkt empfohlen werden. In einer Studie mit 257 Männern, in welcher 50 Betroffene mit Aromatasehemmern therapiert wurden, ergab sich im Vergleich zu den Patienten, die eine Tamoxifen-Therapie erhielten, eine höhere Mortalität. Daher wird derzeit beim männlichen Mammakarzinom die Gabe von Tamoxifen präferiert. (83) Laut aktuellen Empfehlungen sollen die Aromatasehemmer in Kombination mit LHRH-Analoga verabreicht werden. (70)

#### **1.12.3.4 Anti-HER2-Therapie**

Bei der Trastuzumab-Therapie handelt es sich um eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern, die auf HER2-positive Tumore beschränkt ist. (57) Studien konnten belegen, dass die Anti-HER2-Therapie das Risiko für ein Rezidiv um 45-50% und die Sterblichkeit um 30% senkt. Die Gabe von Trastuzumab sollte bevorzugt gleichzeitig mit der Verabreichung der Taxane während der Chemotherapie erfolgen. Eine Indikation besteht bei HER2-positiven Karzinomen mit positivem Lymphknotenstatus oder bei HER2-positiven-Tumoren ohne Lymphknotenbefall mit einer Größe von mindestens 1cm. Die Trastuzumab-Gabe erfolgt insgesamt über einen Zeitraum von 12 Monaten und kann wöchentlich oder in einem Intervall von 3 Wochen verabreicht werden. Zusätzlich muss bei einer Trastuzumab-Gabe vor und während der Therapie die linksventrikuläre Auswurffraktion kontrolliert werden. Studien zeigten, dass eine Herzinsuffizienz durch die Therapie mit Trastuzumab verursacht werden kann, vor allem wenn zusätzlich Antrazykline verabreicht wurden. (35)

#### **1.12.4 Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms**

Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom unterscheidet man das Auftreten eines Lokalrezidivs und die Fernmetastasierung. Man spricht von einem Lokalrezidiv, wenn Tumorgewebe erneut in der Thoraxwand, den regionären Lymphknoten oder der Mamma selbst auftritt. (57) Tritt das Rezidiv in der Mamma auf, so ist die Mastektomie die Therapie der Wahl. Eine brusterhaltende Operation sollte nur in Ausnahmefällen, beispielsweise bei langem krankheitsfreiem Intervall, durchgeführt werden. Bei Rezidiven in den regionären Lymphknoten oder der Thoraxwand wird ebenfalls die vollständige operative Resektion empfohlen.

Eine anschließende Bestrahlung sollte vor allem dann in Erwägung gezogen werden, wenn diese in der primären Therapie nicht durchgeführt wurde. (35) In der Behandlung der Fernmetastasierung stellt die Systemtherapie den Goldstandard dar. (57) Die Chemotherapie kann als Mono- oder Polychemotherapie erfolgen. (35) Eine Indikation besteht für männliche Betroffene bei fehlendem Ansprechen auf eine endokrine Therapie oder bei Auftreten von Viszeralmetastasen. (72) Eine Polychemotherapie wird nur bei sehr schnellem Tumorwachstum oder bei ausgeprägter Symptomatik empfohlen. Antrazykline zeigen unter den Zytostatika in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms die beste Wirkung. Sie sind daher besonders dann indiziert, wenn sie in der Primärtherapie nicht verabreicht wurden. Aufgrund der geringeren Toxizität ist die endokrine Therapie der Chemotherapie vorzuziehen und gilt derzeit bei Hormonrezeptor-positiven metastasierten Karzinomen als Standardtherapie. Bei den weiblichen Patienten beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Remission 60%. Vor der Menopause kommt bevorzugt Tamoxifen zum Einsatz, während nach der Menopause in erster Linie Aromatasehemmer verabreicht werden. (35) In der Therapie des metastasierten männlichen Mammakarzinoms wird, analog zur adjuvanten Therapie, die Gabe von Tamoxifen empfohlen. Über 80% aller männlichen Betroffenen mit positivem Hormonrezeptorstatus sprechen positiv auf die Behandlung an. (84-87) Der Gebrauch von Aromatasehemmern bei Männern ist bisher nicht ausreichend untersucht. In einer retrospektiven Studie mit 15 eingeschlossenen Patienten lag die Ansprechrate lediglich bei 40%. (88-91) Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Tumor profitieren von einer Anti-HER2-Therapie. Diese kann als Trastuzumab-Monotherapie erfolgen oder kombiniert mit einer Chemotherapie verabreicht werden. (35) Die Wirkung von Trastuzumab auf das metastasierte männliche Mammakarzinom ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend belegt. Aufgrund der hohen Wirksamkeit bei Frauen, wird die Anwendung bei den Männern jedoch ebenfalls empfohlen. (72)

### 1.13 Prognose

Die prognostischen Faktoren geben einen Hinweis auf den weiteren Krankheitsverlauf. Zu den wichtigsten Faktoren gehören Karzinomtyp, Staging, Grading, Lymphknotenstatus, Lymph- und Gefäßeinbrüche und Rezeptorstatus. (26)

- Karzinomtyp: Die NST-Karzinome weisen eine 10-Jahres-Überlebensrate von 35-50% auf. (31) Studien zeigten, dass die lobulären invasiven Karzinome in den ersten 10 Jahren eine bessere oder ähnliche Überlebensrate aufweisen. Aufgrund der höheren Inzidenz an Fernmetastasen und Lokalrezidiven ergibt sich jedoch im weiteren Verlauf ein im Vergleich zu den NST-Karzinomen schlechteres Langzeitüberleben. (32)
- Staging: Beurteilt werden vor allem die Größe des Tumors, der Befall von regionären Lymphknoten sowie eine eventuell bestehende Metastasierung. (26) Männliche Mammakarzinome weisen im Stadium I eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78% auf, während diese bei Stadium IV-Karzinomen nur noch bei 14% liegt. (72)
- Grading: Schlecht differenzierte Karzinome (Grad III) zeigen einen aggressiveren Verlauf und rezidivieren bzw. metastasieren häufiger als gut differenzierte Karzinome (Grad I). (26)
- Lymphknotenstatus: Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste prognostische Faktor. (26) Bei einem negativen Lymphknoten-Status beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 84%. Sind 1-3 Lymphknoten befallen, liegt sie bei 44% und bei einem Befall von mehr als 4 Lymphknoten nur noch bei 14%. (92)
- Lymph- und Gefäßeinbrüche: Die Lymph- und Gefäßeinbrüche sind in den meisten Fällen im Randbereich des Tumors nachweisbar: (33) Eine schlechtere Prognose ist mit dem Einbruch des Karzinoms in Blut- und Lymphgefäße assoziiert. (26)

- Rezeptorstatus: Das Wachstum von ER-positiven Karzinomen kann durch Tamoxifen und Aromatasehemmer gehemmt werden. Je höher die Expression von Östrogenrezeptoren ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen einer endokrinen Therapie und umso besser ist die Prognose. ER-negative Karzinome zeigen im Vergleich zu ER-positiven Tumoren daher eine niedrigere Überlebensrate. Karzinome, die zusätzlich einen positiven Progesteronrezeptor-Status aufweisen, zeigen eine Ansprechrate von 60% und somit die beste Prognose. Die Ansprechrate von ER-und PR-negativen Karzinomen liegt hingegen nahezu bei 0%. (37)

Abgesehen von diesen Hauptprognosefaktoren ist aufgefallen, dass schwarze Männer im Vergleich zu Weißen eine schlechtere Prognose aufweisen. (93, 94) Schwarze zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie einen Befall der regionären Lymphknoten. Zudem sind die Karzinome eher Hormonrezeptor-negativ und schlecht differenziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei den Schwarzen bei 66%, während sie bei den weißen Betroffenen 90% beträgt. (93)

## **2 Material und Methoden**

Die Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse sowie eine Literaturrecherche zum Thema „männliches Mammakarzinom“. Sie soll einen Überblick über die Histologie und Stadien dieser seltenen Erkrankung des Mannes geben und die Therapie und Überlebensdaten darstellen. Zudem sollen die Ergebnisse dieser Analyse im Anschluss mit den Daten der publizierten Literatur für männliche sowie weibliche Betroffene verglichen werden. Nach dem Einreichen des Konzeptformulars erfolgte die Literaturrecherche mithilfe von Fachbüchern und Datenbanken wie beispielsweise „PubMed“. Die Studie wurde am Universitätsklinikum für Innere Medizin an der klinischen Abteilung für Onkologie in Graz durchgeführt. Die Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erfolgte vor Beginn der Recherche mit der Nummer EK 29-625 ex 16/17.

### **2.1 Patientenkollektiv**

4 Patienten wurden aufgrund von fehlenden Einträgen im Onkologiesystem zu Beginn ausgeschlossen. Im weiteren Verlauf wurden weitere 7 Patienten ausgeschlossen, da sie von einem Carcinoma in situ und nicht von einem invasiven Mammakarzinom betroffen waren. Das Patientenkollektiv umfasste somit 113 männliche Betroffene, bei denen an der klinischen Abteilung für Onkologie am Universitätsklinikum für Innere Medizin im Zeitraum 1983 bis 2017 die Diagnose eines Mammakarzinoms erfolgte. Der jüngste Patient war 20 Jahre alt, der älteste Patient 93 Jahre. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 10,4 Jahre.

### **2.2 Datenherkunft**

Die Dokumentation erfolgte durch die klinische Abteilung für Onkologie am Universitätsklinikum für Innere Medizin in Graz. Den Patienten wurden Identifikationsnummern zugeteilt und die Daten somit anonymisiert.

### **2.3 Datenerfassung**

Zur Erfassung der Daten wurde das Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ verwendet. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden die Daten zunächst in einer Access Datenbank dokumentiert und im Anschluss in eine „Microsoft Excel“ Tabelle exportiert.

Die statistische Analyse wurde in Folge anhand der „Microsoft Excel“ Tabelle durchgeführt. Folgende Daten wurden erfasst:

- Alter
- Betroffene Seite
- Histologie
- Grading
- Hormonrezeptor- und HER2-Status
- Ki-67-Proliferationsindex
- TNM-Klassifikation
- Therapie (neoadjuvant, operativ, adjuvant, palliativ)
- Lokal- und Fernmetastasierung
- Auftreten von Sekundärkarzinomen
- Zeitpunkt der Progression
- Tod des Patienten

## **2.4 Definition der Endpunkte**

Für diese Diplomarbeit wurden als Hauptendpunkte Lokalrezidiv, Fernmetastasierung und Gesamtüberleben festgelegt. Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von der Diagnose des Mammakarzinoms bis zum Tod des Patienten oder bis zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation, aus welcher hervorgeht, dass der Patient noch nicht verstorben war. Die Analyse des OS beinhaltete auch Brustkrebs-unspezifische Todesursachen. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wurde definiert als die Zeit von der Diagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Metastasierung, bis zum Tod des Patienten oder dem Zeitpunkt der letzten Dokumentation, aus welcher hervorgeht, dass der Betroffene noch am Leben war. In die Analyse des DFS wurden ebenfalls alle, auch Brustkrebs-unspezifische Todesursachen miteinbezogen.

## **2.5 Datenauswertung**

Die Diplomarbeit wurde mithilfe des Programmes „Microsoft Word“ verfasst. Die statistische Auswertung und Erstellung der Diagramme erfolgte mit dem Programm „Microsoft Excel“ und mit der Statistik-Software Stata (Mac Version 16.0, Stata Corp., Houston, TX, USA).

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Median [25-75 Perzentile] beschrieben, während kategoriale Variablen in Absolutzahlen (%) angegeben wurden. Das mediane Follow-up wurde mit der inversen Kaplan-Meier Methode nach Schemper & Smith geschätzt. Wahrscheinlichkeiten von OS und DFS wurden mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet, während das Risiko für eine Fernmetastasierung mit einer Competing Risk Cumulative Schätzung berechnet wurde. In dieser Competing Risk Analyse wurde der Tod (unabhängig der Todesursache) als Competing Event betrachtet.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Altersverteilung

Die männlichen Betroffenen waren zum Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich 66 Jahre alt. Der jüngste Patient war bei der Diagnose des Mammakarzinoms 20 Jahre alt, der älteste Patient 93 Jahre.

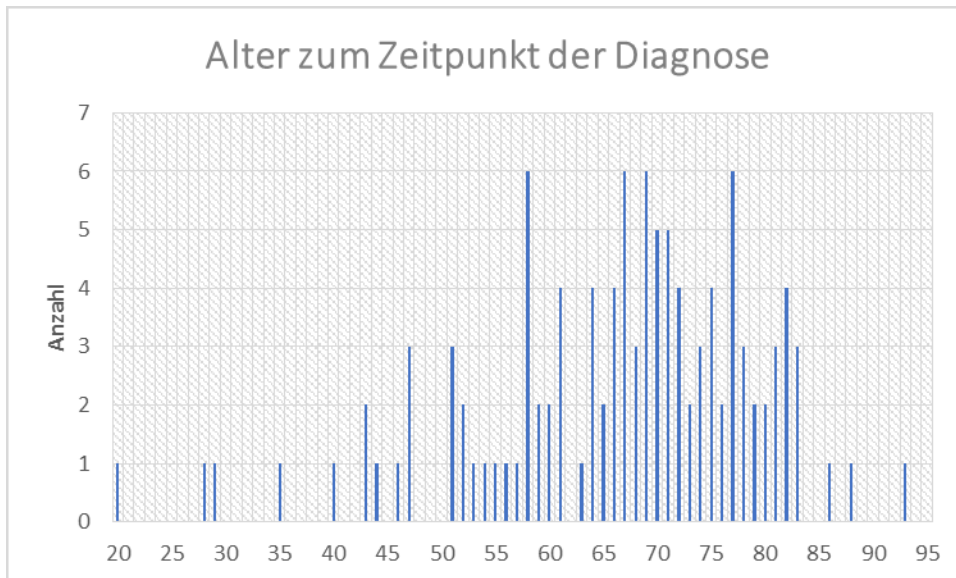


Abbildung 17: Altersverteilung des männlichen Mammakarzinoms.

#### 3.2 Betroffene Seite

Unter allen Betroffenen zeigte sich bei 58 Patienten (51,3%) ein Befall der linken Brust. 54 Männer (47,8%) wiesen ein rechtsseitiges Mammakarzinom auf. Bei 1 Mann (0,9%) waren sowohl die linke als auch die rechte Brust betroffen.

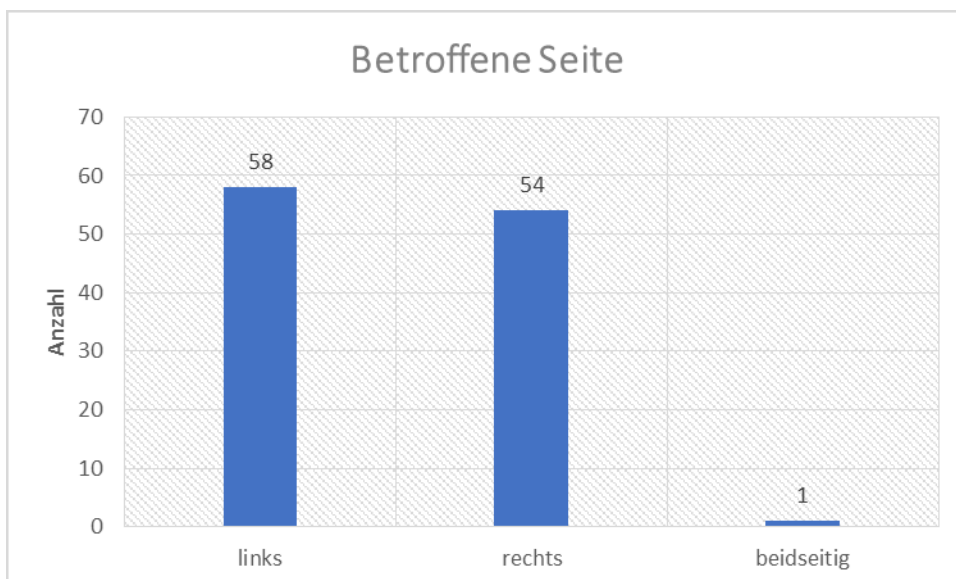


Abbildung 18: Betroffene Brust beim männlichen Mammakarzinom.

### 3.3 Klassifikation

Unter allen 113 Patienten wurde bei 112 Männern der histologische Typ bestimmt. Bei 1 Betroffenen (0,9%) war die Histologie nicht bekannt.

Wie Abbildung 19 zeigt, konnte bei 100 Betroffenen ein NST-Karzinom nachgewiesen werden. Dieses stellte mit einem Anteil von 88,5% aller Fälle den am häufigsten vorkommenden histologischen Typ dar. Das lobuläre invasive Karzinom konnte bei 2 Männern festgestellt werden. Mit einem Anteil von 1,8% war dieses der seltenste Typ in dieser Studienpopulation. Die Kombination aus NST- und lobulärem invasiven Karzinom ergab sich in 3 Fällen (2,7%). Bei 7 Betroffenen (6,2%) ergab sich einer der folgenden Subtypen:

- Medulläres Mammakarzinom mit 14,3% (1 Patient)
- Papilläres Mammakarzinom mit 42,9% (3 Patienten)
- Muzinöses Mammakarzinom mit 28,6% (2 Patienten)
- Invasives apokrines Mammakarzinom mit 14,3% (1 Patient)

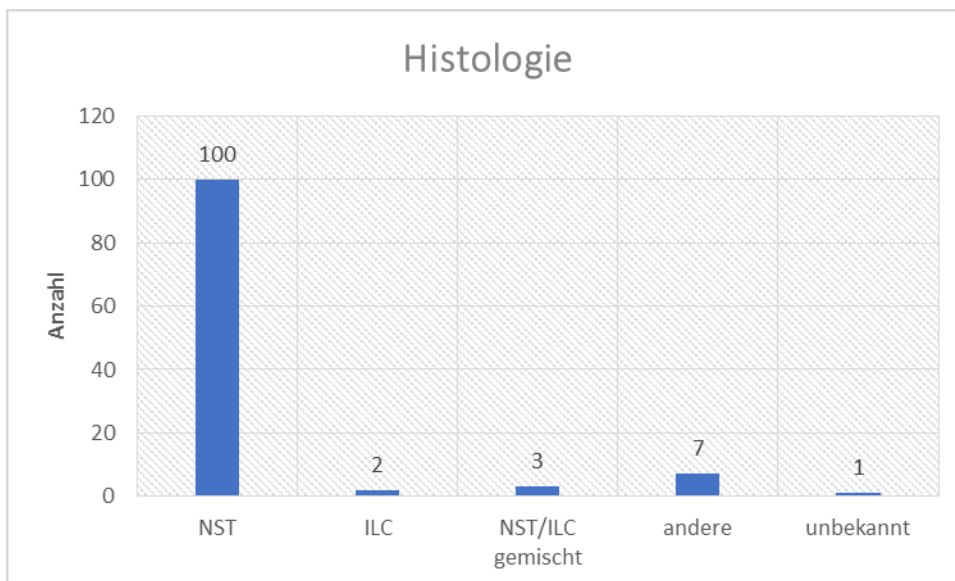


Abbildung 19: Histologie des männlichen Mammakarzinoms.

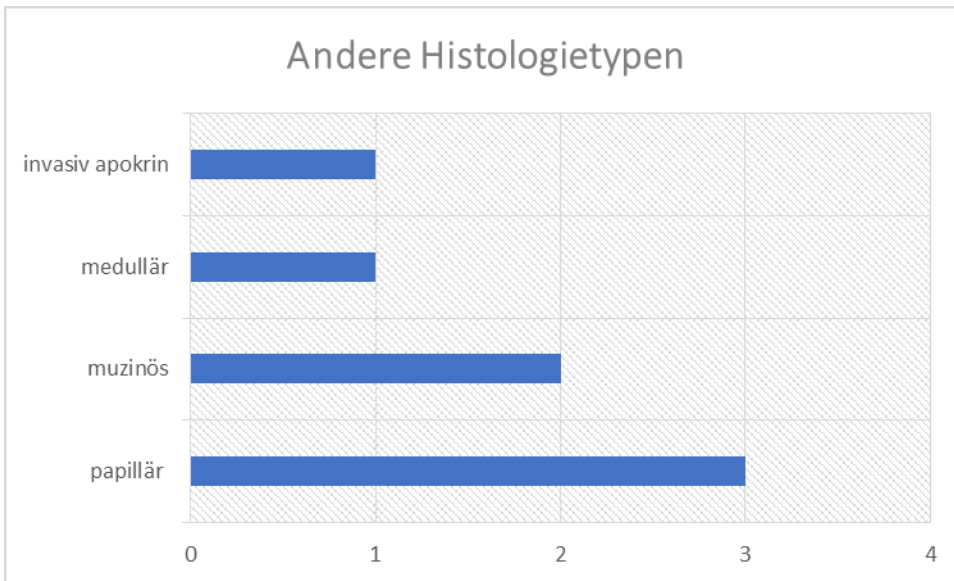


Abbildung 20: Andere Histologietypen.

### 3.3.1 DCIS-Komponente

Wie in Abbildung 21 aufgelistet, wurde bei einem Großteil der Männer (90,3%) histologisch keine DCIS-Komponente beschrieben. 11 Betroffene (9,7%) zeigten in der Histologie zusätzlich ein DCIS.

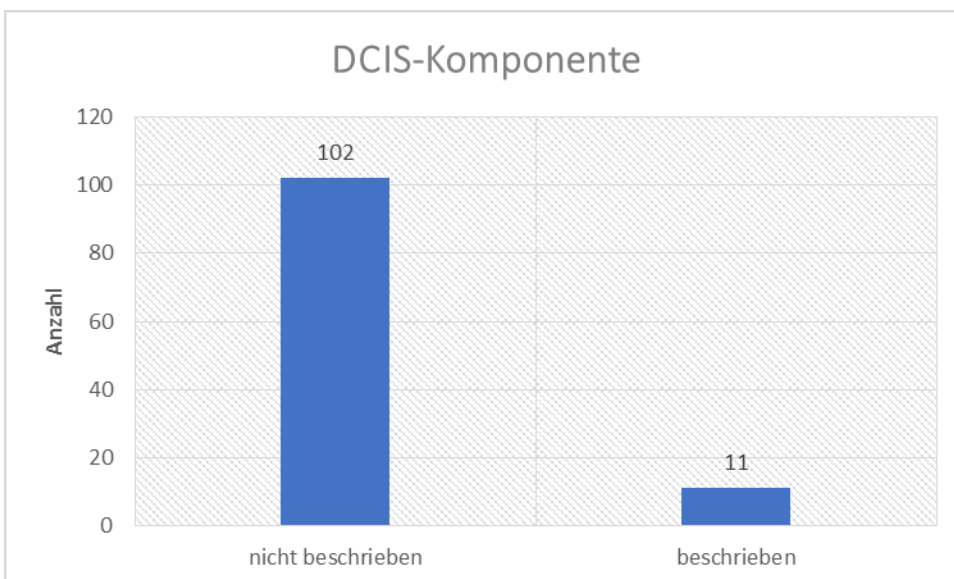


Abbildung 21: DCIS-Komponente.

### 3.4 Histologisches Grading

Der histologische Grad wurde bei 111 Patienten bestimmt. Bei 2 Betroffenen (1,8%) waren keine Angaben zum Differenzierungsgrad vorhanden. Unter den übrigen Patienten hatten 7 Männer (6,2%) ein gut differenziertes Mammakarzinom vom histologischen Grad 1.

Mit einem Anteil von 49,6% (56 Männer) zeigte ein Großteil der Betroffenen einen histologischen Grad 2. Ein schlecht differenziertes Karzinom (Grad 3) konnte bei 48 Patienten (42,5%) nachgewiesen werden.

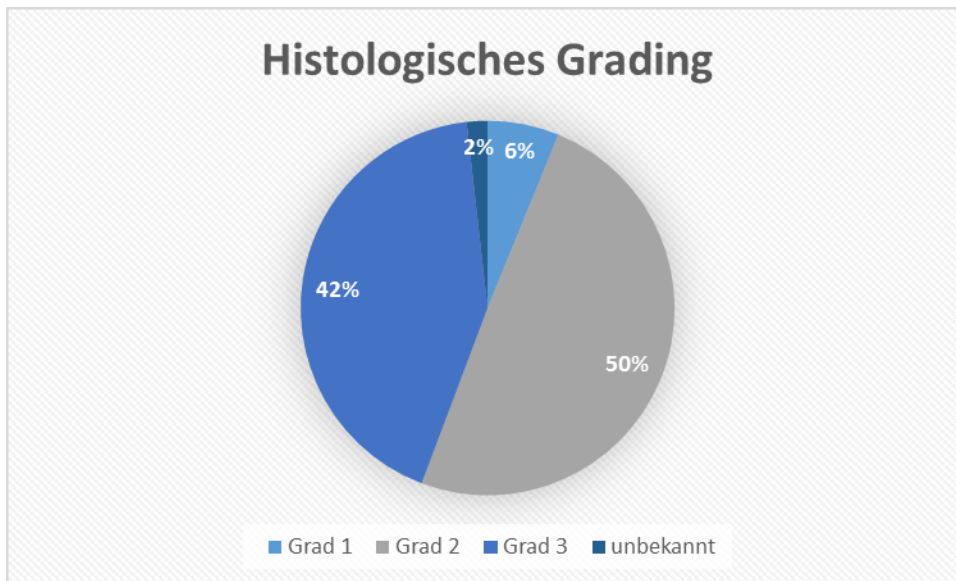
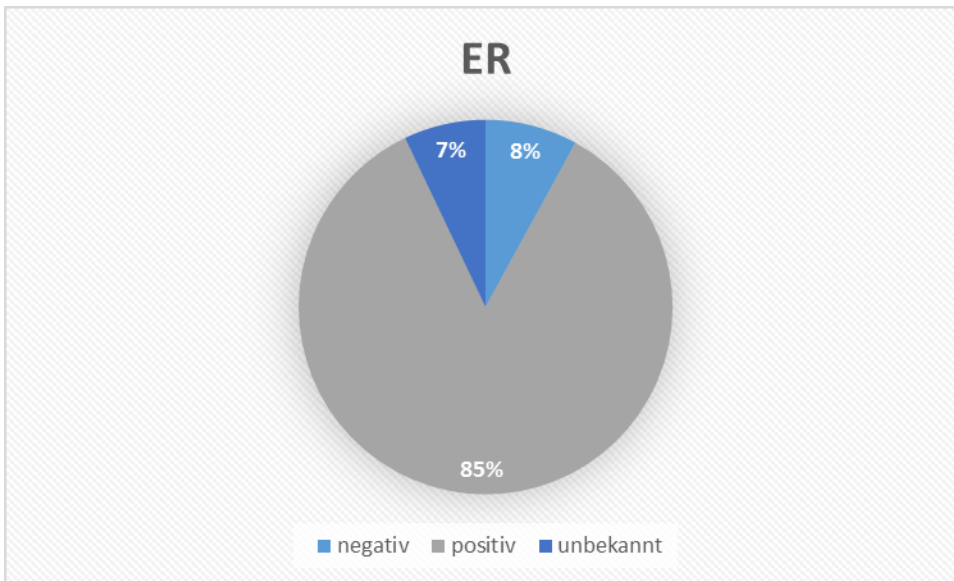


Abbildung 22: Histologisches Grading.

### 3.5 Hormonrezeptorstatus

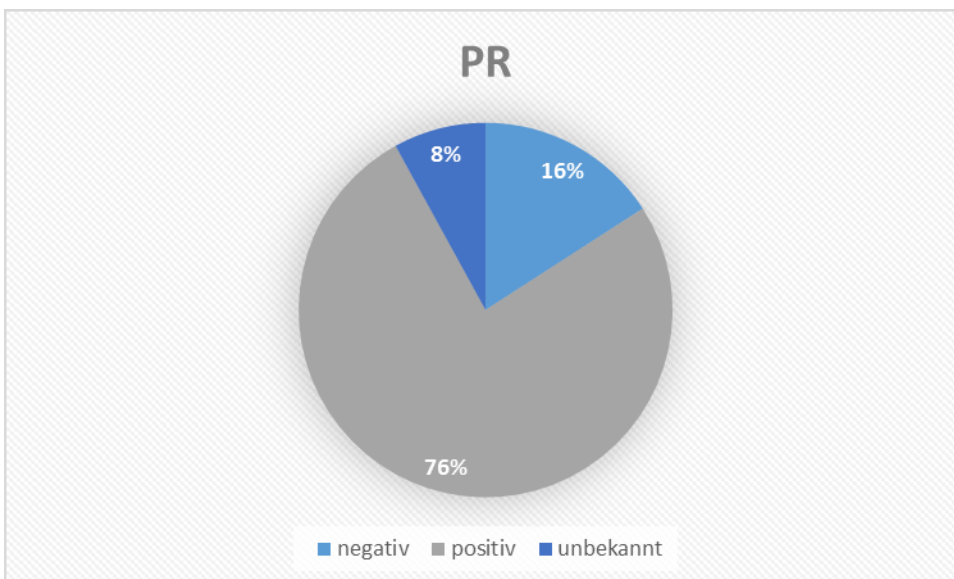
Beim Hormonrezeptorstatus wurde aufgrund der über die Jahre wechselnden und somit uneinheitlichen Klassifikationen auf die Einteilung in gering-, mittel- und hochgradig positiv verzichtet. Es wurde somit sowohl bei den Östrogenrezeptoren als auch bei den Progesteronrezeptoren zwischen einem positiven und einem negativen Status unterschieden.

Der Östrogenrezeptorstatus wurde bei 105 Männern bestimmt. 85,0% aller männlichen Mammakarzinome (96 Fälle) exprimierten Östrogenrezeptoren. In 8,0% der Fälle (9 Fälle) konnte keine Expression nachgewiesen werden. Der Status blieb in 8 Fällen (7,1%) unbekannt. Somit zeigte ein Großteil dieser Studienpopulation einen positiven Östrogenrezeptorstatus.



**Abbildung 23: Östrogenrezeptorstatus.**

Der Progesteronrezeptorstatus wurde bei 104 Betroffenen bestimmt. In 9 Fällen (8,0%) waren keine Daten vorhanden. 86 Erkrankte (76,1%) wiesen einen positiven Status auf. Somit konnte in der Mehrheit der Fälle eine Expression von Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden. In 15,9% der Fälle (18 Männer) ergab sich ein negativer Status.

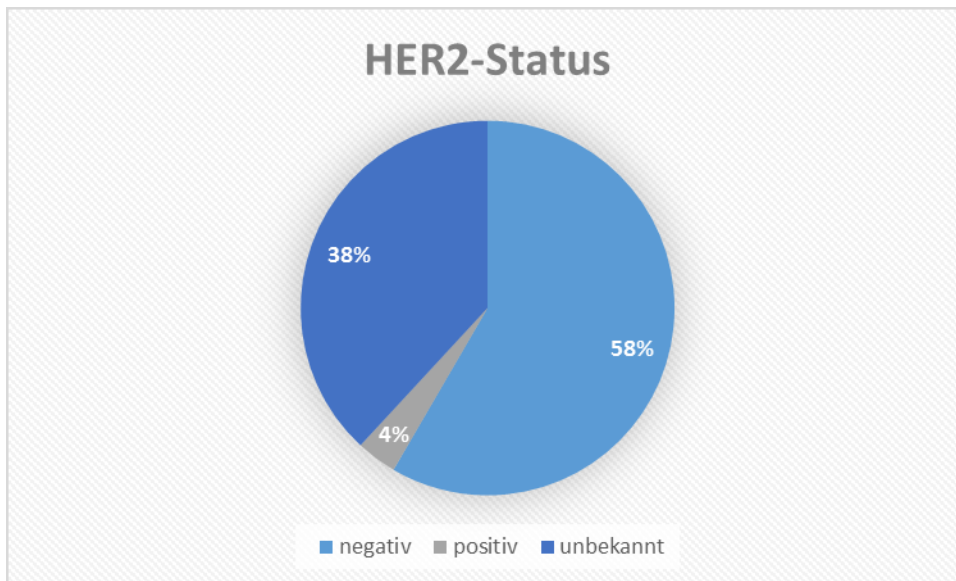


**Abbildung 24: Progesteronrezeptorstatus.**

### 3.6 HER2- und Ki-67-Status

Der HER2- und Ki-67-Status wurde aufgrund der Neuheit dieser beiden Parameter nur bei einem Teil der Studienpopulation bestimmt.

Ein HER2-positives Mammakarzinom konnte bei 4 Männern (3,5%) nachgewiesen werden. In 58,4% aller Fälle (66 Männer) ergab sich ein negativer HER2-Status. Bei 43 Erkrankten (38,1%) waren bezüglich des Status keine Informationen vorhanden.



**Abbildung 25: HER2-Status.**

Der Ki-67-Status wurde bei 44 Männern bestimmt und war in 61,1% aller Fälle (69 Betroffene) aufgrund des damaligen diagnostischen Vorgehens nicht bekannt. In der Gruppe der 44 analysierten Patienten lag der Ki-67-Proliferationsindex in 9,1% der Fälle (4 Betroffene) bei weniger als 10%, in 61,4% der Fälle (27 Betroffene) bei 10-30% und in 29,5% der Fälle (13 Betroffene) bei über 30%.

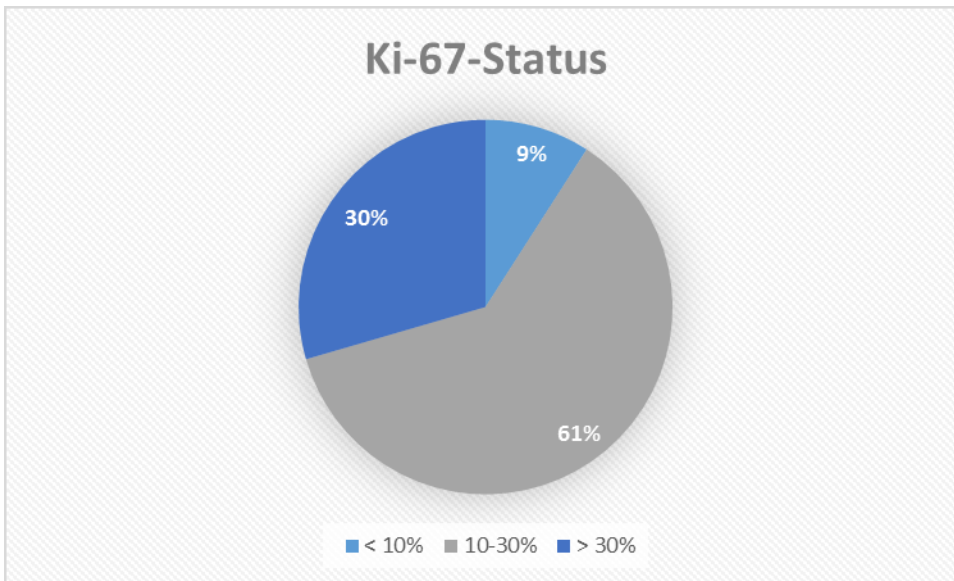


Abbildung 26: Ki-67-Status in der Gruppe der 44 analysierten Patienten.

### 3.7 T-Klassifikation

Das T-Stadium wurde bei 103 Patienten bestimmt. In 8,8% der Fälle (10 Patienten) blieb die Größe des Primärtumors unbekannt. 38 Betroffene (33,6%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms im Stadium T1, 40 Betroffene (35,4%) im Stadium T2, 4 Betroffene (3,5%) im Stadium T3 und 21 Betroffene (18,6%) im Stadium T4. Somit wurde das männliche Mammakarzinom in dieser Studienpopulation am häufigsten im Stadium T2 diagnostiziert, was einer Tumorgöße zwischen 2cm und maximal 5cm entspricht.

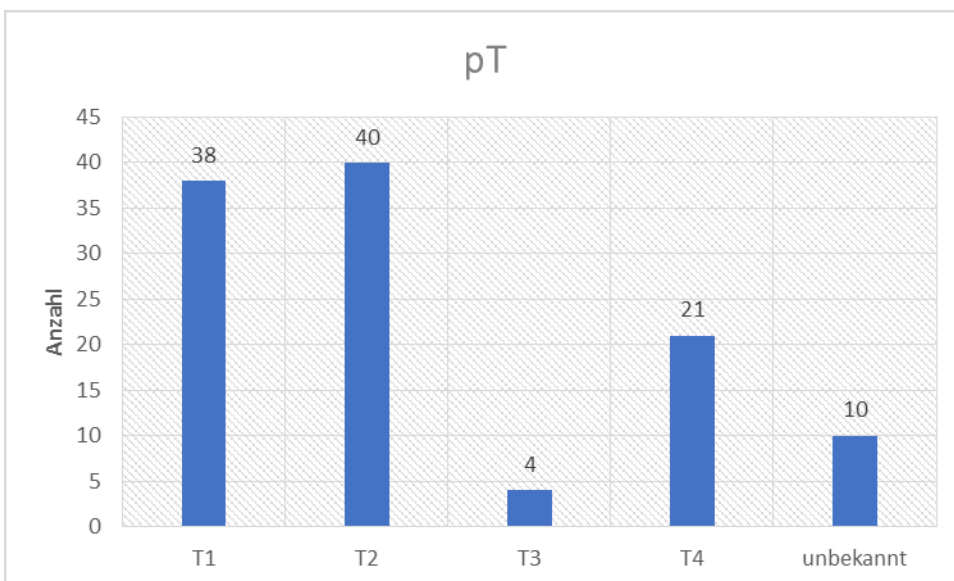


Abbildung 27: T-Klassifikation.

### 3.8 N-Klassifikation

Bei der Beurteilung der regionären Lymphknoten wurde aufgrund der über die Jahre wechselnden Klassifikationen nicht zwischen dem Stadium N0, N1, N2 und N3 unterschieden, sondern zwischen einem Befall der Lymphknoten (pN positiv) und einem negativen Lymphknotenstatus (pN negativ). Der Lymphknotenstatus wurde bei 100 Betroffenen bestimmt und blieb bei 13 Patienten (11,5%) unbekannt. Bei einem Großteil der Patienten (69 Patienten, 61,1%) konnten Metastasen in den regionären Lymphknoten nachgewiesen werden. 31 Betroffene (27,4%) zeigten einen negativen Lymphknotenstatus.

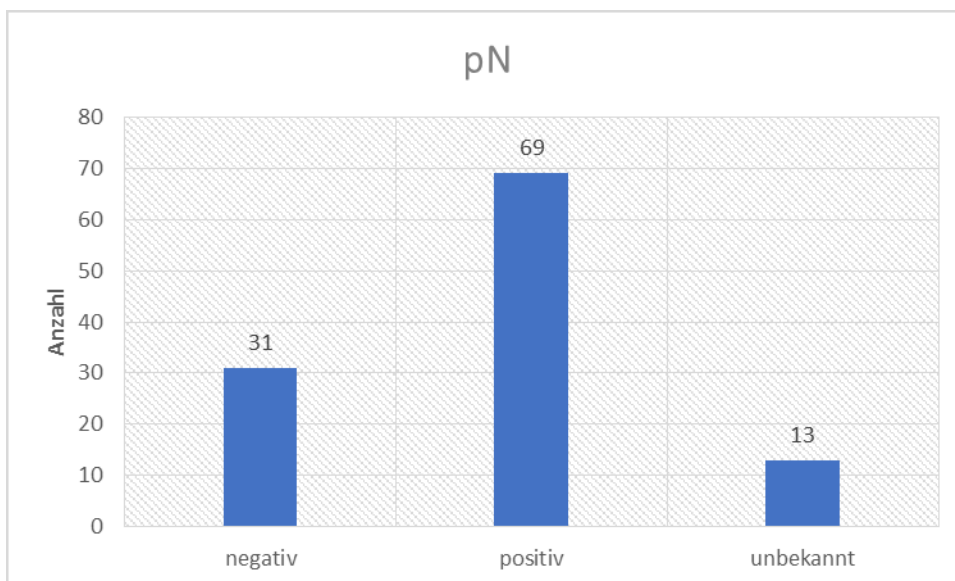
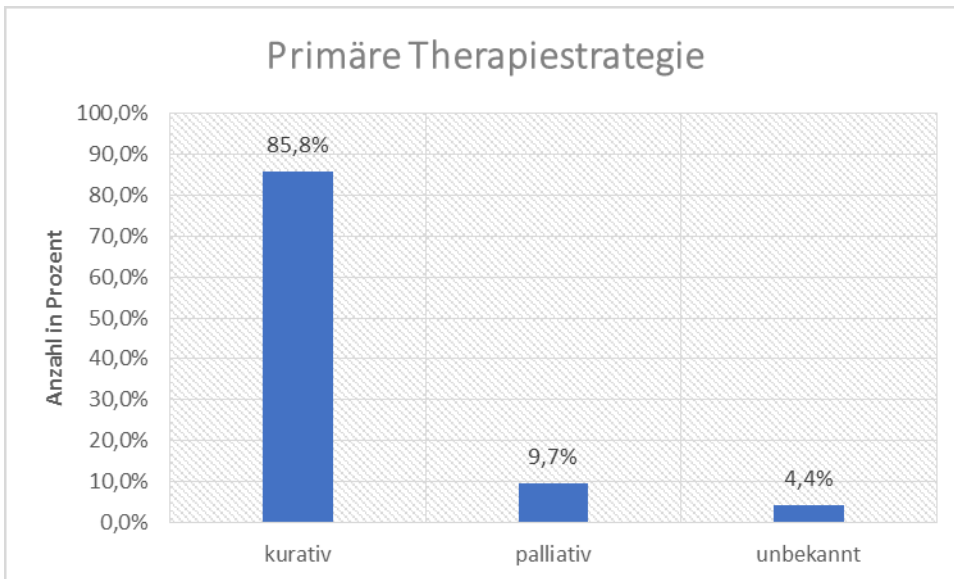


Abbildung 28: N-Klassifikation.

### 3.9 Primäre Therapiestrategie

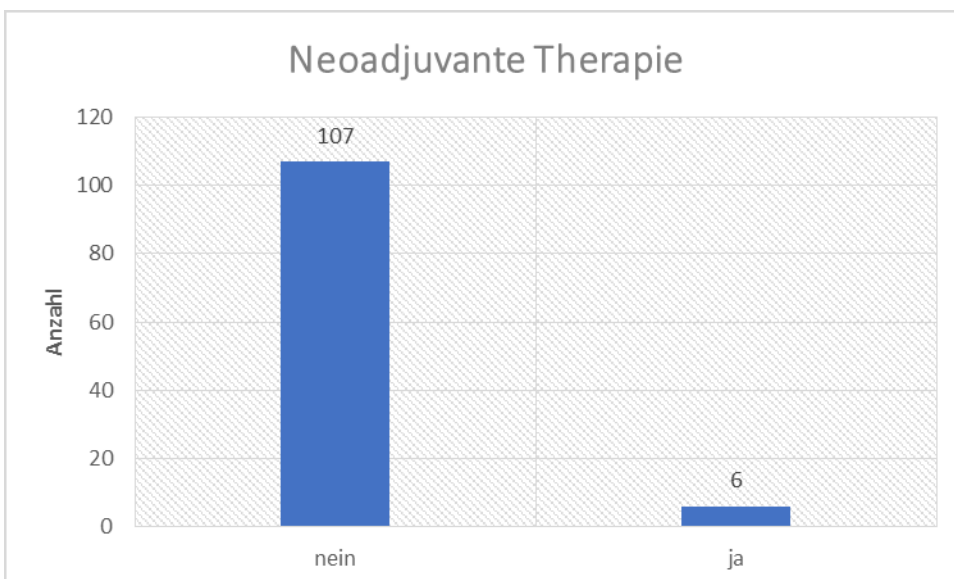
Die primäre Therapiestrategie konnte in 108 Fällen ermittelt werden. In 5 Fällen (4,4%) war das primäre Vorgehen unbekannt. Bei 97 Patienten (85,8%) bestand zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms ein kurativer Ansatz. 11 Erkrankte (9,7%) wurden primär palliativ behandelt.



**Abbildung 29: Primäre Therapiestrategie des männlichen Mammakarzinoms.**

### **3.10 Neoadjuvante Therapie**

Von den 113 erkrankten Männern haben 6 Patienten (5,3%) eine neoadjuvante Therapie erhalten. 94,7% aller Männer (107 Betroffene) wurden nicht neoadjuvant therapiert.



**Abbildung 30: Durchführung einer neoadjuvanten Therapie.**

Unter den 6 neoadjuvant behandelten Patienten erhielten 5 Betroffene (83,3%) eine neoadjuvante Chemotherapie. 2 Erkrankten wurden die Wirkstoffe Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) verabreicht. 1 Patient erhielt eine Kombination aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (FEC/T) und 1 weiterer Patient die Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Paclitaxel (TAC). 1 Betroffener wurde mit den Wirkstoffen Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel und Trastuzumab (EC -> TH) behandelt. 1 erkrankter Patient (16,7%) erhielt eine neoadjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen.

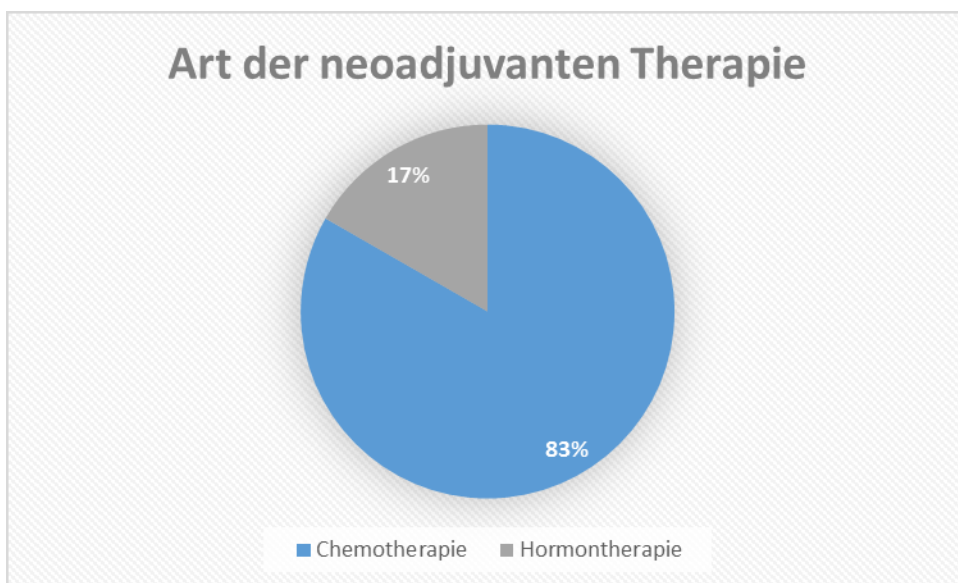


Abbildung 31: Art der neoadjuvanten Therapie.

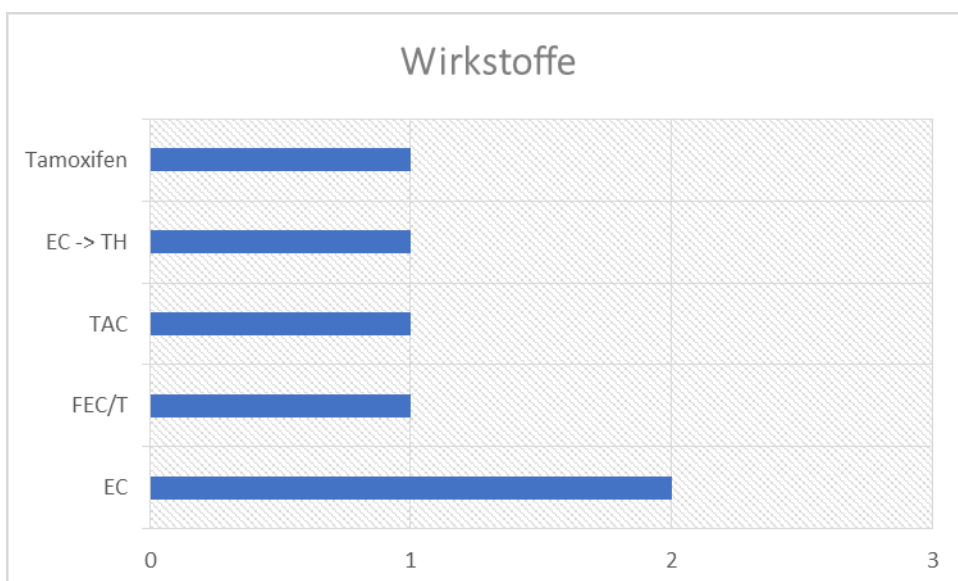


Abbildung 32: Wirkstoffe der neoadjuvanten Chemo- und Hormontherapie.

### 3.11 Operative Therapie

#### 3.11.1 Operative Therapie des Karzinoms

Unter allen 113 betroffenen Männern wurde das Mammakarzinom in 38 Fällen (33,6%) biopsiert und operiert, in 2 Fällen (1,8%) biopsiert und in 73 Fällen (64,6%) operiert.

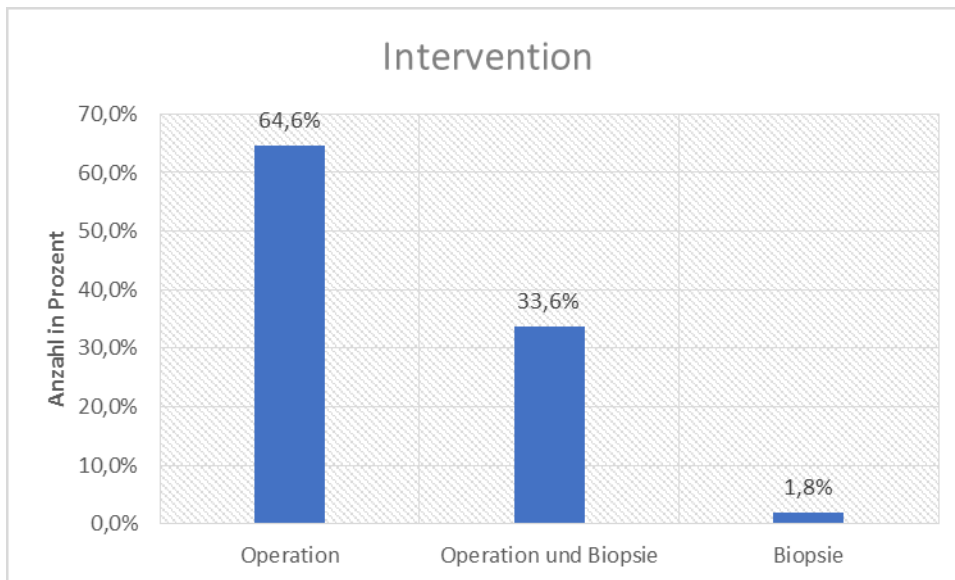


Abbildung 33: Art der Intervention.

Der Primärtumor wurde insgesamt in 111 Fällen operiert. 2 Patienten (1,8%) unterzogen sich einer Biopsie, jedoch keiner Operation. Eine brusterhaltende Operation wurde bei 10 Männern (8,8%), eine radikale Mastektomie bei 101 Männern (89,4%) durchgeführt.

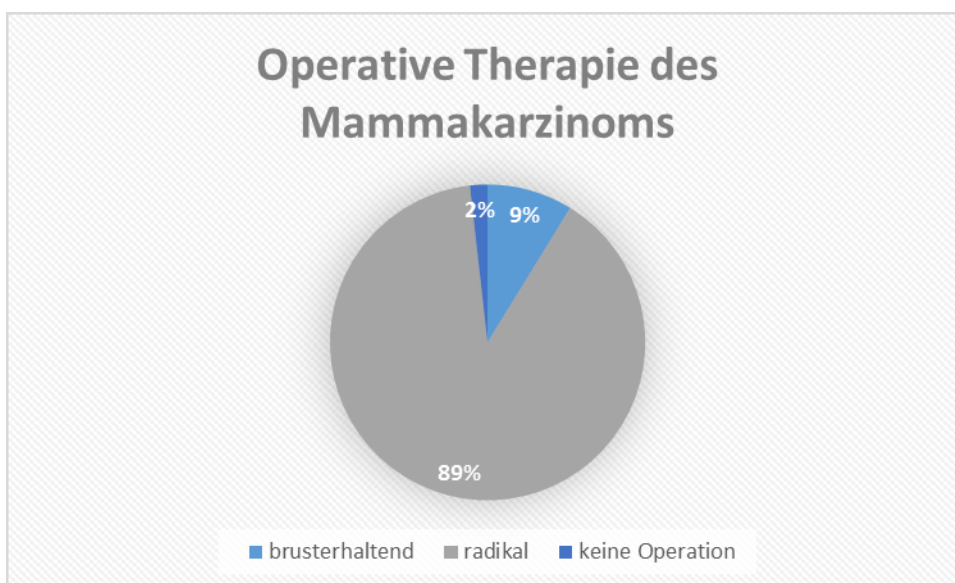


Abbildung 34: Operative Therapie des männlichen Mammakarzinoms.

### 3.11.2 Operative Therapie der Lymphknoten

Unter den 113 männlichen Betroffenen blieb der operative Status der regionären Lymphknoten bei 8 Patienten (7,1%) unbekannt. Die Sentinel-Lymphknotenexstirpation erfolgte in 8,8% aller Fälle (10 Patienten). Bei dem Großteil aller Männer (95 Betroffene, 84,1%) wurde eine axilläre Dissektion durchgeführt.

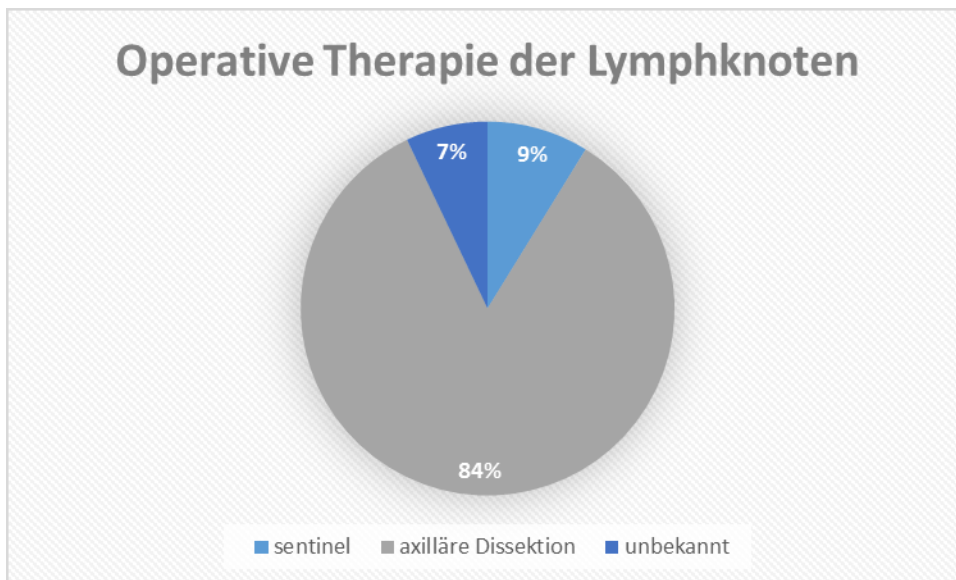


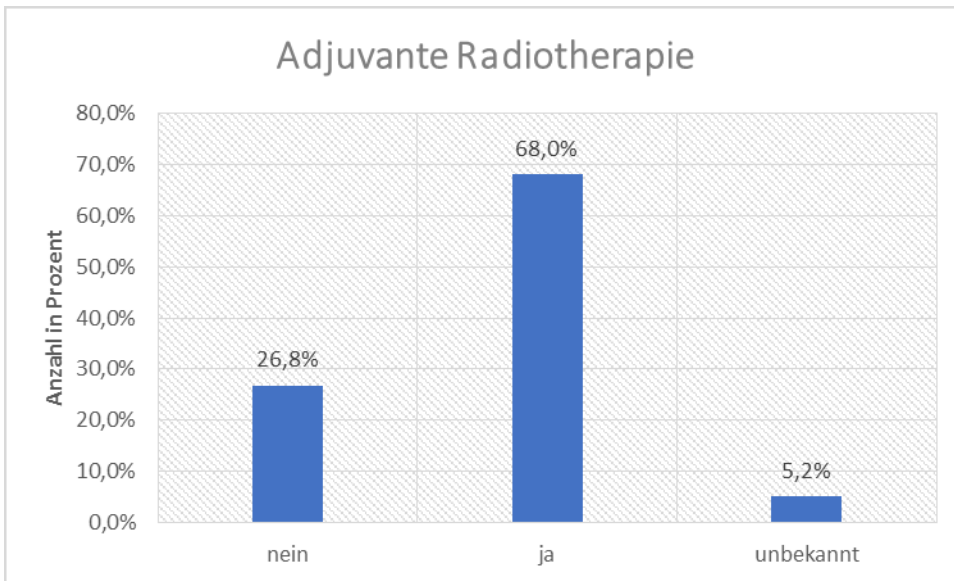
Abbildung 35: Operative Therapie der regionären Lymphknoten.

## 3.12 Adjuvante Therapie

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 97 erkrankten Männer, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose ein kurativer Ansatz verfolgt wurde.

### 3.12.1 Adjuvante Radiotherapie

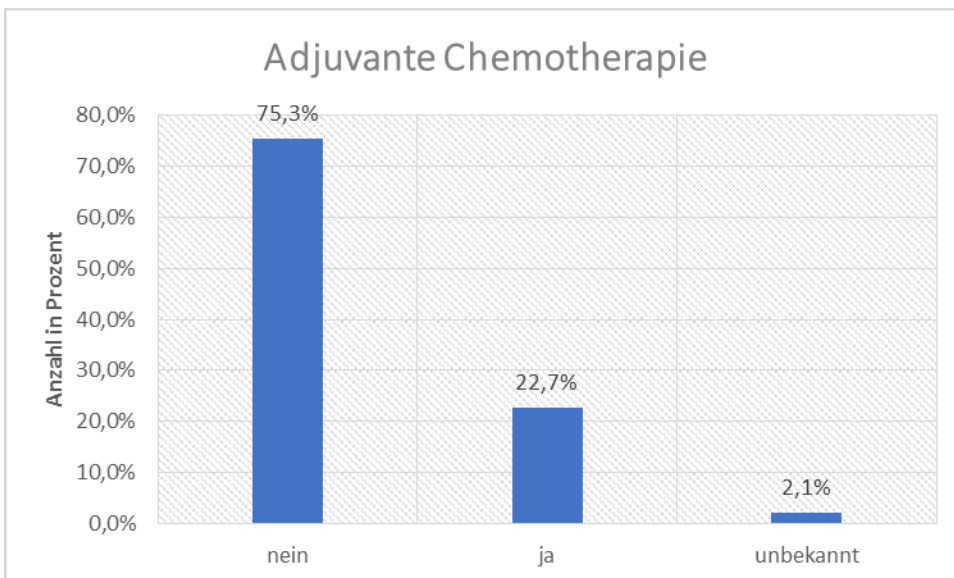
Unter allen 97 Patienten wurde bei 68,0% aller Männer (66 Patienten) eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. 26,8% der Betroffenen (26 Patienten) wurden nicht adjuvant bestrahlt. In 5,2% der Fälle (5 Patienten) bestanden keine Informationen zur adjuvanten Radiotherapie.



**Abbildung 36: Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie.**

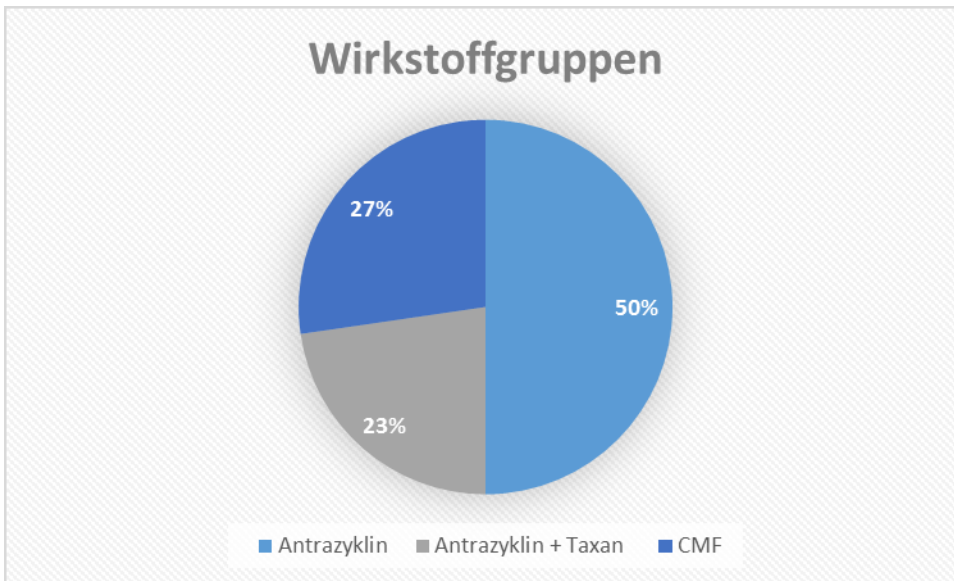
### 3.12.2 Adjuvante Chemotherapie

Unter allen 97 kurativ therapierten Patienten erhielten 22 Betroffene (22,7%) eine adjuvante Chemotherapie. Mit einem Anteil von 75,3% (73 Patienten) wurde der Großteil chemotherapeutisch nicht behandelt. In 2 Fällen (2,1%) bestanden keine Informationen in Bezug auf eine adjuvante Chemotherapie.



**Abbildung 37: Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.**

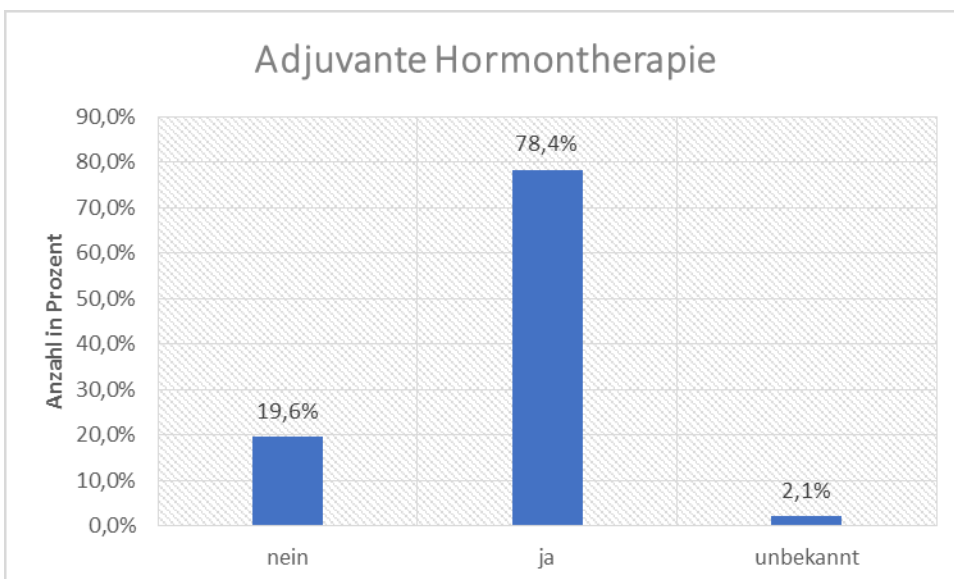
50,0% der 22 chemotherapeutisch behandelten Patienten (11 Männer) erhielten einen Wirkstoff aus der Gruppe der Antrazykline. In 22,7% der Fälle (5 Männer) wurde eine Kombination aus einem Antrazyklin und einem Taxan verabreicht. Die alleinige Gabe eines Taxans erfolgte in keinem Fall. 6 Betroffene (27,3%) erhielten eine Kombination aus 5-Fluorouracil, Methotrexat und Cyclophosphamid (CMF).



**Abbildung 38: Wirkstoffgruppen in der adjuvanten Chemotherapie.**

### 3.12.3 Adjuvante Hormontherapie

Eine adjuvante hormonelle Therapie wurde in 76 Fällen (78,4%) durchgeführt. In 19 Fällen (19,6%) wurde auf eine Hormontherapie verzichtet. 2 Patienten (2,1%) konnten aufgrund fehlender Daten nicht zugeordnet werden.



**Abbildung 39: Durchführung einer adjuvanten Hormontherapie.**

Abbildung 40 zeigt, welche Wirkstoffe verwendet wurden.

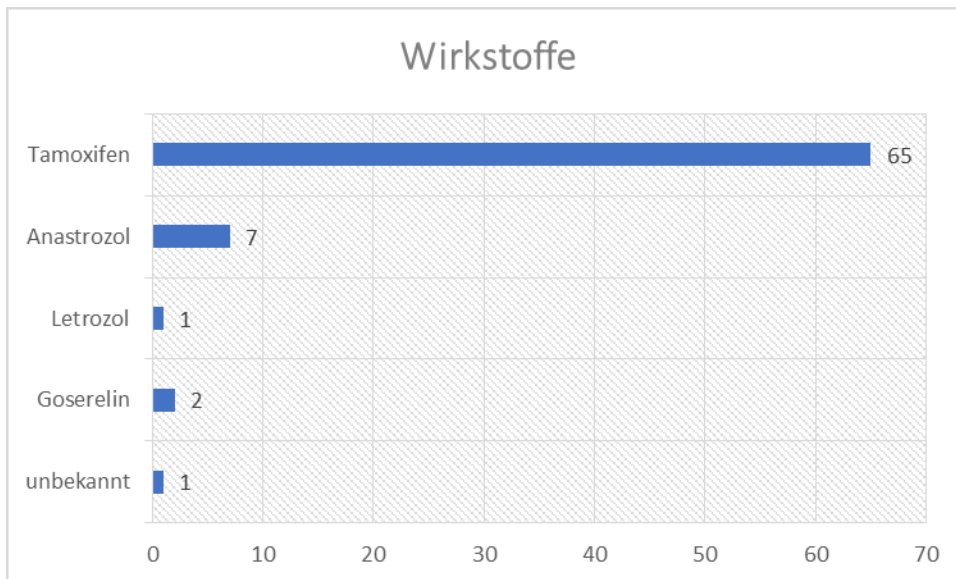


Abbildung 40: Wirkstoffe in der adjuvanten Hormontherapie.

### 3.13 Lokalrezidiv

Unter den 113 Betroffenen entwickelten 5 Männer (4,4%) im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv. In 95,6% der Fälle (108 Männer) konnte kein Rezidiv nachgewiesen werden.

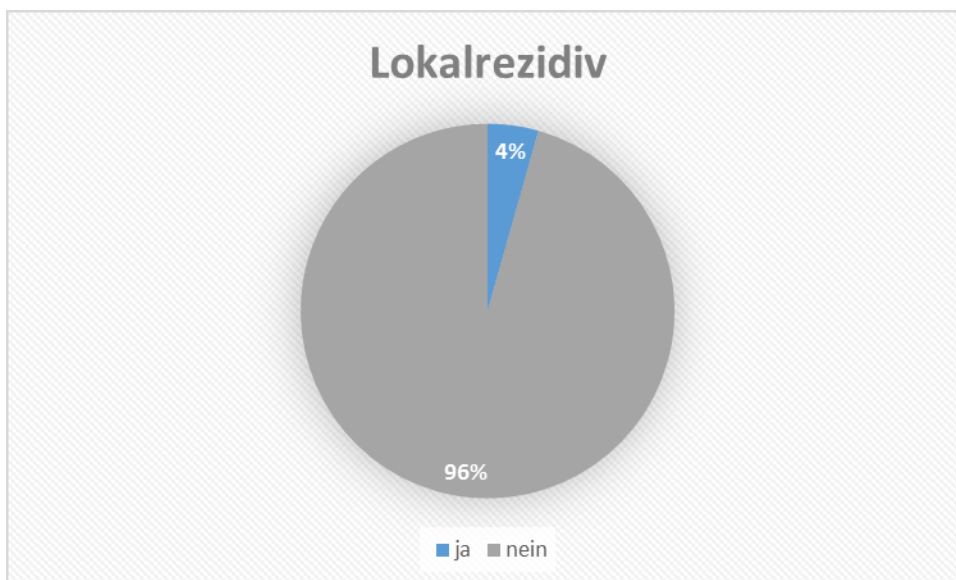


Abbildung 41: Auftreten eines Lokalrezidivs.

### 3.14 Sekundäres Mammakarzinom

Unter allen 113 betroffenen Männern erkrankten 3 Patienten (2,7%) an einem sekundären Mammakarzinom. Bei dem Großteil der Patienten (97,3%, 110 Männer) konnte kein zweites Mammakarzinom festgestellt werden.

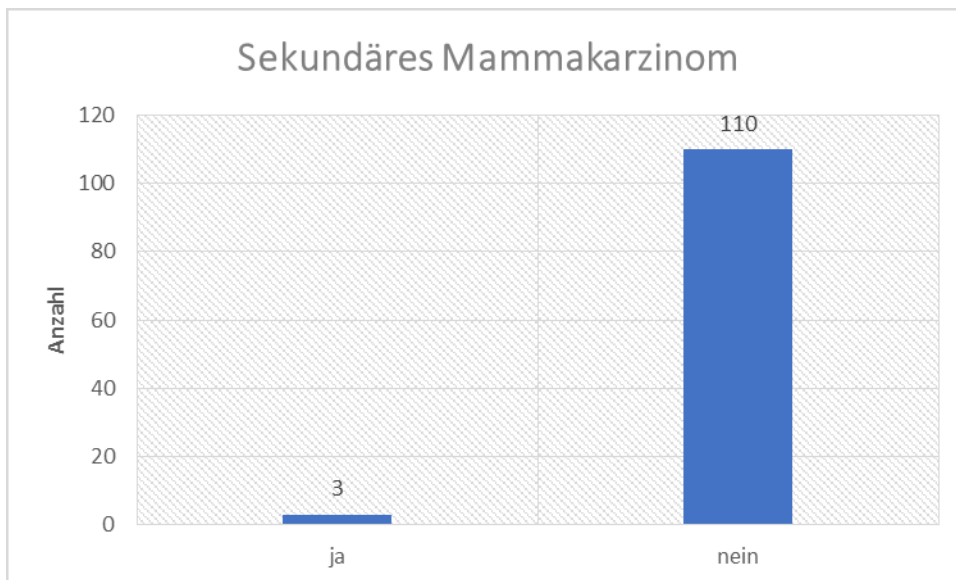


Abbildung 42: Entwicklung eines sekundären Mammakarzinoms.

### 3.15 Zweitkarzinom (ohne Mammakarzinom)

Die Analyse der Daten ergab in 30 Fällen (26,5%) die Entwicklung eines Zweitkarzinoms. In 83 Fällen (73,5%) wurde kein zweites Karzinom diagnostiziert.

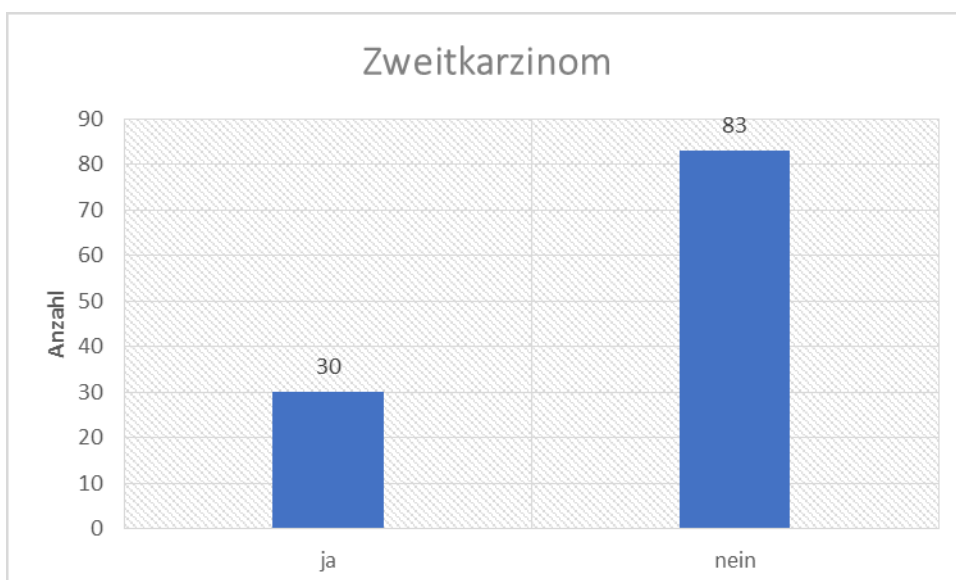


Abbildung 43: Entwicklung eines Zweitkarzinoms (ohne Mammakarzinom).

Die Arten des Zweitkarzinoms unter den 33 Betroffenen sind in Abbildung 44 dargestellt.

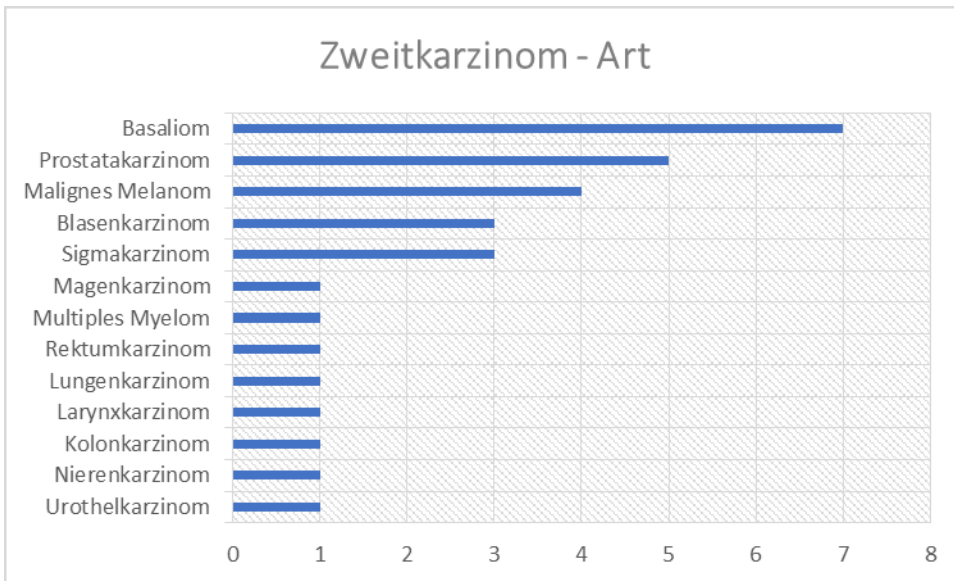


Abbildung 44: Arten des Zweitkarzinoms.

### 3.16 Drittkarzinom (ohne Mammakarzinom)

11 von 30 Männern (36,7%), die an einem Zweitkarzinom erkrankten, entwickelten zudem ein drittes Karzinom. Bei den übrigen 19 Patienten (63,3%) erfolgte kein Nachweis eines Drittkarzinoms.

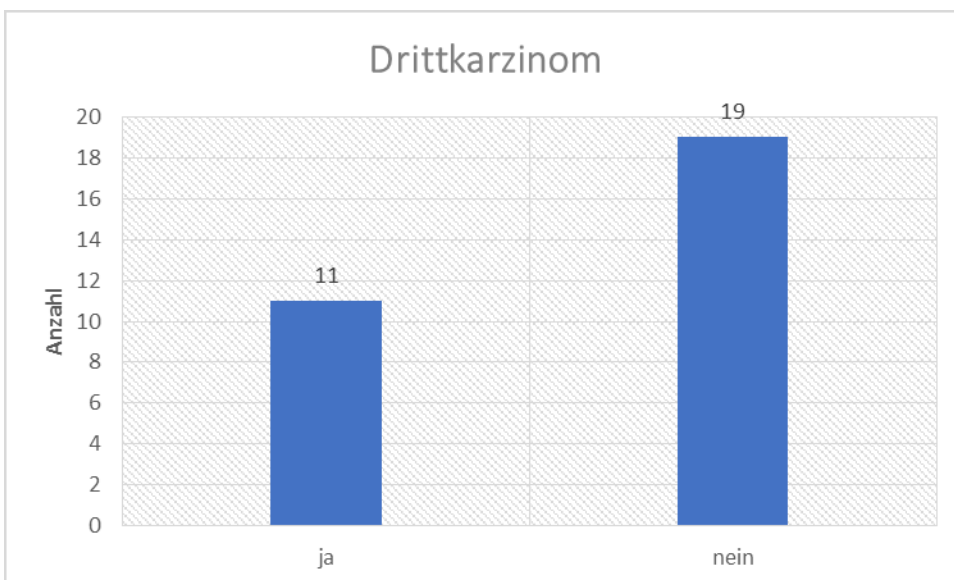


Abbildung 45: Entwicklung eines Drittkarzinoms (ohne Mammakarzinom).

Abbildung 46 zeigt die konkrete Verteilung der Drittkarzinome.

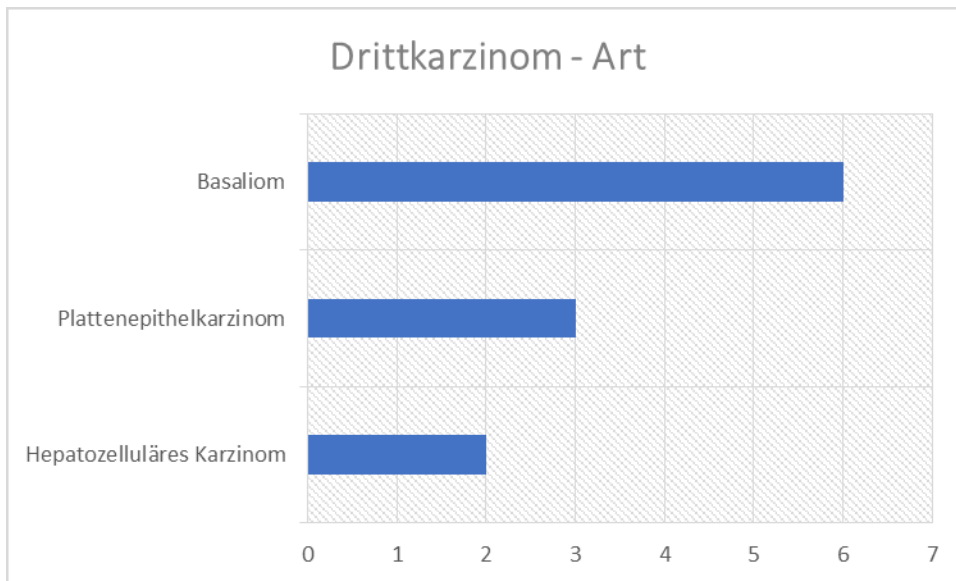


Abbildung 46: Arten des Drittkarzinoms.

### 3.17 Viertkarzinom (ohne Mammakarzinom)

Ein Viertkarzinom zeigte sich in 2 von 11 Fällen (18,2%). Die Analyse ergab konkret ein Prostata- und ein Kolonkarzinom. 9 Betroffene (81,8%) entwickelten nach dem Drittkarzinom keine weitere Tumorerkrankung.

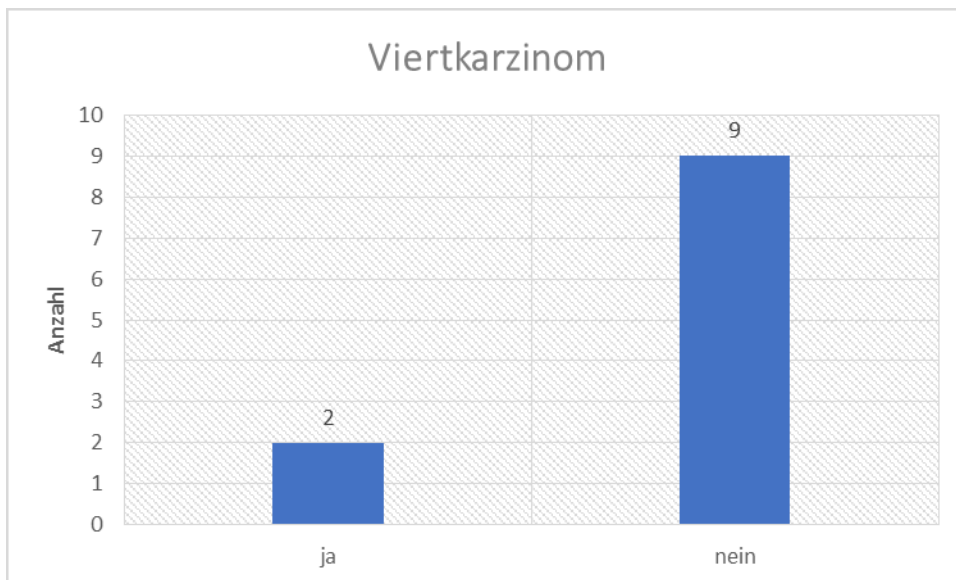


Abbildung 47: Entwicklung eines Viertkarzinoms (ohne Mammakarzinom).

### 3.18 Palliative Therapie

In 9,7% aller Fälle (11 Männer) bestand zum Zeitpunkt der Diagnose ein palliativer Ansatz. 10 Betroffene (90,9%) erhielten eine Therapie. 1 Betroffener (9,1%) wurde als palliativ eingestuft, aber nicht therapiert.

Eine palliative Radiatio erfolgte in 3 Fällen (30,0%). Mit einem Anteil von 70,0% wurde bei einem Großteil der Patienten keine Bestrahlung durchgeführt.

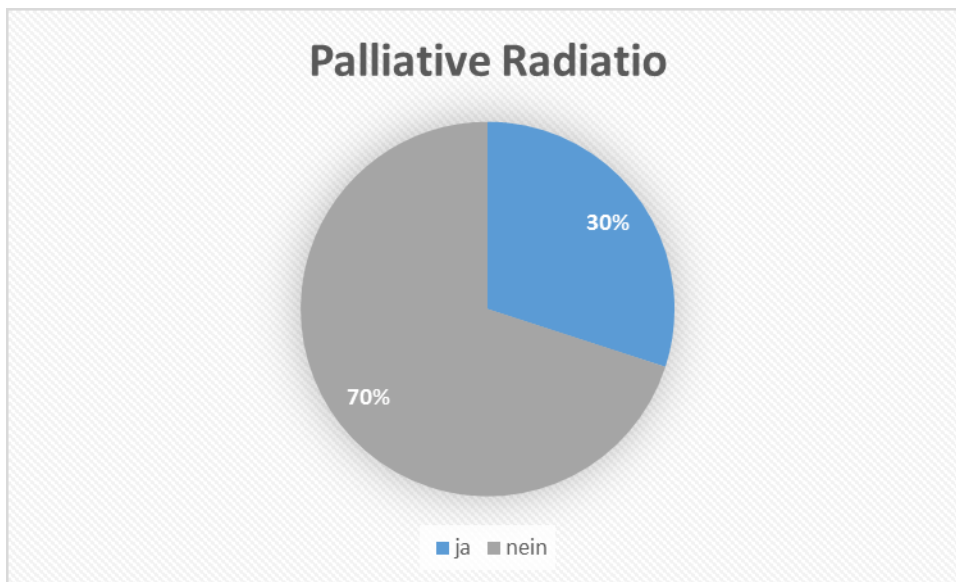


Abbildung 48: Durchführung einer palliativen Radiatio.

Unter den 10 palliativ behandelten Männern erhielten 6 Patienten (60,0%) eine Hormontherapie und 4 Patienten (40,0%) eine Chemotherapie.

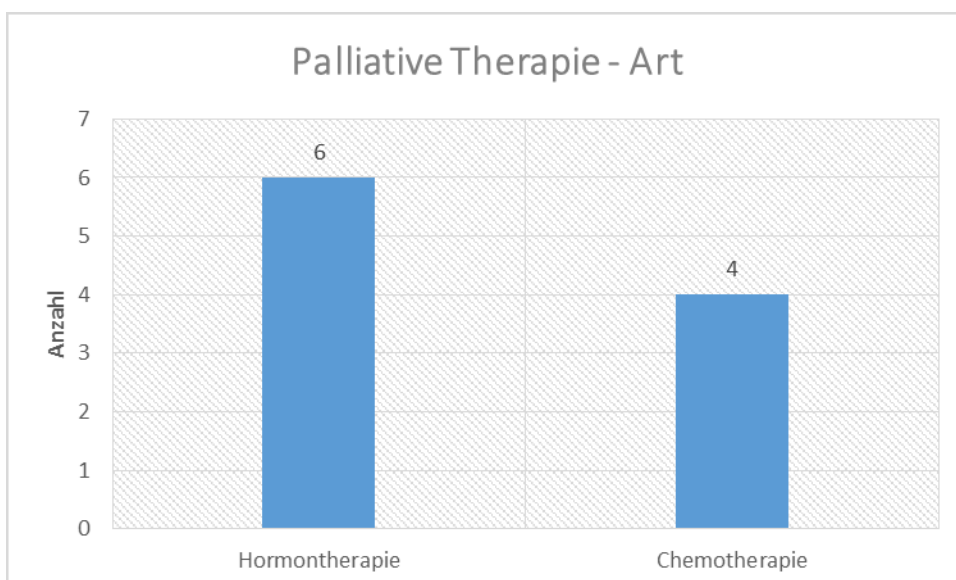


Abbildung 49: Palliative Therapieschemata.

### 3.19 Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden 97 Patienten primär kurativ therapiert. 25 Betroffene (25,8%) waren im weiteren Verlauf von einer Fernmetastasierung betroffen. In 74,2% der Fälle (72 Betroffene) konnten keine Metastasen nachgewiesen werden.

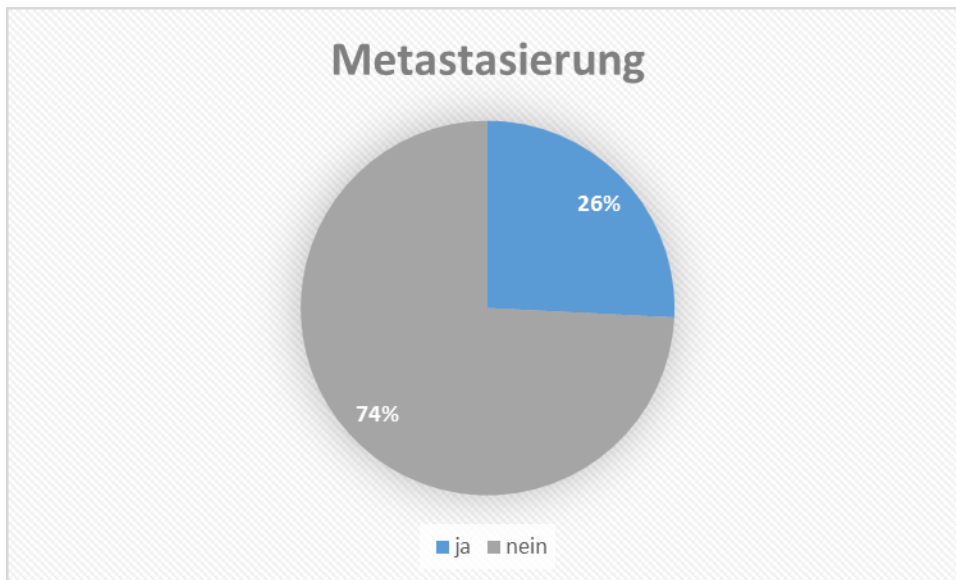


Abbildung 50: Metastasierung im weiteren Krankheitsverlauf.

Die Analyse der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 ergab folgende, in Abbildung 51 dargestellte Verteilung der Fernmetastasierung.

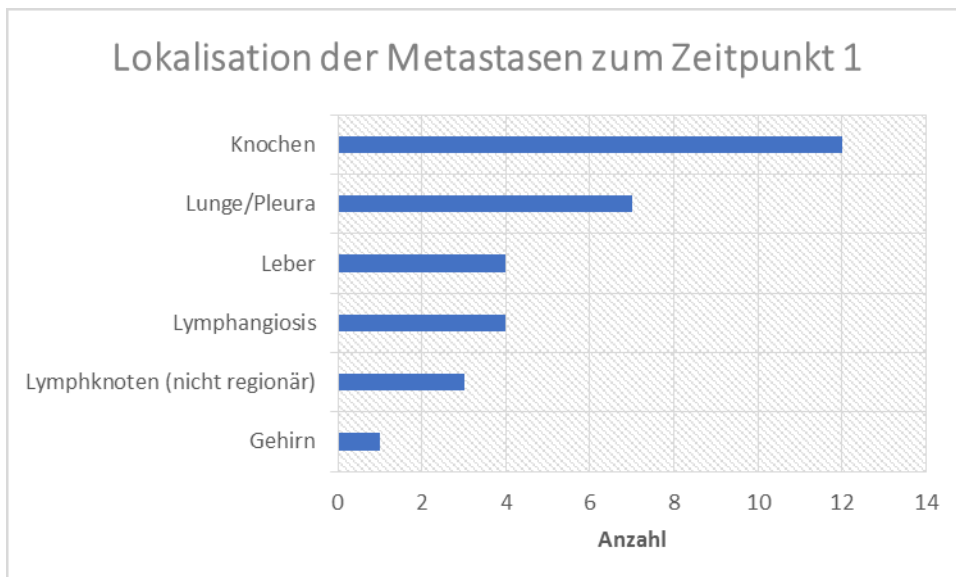
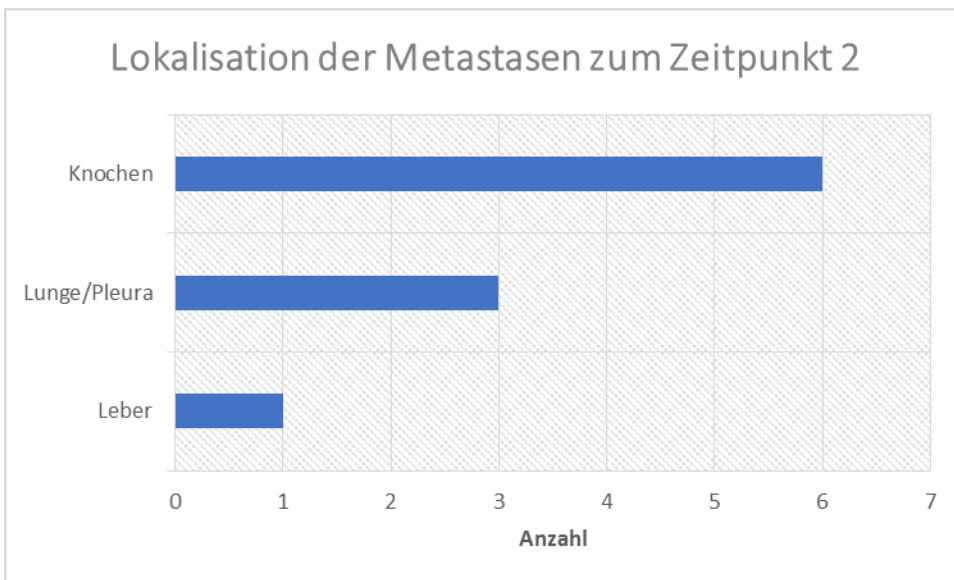


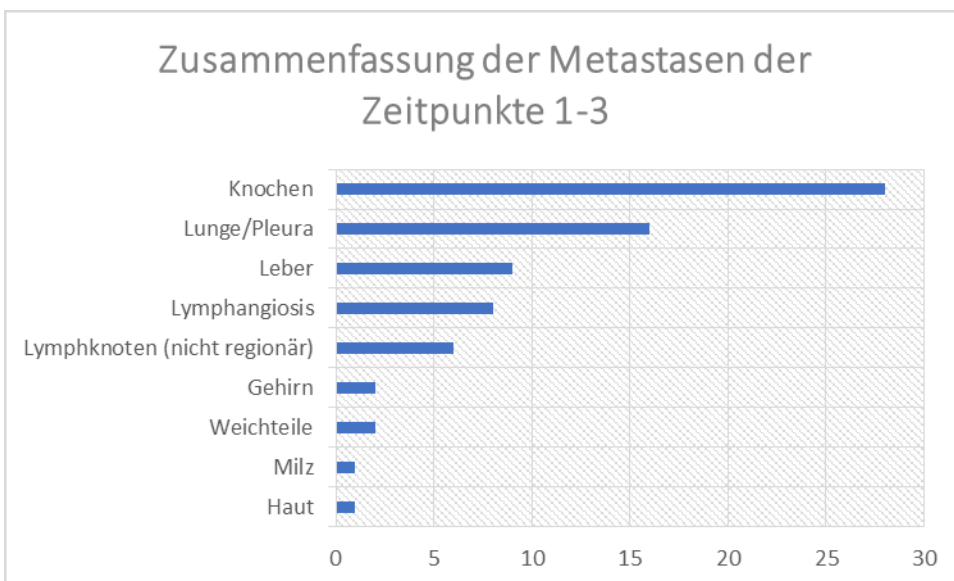
Abbildung 51: Lokalisation der Metastasen (Zeitpunkt 1).

In 10 von 25 metastasierten Fällen wurde zum Zeitpunkt 2 eine erneute Fernmetastasierung beschrieben. Die Verteilung der Metastasen wurde in der Abbildung 52 dargestellt. 3 von 10 zweifach metastasierten Fällen entwickelten zum Zeitpunkt 3 weitere Metastasen. Im Detail wurde in 2 Fällen eine Lymphangiosis und in 1 Fall eine Gehirnmastase nachgewiesen.



**Abbildung 52: Lokalisation der Metastasen (Zeitpunkt 2).**

Fasst man die Metastasen aller Zeitpunkte unter zusätzlicher Berücksichtigung der primär palliativen Patienten zusammen, ergibt sich die Verteilung in Abbildung 53. Mit 28 Fällen erfolgte die Fernmetastasierung am häufigsten in die Knochen. Lunge und Leber waren mit 16 und 9 Fällen am zweit- und dritthäufigsten von einer Metastasierung betroffen. Hautmetastasen wurden in 1 Fall beschrieben und stellten in dieser Studie die seltenste Lokalisation dar.



**Abbildung 53: Lokalisation der Metastasen (Zeitpunkt 1-3).**

### 3.20 Mediane Nachbeobachtungszeit

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 10,4 Jahren. 25% aller erkrankten Männer wurden 6,3 oder weniger Jahre nachbeobachtet, 75% aller Erkrankten 17,8 oder weniger Jahre (25.-75. Perzentile: 6,3-17,8 Jahre). In diesem Nachbeobachtungszeitraum sind 53,1% aller Betroffenen (60 Männer) gestorben.

### 3.21 Überlebensdaten

#### 3.21.1 Gesamtüberleben (OS)

Das mediane Gesamtüberleben betrug für alle erkrankten Männer (N=113) 10,0 Jahre (95%CI: 7,7-14,1). Nach 10,0 Jahren war somit die Hälfte der Studienpopulation verstorben. Die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 81,7% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 65,5%. Nach 10 Jahren lebten noch 51,5% aller Betroffenen.

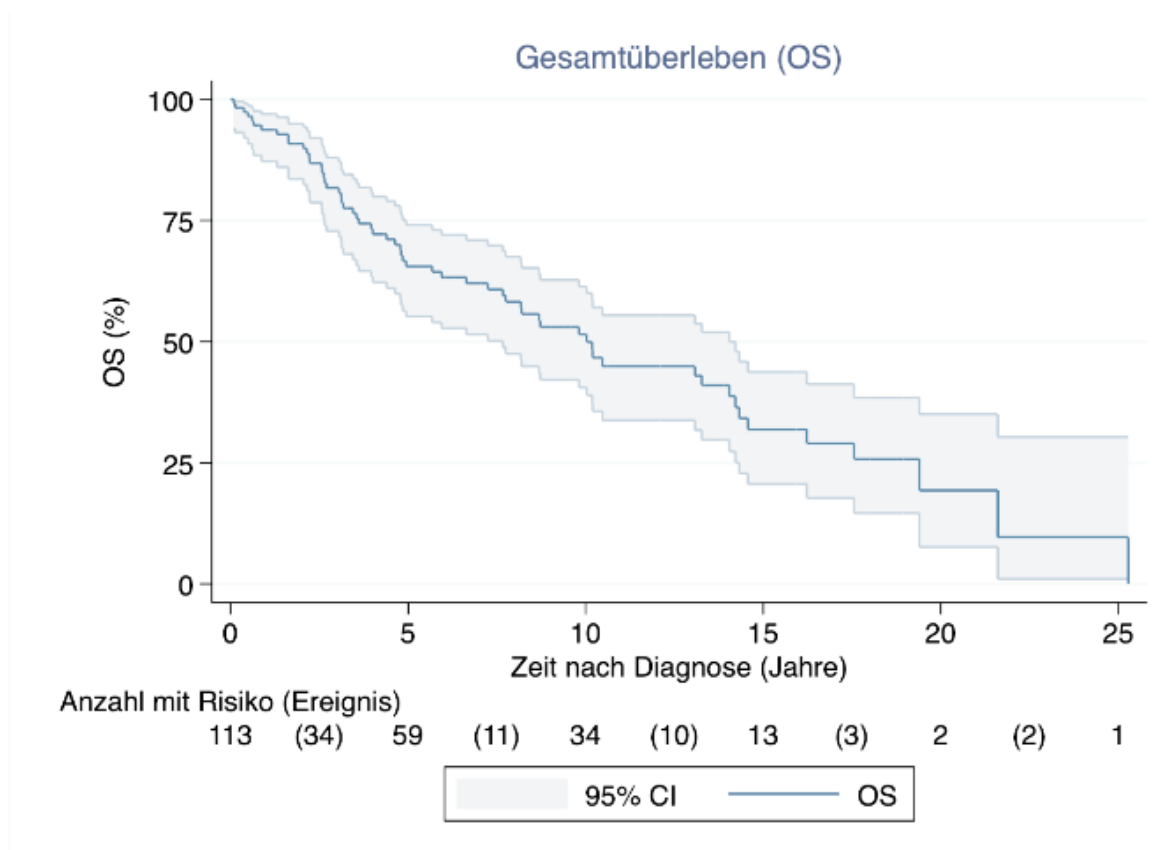
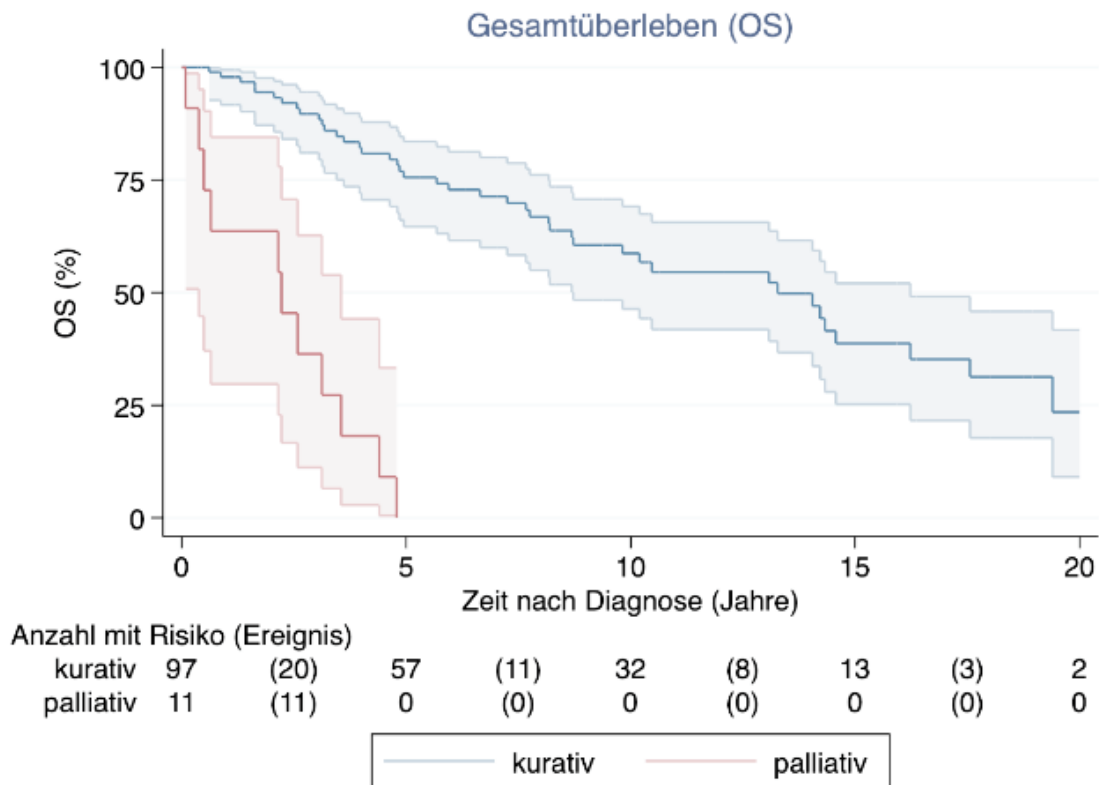


Abbildung 54: Gesamtüberleben für alle erkrankten Männer (Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband).

Es erfolgte zudem eine getrennte Analyse für die kurativ und palliativ behandelten Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug für die kurativ therapierten Männer 13,3 Jahre (95%CI: 8,7-16,2) und für die palliativ behandelten Patienten 2,2 Jahre (95%CI: 0,4-3,5). Die Betroffenen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose ein kurativer Ansatz bestand, lebten somit deutlich länger als die Patienten aus der palliativen Gruppe.



**Abbildung 55: Gesamtüberleben für die kurativ und palliativ behandelten Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband).**

### 3.21.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das mediane krankheitsfreie Überleben lag für die primär kurativ behandelten Patienten (N=97) bei 10,4 Jahren (95%CI: 7,8-14,2). Nach 10,4 Jahren waren somit 50% aller Männer von einem Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung betroffen oder waren nicht mehr am Leben. Die 3-Jahres-DFS-Rate betrug 79,8%, die 5-Jahres-DFS-Rate 68,3%. Nach 10 Jahren waren 52,6% aller Patienten krankheitsfrei.

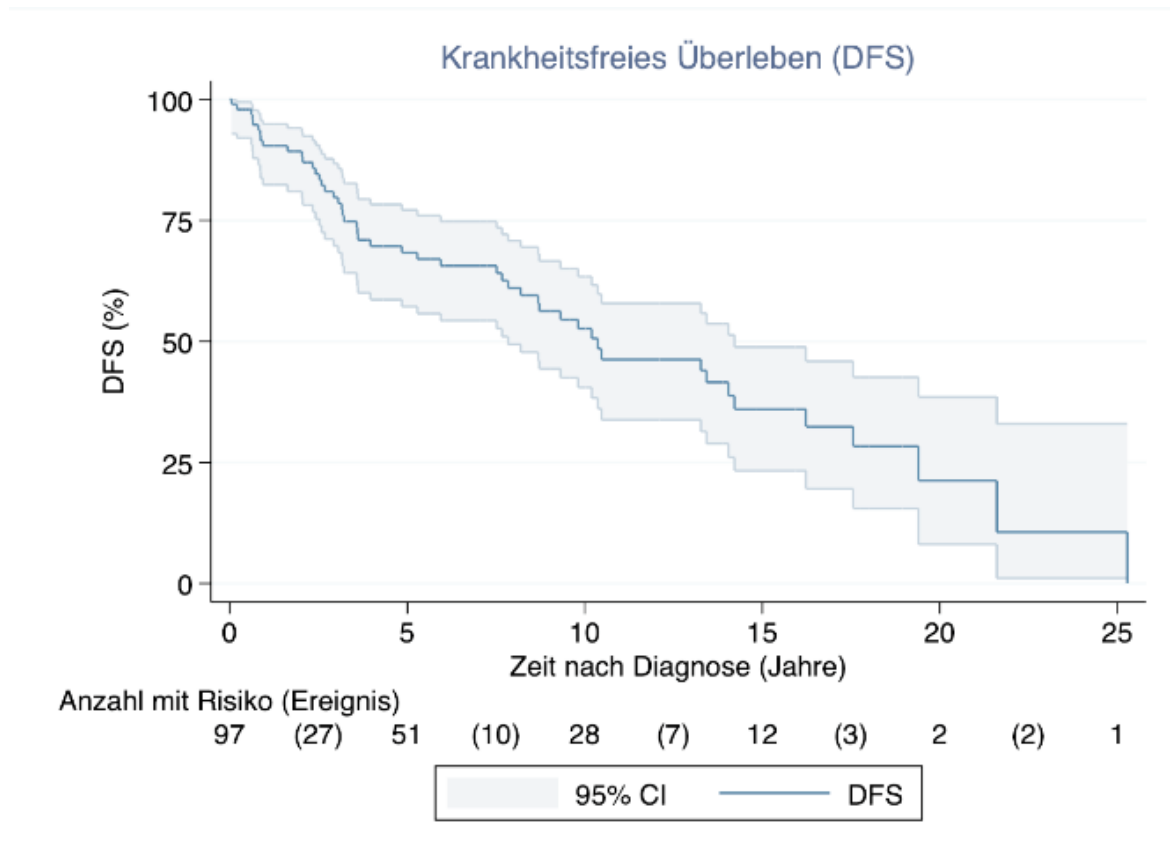


Abbildung 56: Krankheitsfreies Überleben für die primär kurativ behandelten Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer und 95% Konfidenzband).

### 3.21.3 Kumulative Inzidenz für die Fernmetastasierung

Die nachfolgende Abbildung stellt die kumulative Inzidenz für die Fernmetastasierung in der adjuvanten Studienpopulation (N=97) dar (Competing Risk Analyse). Nach 3 Jahren liegt das Risiko für eine Fernmetastasierung bei 13,6%, nach 5 Jahren liegt das Risiko bei 20,0% und nach 10 Jahren liegt es bei 26,2%.

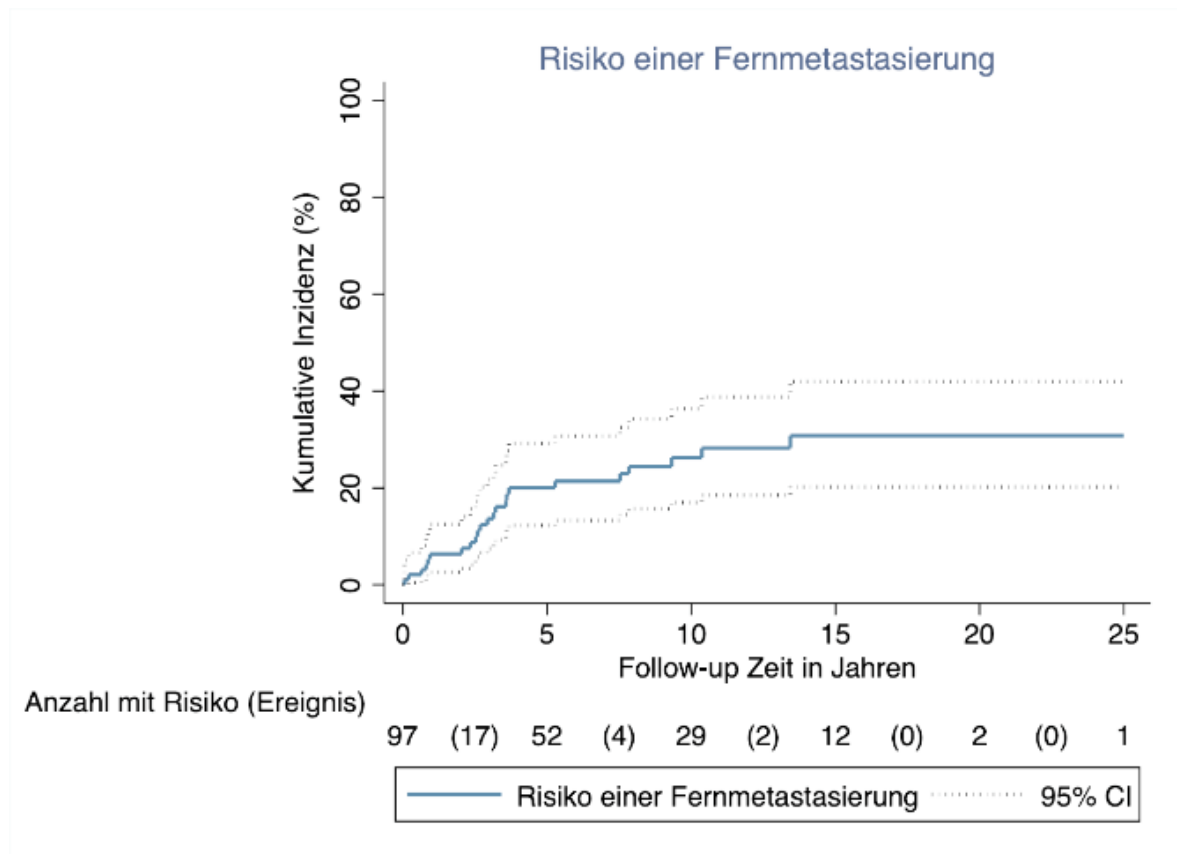


Abbildung 57: Kumulative Inzidenz für die Fernmetastasierung in der adjuvanten Studienpopulation (Competing Risk Analyse).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Altersverteilung**

Die Auswertung der Daten dieser Studienpopulation ergab, dass männliche Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eines Mammakarzinoms durchschnittlich 66 Jahre alt waren. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Publikationen wider. Die Studie von Giordano et al. (4) konnte bei den Männern ein Durchschnittsalter von 67 Jahren und bei den Frauen ein Durchschnittsalter von 62 Jahren feststellen. Die Analyse ergab somit einen weiteren Anhaltspunkt, dass Männer verglichen mit den Frauen im Schnitt später erkranken.

### **4.2 Betroffene Seite**

Die Analyse von Giordano et al. (72) ergab eine Dominanz der linksseitigen Mammakarzinome. Mit einem Anteil von 51,3% zeigte sich in dieser Arbeit ebenfalls bei etwas mehr als der Hälfte der betroffenen Männer ein Befall der linken Brust. Bei den Frauen zeigte sich hingegen ein gering höherer Anteil an Mammakarzinomen der rechten Seite. (95)

### **4.3 Klassifikation**

Mit einem Anteil von 88,5% aller Fälle stellte das NST-Karzinom in dieser Studienpopulation den häufigsten histologischen Typ dar. An zweiter Stelle, mit einem Anteil von 6,2%, erfolgte der Nachweis von seltenen Formen wie beispielsweise dem papillären (3 Patienten) oder dem muzinösen (2 Patienten) Mammakarzinom. Die seltensten histologischen Typen stellten die Kombination aus NST- und lobulärem invasiven Karzinom mit einem Anteil von 2,7% und das lobuläre invasive Karzinom mit einem Anteil von 1,8% dar. Eine zusätzliche DCIS-Komponente wurde in 9,7% aller Fälle nachgewiesen bzw. beschrieben.

In der Literatur wird das NST-Karzinom sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern mit einem Anteil von 40-75% als häufigster histologischer Typ angeführt. (30, 31) Die Diplomarbeit ergab somit einen deutlich höheren Anteil dieses Typs, konnte aber bekräftigen, dass es bei den männlichen Patienten ebenfalls die häufigste Form darstellt.

Das lobuläre invasive Karzinom wird bei 5-15% der Frauen nachgewiesen. (32) Bei den Männern tritt es laut Literatur nur selten auf. (30) Die Ergebnisse dieser

Diplomarbeit stimmen mit der Analyse überein: Hier stellte das lobuläre invasive Karzinom bei den Männern ebenfalls den seltensten Typ dar. Verglichen mit den Frauen ist das lobuläre invasive Mammakarzinom des Mannes somit offenbar eine Seltenheit.

In den publizierten Daten für das männliche Mammakarzinom wurde ein Anteil von bis zu 10% für den Nachweis eines DCIS angegeben. (30) Bei den Frauen konnte ein DCIS in 20-35% der Fälle festgestellt werden. (29) Der in der Population der Diplomarbeit nachgewiesene Prozentsatz des DCIS deckt sich annähernd mit den Werten der Publikationen für die Männer. Bei den Frauen wurde das DCIS verglichen mit den Männern mehr als doppelt so häufig nachgewiesen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Daten für diese Diplomarbeit aus den pathologischen Originalbefunden entnommen wurden und die Angabe einer simultan bestehenden DCIS-Komponente in diesen Befunden nicht vorausgesetzt wurde. Somit ist nicht auszuschließen, dass der Prozentsatz des DCIS höher als 9,7% war.

#### **4.4 Histologisches Grading**

Die Analyse dieser Studienpopulation ergab mit einem Anteil von 49,6% eine Dominanz des mäßig differenzierten Mammakarzinoms vom histologischen Grad 2. Am zweithäufigsten konnte der histologische Grad 3 nachgewiesen werden. Gut differenzierte Karzinome vom Grad 1 stellten den geringsten Anteil dar.

In den publizierten Daten stellte der Grad 2 mit einem Anteil von 50,1% den häufigsten histologischen Grad dar. (96) Grad 3 wurde mit 28,1% als zweithäufigster Typ und Grad 1 mit 21,8% als der seltenste Typ identifiziert. (96) Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit zeigen somit die gleiche Verteilung wie die Daten der Publikation, jedoch mit variierenden Prozentsätzen der einzelnen Differenzierungsgrade: Grad 3 wurde mit 42,5% im Vergleich zu der Publikation häufiger und Grad 1 mit 6,2% seltener nachgewiesen.

Bei den Frauen war der Grad 2 der häufigste histologische Grad. (97) Das gut differenzierte Karzinom vom Grad 1 stellte den zweithäufigsten Anteil dar. (97) Das schlecht differenzierte Mammakarzinom wurde am seltensten verzeichnet. (97) Der Differenzierungsgrad 2 stellt somit sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern den häufigsten Grad dar.

Im Gegensatz zu den männlichen Patienten werden bei den weiblichen Patienten jedoch gut differenzierte Karzinome vom Grad 1 am zweithäufigsten verzeichnet.

#### **4.5 Hormonrezeptor-, HER2- und Ki-67-Status**

Der Großteil der männlichen Mammakarzinome zeigte eine Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (jeweils in 85,0% und 76,1% der Fälle). Ein HER2-positives Karzinom wurde in 3,5% aller Fälle diagnostiziert. Der Ki-67-Proliferationsindex lag in den meisten Fällen bei 10-30%.

Verglichen mit dieser Studienpopulation ergaben die publizierten Daten geringgradig höhere Raten für die Expression der Hormonrezeptoren. 99,3% der Karzinome exprimierten Östrogenrezeptoren und 81,9% der Karzinome Progesteronrezeptoren. (98) In 8,7% der Fälle wurde ein positiver HER2-Status nachgewiesen. (98) Verglichen mit unseren Daten erfolgte der Nachweis somit mehr als doppelt so häufig. Für den Ki-67-Proliferationsindex galten in der Publikation andere Grenzwerte. (98) Somit waren die Werte mit denen der Diplomarbeit nicht direkt vergleichbar. In 61,1% der Fälle lag der Proliferationsindex bei weniger als 14%, in 14% lag der Index bei 14% oder mehr Prozent und weniger als 20% und in 24,9% lag er bei 20% oder mehr Prozent. (98)

Die Literatur beschreibt für das weibliche Mammakarzinom folgende Raten für die Hormonrezeptorexpression und den HER2-Status: (37) Über 80,0% aller Mammakarzinome sind Östrogenrezeptor-positiv und 60-70% aller Karzinome Progesteronrezeptor-positiv. (37) 15,0% aller Karzinome zeigen einen positiven HER2-Status. (37) Die weiblichen Karzinome exprimieren somit verglichen mit den männlichen Karzinomen seltener Hormonrezeptoren und sind deutlich häufiger HER2-positiv.

#### **4.6 Tumorstadium**

Das männliche Mammakarzinom wurde in dieser Studie mit 35,4% am häufigsten im Stadium T2 diagnostiziert. Am zweithäufigsten (33,6%) erfolgte die Klassifikation im Stadium T1, gefolgt vom Stadium T4 (18,6%). Mit 3,5% wurde das T3-Stadium am seltensten nachgewiesen. Ein Großteil der Betroffenen (61,1%) zeigte einen positiven Lymphknotenstatus. Bei 27,4% aller Patienten konnte kein Befall der Lymphknoten nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Analyse weichen erheblich von den publizierten Daten ab. Sanguinetti et al. (99) identifizierte das Stadium T4 mit 52,5% als das häufigste Stadium. Mit 20% wurde das Karzinom am zweithäufigsten im Stadium T3 diagnostiziert. (99) Das T2-Stadium wurde in 18,5% der Fälle, das T1-Stadium in 9,0% der Fälle nachgewiesen. (99) Somit war das Stadium T2, welches in der Diplomarbeit das häufigste Stadium darstellte, in der Publikation eines der Seltensten. Umgekehrt wurde das Stadium T4 in der Publikation am häufigsten nachgewiesen und in der Diplomarbeit zusammen mit dem T3-Stadium am seltensten. Die Studie von Sanguinetti et al. (99) umfasste 47 Männer. Grund für die Abweichungen könnte somit die im Vergleich zur Diplomarbeit deutlich geringere Größe der Studienpopulation sein.

Sanguinetti et al. (99) konnte in 82,4% der Fälle einen Befall der Lymphknoten nachweisen. Somit zeigte, übereinstimmend mit der Studienpopulation der Diplomarbeit, ein Großteil der Patienten einen positiven Lymphknotenstatus. Verglichen mit der Diplomarbeit war der Anteil jedoch deutlich höher, was vermutlich ebenfalls auf die unterschiedliche Größe der Studienpopulationen zurückzuführen ist.

Die Mammakarzinome der weiblichen Betroffenen wurden in 51,1% der Fälle im lokalisierten Stadium, in 22,7% der Fälle im regionalisierten Stadium und in 5,7% der Fälle im disseminierten Stadium diagnostiziert. (100) Mit einem deutlich geringeren Anteil befanden sich 27,4% der männlichen Patienten zum Diagnosezeitpunkt in einem lokalisierten Stadium. Die Betroffenen dieser Studienpopulation zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose mit 61,1% der Fälle mehr als doppelt so häufig einen positiven Lymphknotenstatus und somit ein regionalisiertes Stadium. Das disseminierte Stadium mit einer Metastasierung wurde bei den Männern der Studienpopulation dieser Arbeit mit 9,7% deutlich häufiger nachgewiesen.

#### **4.7 Therapie**

In der Population der Diplomarbeit wurde in der Mehrheit der Fälle eine radikale Mastektomie mit einer axillären Dissektion durchgeführt. 8,8% der männlichen Betroffenen unterzogen sich einer brusterhaltenden Operation. Eine Sentinel-Lymphknotenexstirpation erfolgte mit einem Anteil von 8,8% nur selten.

Eine radikale Mastektomie erfolgte in den publizierten Daten in 95,9% der Fälle. (98) Sie wurde somit ähnlich häufig wie in der Studie der Diplomarbeit durchgeführt. In 4% der Fälle wurde das Mammakarzinom brusterhaltend operiert. (98) Verglichen mit dieser Arbeit wurde die brusterhaltende Methode somit nur nahezu halb so häufig durchgeführt. Eine axilläre Dissektion erfolgte in der Studienpopulation der Publikation mit einem Anteil von 76,4% und eine Sentinel-Lymphknotenexstirpation mit einem Anteil von 17,9%. (98) Die Patienten waren somit ähnlich häufig von einer axillären Dissektion betroffen wie die Patienten der Diplomarbeit, unterzogen sich jedoch nahezu doppelt so häufig einer Sentinel-Lymphknotenexstirpation. Es ist jedoch anzumerken, dass die Sentinel-Lymphknotenexstirpation nicht immer die Methode der Wahl darstellte und erst in den aktuelleren Leitlinien als Standardmethode empfohlen wird. (47)

Bei den Frauen wurde die brusterhaltende Operation in Kombination mit einer axillären Dissektion in 50,2% der Fälle durchgeführt. (101) Die radikale Mastektomie wurde mit einem Anteil von 49,8% durchgeführt. (101) Die weiblichen Betroffenen wurden somit signifikant häufiger brusterhaltend operiert und deutlich seltener mastektomiert, was vermutlich auf das in der Regel größere Volumen der Brust zurückzuführen ist.

Im Rahmen dieser Studie wurde in 68,0% der Fälle eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. 22,7% aller Betroffenen wurden chemotherapeutisch behandelt. Am häufigsten wurde mit 50,0% ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antrazykline verabreicht. Am zweithäufigsten erfolgte mit 27,3% die Verabreichung von CMF und am dritthäufigsten mit 22,7% die Gabe eines Wirkstoffes aus der Gruppe der Antrazykline kombiniert mit einem aus der Gruppe der Taxane. 78,4% aller Erkrankten erhielten eine adjuvante hormonelle Therapie. Tamoxifen war mit 85,5% der am häufigsten verabreichte Wirkstoff, gefolgt von den Aromatasehemmern mit 10,5%.

In der Publikation von Cardoso et al. (98) wurden 37,7% der erkrankten Männer adjuvant bestrahlt. Der Anteil ist im Vergleich zu dem der Diplomarbeit annähernd halb so hoch, was an der unterschiedlichen Größe der eingeschlossenen Patienten liegen könnte. Die Anzahl der Betroffenen, welche in die Analyse der adjuvanten Radiotherapie miteinbezogen wurden, lag in der Studie von Cardoso et al. (98) bei 1054. Die Diplomarbeit umfasste in dieser Berechnung lediglich 102 Männer, sodass Abweichungen durchaus denkbar sind.

Die Analyse von Cardoso et al. (98) ergab die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie in 23,2% der Fälle. Am häufigsten kam mit 42,3% ein Wirkstoff aus der Antrazyklin-Gruppe zum Einsatz, gefolgt von der Kombination eines Wirkstoffes aus der Antrazyklin-Gruppe und eines aus der Taxan-Gruppe mit 32,3%. (98) Die CMF-Gabe erfolgte am seltensten (14,6%). (98) Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bestand somit annähernd so häufig wie in der Population der Diplomarbeit. Wirkstoffe aus der Antrazyklin-Gruppe wurden, wie auch in der Diplomarbeit, am häufigsten verabreicht. Ein Unterschied besteht in den nachfolgenden Wirkstoffgruppen: In der Population der Diplomarbeit erfolgte die Verabreichung von CMF am zweithäufigsten und eine kombinierte Antrazyklin- und Taxan-Therapie am dritthäufigsten. Die umgekehrte Verteilung zeigte sich in der Publikation, in welcher die Gabe der kombinierten Therapie an zweiter und die Gabe von CMF an dritter Stelle standen. Diese Differenz ist vermutlich ebenso durch die unterschiedliche Größe der Studienpopulationen bedingt. Die adjuvante Hormontherapie war in der Studie von Cardoso et al. (98) in 59,5% der Fälle indiziert. Verglichen mit der Diplomarbeit erhielten somit deutlich weniger Patienten eine hormonelle Therapie. Cardoso et al. (98) identifizierte eine Expression von Östrogenrezeptoren in 99,3% der Fälle und eine Expression von Progesteronrezeptoren in 81,9% der Fälle. Bei dieser Häufigkeit von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ist die vergleichsweise seltene Gabe der Hormontherapie nicht erklärbar. Tamoxifen wurde mit 88,4% am häufigsten verabreicht, gefolgt von den Aromatasehemmern mit 5,1%. (98) Somit wurde Tamoxifen in etwa so häufig wie in der Population der Diplomarbeit verabreicht, die Aromatasehemmer hingegen nur halb so häufig.

Die Publikation von Nahleh et al. (95) ergab für das weibliche Mammakarzinom die Durchführung einer Radiotherapie in 34,0% der Fälle, die Verabreichung einer Chemotherapie in 36,4% der Fälle und die Verabreichung einer Hormontherapie in 33,0% der Fälle. Verglichen mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit wurden die weiblichen Betroffenen häufiger chemotherapeutisch behandelt, erhielten jedoch deutlich seltener eine Hormontherapie. In der Literatur wurde für das weibliche Mammakarzinom eine niedrigere Rate für die Expression von Hormonrezeptoren beschrieben. (37) Dies könnte der Grund für den signifikant niedrigeren Anteil der Hormontherapie bei den Frauen sein. Eine Radiotherapie wurde bei den Frauen nur halb so häufig durchgeführt wie bei den Männern.

Männer neigen häufiger zu einem Befall von Mamille oder Haut. (72) Dies würde erklären, dass sich männliche Erkrankte deutlich häufiger einer Radiotherapie unterziehen. Die Vergleichbarkeit dieser beiden Analysen ist jedoch fraglich. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen lag in der Studie von Nahleh et al. (95) bei 2413 Frauen. Die Analyse dieser Diplomarbeit umfasste lediglich 120 erkrankte Männer, weswegen signifikante Abweichungen nicht auszuschließen sind.

#### **4.8 Überlebensdaten**

Das mediane Gesamtüberleben lag für die gesamte Studienpopulation bei 10,0 Jahren. In der getrennten Analyse für die kurativ und palliativ behandelten Männer ergab sich in der kurativen Gruppe ein medianes Gesamtüberleben von 13,3 Jahren und in der palliativen Gruppe ein medianes Gesamtüberleben von 2,2 Jahren. Da die Patienten der palliativen Gruppe zum Zeitpunkt der Diagnose von einer Metastasierung betroffen waren, ist das im Vergleich zur kurativen Gruppe signifikant niedrigere Gesamtüberleben durch das fortgeschrittene Erkrankungsstadium zu erklären. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag für die gesamte Studienpopulation bei 81,7%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 65,5% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 51,5%. Die 3-Jahres-, 5-Jahres- und 10-Jahres-DFS-Rate betrug 79,8%, 68,3% und 52,6%. Das Risiko für eine Metastasierung lag nach 3 Jahren bei 13,6%, nach 5 Jahren bei 20,0% und nach 10 Jahren bei 26,2%. In der Berechnung des Gesamtüberlebens wurden auch Mammakarzinom-unspezifische Todesursachen miteinbezogen. Das DFS ist definiert als die Zeit von der Diagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Metastasierung oder bis zum Tod. Daher sind die 5-Jahres- und 10-Jahres-DFS geringgradig höher als die 5-Jahres- und 10-Jahres-OS. Die Ergebnisse für die kumulative Inzidenz der Fernmetastasierung deuten darauf hin, dass die Mehrheit der männlichen Patienten an einer anderen Ursache als dem Mammakarzinom verstirbt.

In einer vergleichbaren Publikation lagen die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate für männliche Betroffene bei 88,6% und 70,7% und die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate für weibliche Betroffene bei 91,5% und 84,2%. (102) Die 5-Jahres- und 10-Jahres-DFS betragen für die Männer 75,5% und 51,7% und für die Frauen 80,1% und 66,5%. (102)

Die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate der männlichen Betroffenen der Diplomarbeit liegen somit, analog zu den Ergebnissen der Publikation, deutlich unter denen der weiblichen Betroffenen. Gleichzeitig liegen die Überlebensraten jedoch auch weit unter jenen der männlichen Patienten der Publikation. Die Raten des krankheitsfreien Überlebens stimmen annähernd mit den Raten für die männlichen Erkrankten der Publikation überein, liegen aber, analog zu den Ergebnissen der Publikation, deutlich unter den Raten für die weiblichen Erkrankten. Die Studie von Iorfida et al. (102) umfasste männliche und weibliche Patienten, die im Zeitraum 1999 bis 2010 wegen eines Karzinoms in Behandlung waren. In das Patientenkollektiv dieser Diplomarbeit wurden Männer eingeschlossen, die ab 1983 wegen eines Mammakarzinoms behandelt wurden. Die niedrigeren Überlebensraten dieses Kollektivs könnten auf die im zeitlichen Verlauf zunehmend ausgereifteren Therapiestrategien zurückzuführen sein. Die Gesamtüberlebensraten und Raten für das krankheitsfreie Überleben für das männliche Mammakarzinom liegen somit offenbar deutlich unter denen für das weibliche Mammakarzinom.

#### ***4.9 Lokalrezidiv, Metastasierung und sekundäre Karzinome***

4,4% aller Männer dieser Studienpopulation waren von einem Lokalrezidiv betroffen. Eine Fernmetastasierung wurde in 25,8% der Fälle verzeichnet. Die häufigsten Lokalisationen stellten die Knochen, Lunge und Leber dar. In 26,5% der Fälle konnte im Verlauf der Erkrankung ein sekundäres Karzinom nachgewiesen werden, darunter am häufigsten das Basaliom, gefolgt vom Prostatakarzinom, malignen Melanom, Blasenkarzinom und Sigmakarzinom.

In der Publikation von Sanguinetti et al. (99) konnte in 17,0% der Fälle ein Lokalrezidiv und in 32,0% der Fälle eine Metastasierung verzeichnet werden. Die Erkrankten waren somit deutlich häufiger von einem Rezidiv und einer Metastasierung betroffen als die Männer dieser Diplomarbeit. Die Studienpopulation von Sanguinetti et al. (99) umfasste 47 Männer. Die Abweichungen könnten somit auf der deutlich geringeren Anzahl an Patienten verglichen mit der Population dieser Arbeit (120 Männer) beruhen. Den publizierten Daten kann entnommen werden, dass das männliche Mammakarzinom am häufigsten in die Knochen, Lunge und Leber metastasierte. (99) Dies kann durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden.

Prostatakarzinome, kolorektale Karzinome und Lungenkarzinome stellten in der Studie von Cardoso et al. (98) die häufigsten Sekundärkarzinome dar. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Diplomarbeit zeigten sich somit die gleichen Lokalisationen mit jedoch unterschiedlichen Häufigkeiten der einzelnen Tumore. Bei den weiblichen Betroffenen wiesen 10-15% aller Frauen nach 3 Jahren eine Metastasierung auf (vor allem Knochen-, Lungen- und Lebermetastasen). (103) Die Karzinome der Männer metastasieren somit offenbar deutlich häufiger als die der Frauen. Knochen-, Lungen- und Lebermetastasen wurden jedoch sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Betroffenen am häufigsten diagnostiziert. Frauen entwickelten lediglich in 6,5% der Fälle ein Zweitkarzinom. (102) Männliche Betroffene tendieren damit offenbar deutlich stärker zur Entwicklung eines weiteren Tumors.

## 5 Conclusio

Das männliche Mammakarzinom ist im Vergleich zum Mammakarzinom der Frau eine seltene Erkrankung. Die Arbeit soll einen Überblick über die Histologie, Stadien, Therapie und Überlebensdaten der Erkrankung beim Mann geben und die Daten mit den publizierten Ergebnissen vergleichen.

Die Ergebnisse stimmen in vielen Punkten mit den Daten für andere männliche Studienpopulationen überein. Da die Daten dieser Studie im Vergleich zu anderen Publikationen über einen sehr langen Zeitraum erhoben wurden, sind einige Abweichungen zu verzeichnen. Wesentliche Unterschiede ergaben sich vor allem für das Tumorstadium, die adjuvante Hormontherapie und die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten.

Im Vergleich zu den Frauen zeigten Männer häufiger eine Hormonrezeptor-Expression und erhielten somit häufiger eine adjuvante Hormontherapie, sie wurden häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wurden häufiger mastektomiert, metastasierten häufiger und wiesen niedrigere Überlebensraten auf.

Aufgrund unterschiedlicher histologischer Eigenschaften von männlichen und weiblichen Mammakarzinomen können die Leitlinien für die Frauen nicht bedenkenlos auf die Männer übertragen werden. Aufgrund der Seltenheit des männlichen Mammakarzinoms sind eine Vernetzung und ein Austausch untereinander notwendig, um eine adäquate Therapie der männlichen Betroffenen zu gewährleisten. Zur Optimierung der Therapie bedarf es in jedem Fall weiterer Studien.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(2):232-9.
2. Statistik Austria. Brust (C50) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983, abgerufen am 30.01.2019 [Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021696.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021696.html)].
3. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *International journal of cancer*. 1993;53(4):538-49.
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. Statistik Austria. Brust (C50) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983, abgerufen am 30.01.2019 [Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021697.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021697.html)].
6. Streicher J, Pretterklieber ML. Bewegungsapparat. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, eds. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012: 95-295
7. Böcker W, Kreipe H. Mamma. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, eds. *Pathologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH; 2012: 811-826.
8. Krams M. Mamma. In: Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C, eds. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013: 399-408.
9. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Annals of internal medicine*. 2002;137(8):678-87.

10. Casagrande JT, Hanisch R, Pike MC, Ross RK, Brown JB, Henderson BE. A case-control study of male breast cancer. *Cancer research*. 1988;48(5):1326-30.
11. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer--a case-control study from Scandinavia. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2001;40(4):467-71.
12. Rosenblatt KA, Thomas DB, McTiernan A, Austin MA, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Breast cancer in men: aspects of familial aggregation. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(12):849-54.
13. Holloman WK. Unraveling the mechanism of BRCA2 in homologous recombination. *Nature structural & molecular biology*. 2011;18(7):748-54.
14. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2002;4(1):R2.
15. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature genetics*. 1996;13(1):123-5.
16. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *American journal of human genetics*. 1997;60(2):313-9.
17. Easton DF, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly PA, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *American journal of human genetics*. 1997;61(1):120-8.
18. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(23):1811-4.
19. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clinical cancer*

research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2003;9(12):4452-9.

20. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast cancer research and treatment*. 2011;126(3):771-8.

21. Silvestri V, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Bianchi S, et al. PALB2 mutations in male breast cancer: a population-based study in Central Italy. *Breast cancer research and treatment*. 2010;122(1):299-301.

22. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(3):djt465.

23. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Jr., Park Y, Hollenbeck AR, et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(20):1477-81.

24. D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male breast cancer. *British journal of cancer*. 1995;71(6):1359-62.

25. 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.

26. Böcker W, Kreipe H. Mamma. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, eds. *Pathologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH; 2012: 811-826.

27. Jonat W, Crohns C, Maass N. Maligne Tumoren der Mamma. In: Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O, eds. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2011: 1-31.

28. Weyerstahl T, Günther-Biller M. Erkrankungen der Mamma. In: Weyerstahl T, Stauber M, eds. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013: 331-378.

29. Böcker W, Decker T, Bürger H et al. Mamma. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, Dietel M, eds. Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Dritte, neubearbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013: 3-250.
30. Reiner A, Badve S. Carcinoma of the male breast. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH and van de Vijver MJ (eds) IARC Press, Lyon, France, pp168-169. 2012.
31. Ellis I, Collins L, Ichihara S, MacGrogan G. Invasive carcinoma of no special type. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ et al WHO Classification of Tumours of the Breast International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France. 2012:34-8.
32. Lakhani S, Rakha E, Simpson P. Invasive lobular carcinoma. WHO Classification of Tumours of the Breast. 2012:40-2.
33. Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, Dalquen P. Brustdrüse. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W, eds. Pathologie: Zytopathologie. Dritte, neubearbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011: 171-203.
34. Ellis I, Simpson J, Reis-Filho J, Decker T. Invasive breast carcinoma: introduction and general features: grading. WHO Classification of Tumors of the Breast Lyon, France: IARC. 2012:19-20.
35. Kreienberg R, Onkologie OdL. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL: Zuckschwerdt; 2012.
36. Brčić I, Balić M. Molecular Classification of Breast Cancer. In: Haybaeck, ed. Mechanisms of Molecular Carcinogenesis Volume 2. 1st edition. Cham: Springer International Publishing AG; 2017: 1-22.
37. Allred C, Miller K, Viale G, Brogi E, Isola J. Molecular testing for estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2. WHO classification of tumors of the breast Lyon: IARC. 2012:22-3.

38. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(16):2784-95.
39. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *The oncologist*. 2003;8(4):307-25.
40. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2013;138(2):241-56.
41. Meijer SL, Wesseling J, Smit VT, Nederlof PM, Hooijer GK, Ruijter H, et al. HER2 gene amplification in patients with breast cancer with equivocal IHC results. *Journal of clinical pathology*. 2011;64(12):1069-72.
42. Tashima R, Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Okumura Y, Nakano M, et al. Evaluation of an Optimal Cut-Off Point for the Ki-67 Index as a Prognostic Factor in Primary Breast Cancer: A Retrospective Study. *PloS one*. 2015;10(7):e0119565.
43. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast cancer research and treatment*. 2015;153(3):477-91.
44. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*. 2011;22(8):1736-47.

45. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, Gamucci T, Di Lauro L, Barba M, et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer treatment reviews*. 2015;41(2):69-76.
46. Colditz G, Chia K, Wilson C, Britton P, Marraw M, Rutgers E. Invasive breast carcinoma: Introduction and general features. *Pathology and Genetics Tumors of the breast 4th ed International Agency for Research on Cancer (IARC)*. 2012:14-23.
47. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(8):1194-220.
48. Bässler R, Schäfer A. Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der Gynäkomastie. *Virchows Archiv A*. 1969;348(4):356-73.
49. Reiner A, Badve S. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. 2012.
50. Jacobeit JW, Kliesch S. [Gynecomastia: diagnosis and therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2008;133(49):2567-71.
51. Blohmer J, Lüftner D, Regierer A. 108 Mammakarzinom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2016: 635-645.
52. Hochuli, Schmid, Caflisch K. Gynäkomastie. *PRAXIS*. 2009;98(7):361-9.
53. Culell P, Solernou L, Tarazona J, Roma J, Martí E, Miguel A, et al. Male breast cancer: A multicentric study. *The breast journal*. 2007;13(2):213-5.
54. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(20):3271-7.
55. Solbach C. Brustdrüse (Mamma). In: Eberle C, Scholz C, Lübke M et al., eds. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und*

- Geburtshilfe. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015: 249-302.
56. Molnár IA, Molnár BÁ, Vízkeleti L, Fekete K, Tamás J, Deák P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Archiv.* 2017;470(3):275-83.
57. Weyerstahl T, Günther-Biller M. Erkrankungen der Mamma. In: Weyerstahl T, Stauber M, eds. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013: 331-378.
58. Albert U. die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008.* München: Zuckschwerdt Verlag; 2008.
59. Füleßl H. Urogenitaltrakt und Brustdrüse. In: Füleßl H, Middeke M, eds. *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung.* 6., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018: 298-337.
60. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(15):1438-47.
61. Evans GF, Anthony T, Appelbaum AH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *The American journal of surgery.* 2001;181(2):96-100.
62. Kaufmann M, Pfeleiderer A. Erkrankungen der Mamma. In: Breckwoldt M, Gätje R, Karck U et al., eds. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008: 238-260.
63. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics.* 1999;19(3):559-68.
64. Dershaw DD, Borgen P, Deutch B, Liberman L. Mammographic findings in men with breast cancer. *AJR American journal of roentgenology.* 1993;160(2):267-70.

65. Kang YJ, Ahn SK, Kim SJ, Oh H, Han J, Ko E. Relationship between Mammographic Density and Age in the United Arab Emirates Population. *Journal of oncology*. 2019;2019:7351350.
66. Hellerhoff K, Rjosk-Dendorfer D, Schloßbauer T. Mamma. In: Reiser M, Kuhn F, Debus J, eds. *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017: 578-596.
67. Delorme S. Mammasonographie und Magnetresonanz-Mammographie als ergänzende Methoden im Mammographiescreening. *Der Radiologe*. 2001;41(4):371-8.
68. Schnitt F, Sneige N, Lee A. Classification using needle-core biopsy and fine-needle aspiration. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SS, Tan PH, van de Vijver MJ (edits) *WHO Classification of Tumours of the Breast 4th ed* Lyon, IARC. 2012:26-7.
69. Fentiman IS. Surgical options for male breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;172(3):539-44.
70. Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T, Schmatloch S, Strittmatter H-J, Zahm D-M, et al. 273PD\_PRFinal 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. *Annals of Oncology*. 2018;29(suppl\_8).
71. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European Journal of Cancer*. 2010;46(18):3219-32.
72. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The oncologist*. 2005;10(7):471-9.
73. Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *The Breast*. 2007;16(6):653-6.

74. Neubauer A, Beyer J, Berg T et al. Onkologie. In: Kreuzer K, Beyer J, eds. Hämatologie und Onkologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016: 75-97.
75. 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.
76. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
77. Group EBCTC. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
78. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(1):14-20.
79. Bauer A. Hormone (Antiöstrogene): Östrogen-Rezeptor-Antagonisten. In: Siepmann T, Kirch W, Kullak-Ublick G, eds. Arzneimitteltherapie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016: 308-309.
80. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, et al. 13th st. Gallen international breast cancer conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus-opinion of a german team of experts (zurich 2013). *Breast Care*. 2013;8(3):221-9.
81. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;101:119-24.
82. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *British journal of cancer*. 1992;65(2):252.
83. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer

patients. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(2):465-70.

84. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Annals of internal medicine*. 2002;137(8):678-87.

85. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA, Ross MA. Carcinoma of the male breast. *Annals of internal medicine*. 1992;117(9):771-7.

86. Kantarjian H, Yap H-Y, Hortobagyi G, Buzdar A, Blumenschein G. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Archives of internal medicine*. 1983;143(2):237-40.

87. Lopez M, Di Lauro L, Lazzaro B, Papaldo P. Hormonal treatment of disseminated male breast cancer. *Oncology*. 1985;42(6):345-9.

88. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero J-M, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Annals of Oncology*. 2009;21(6):1243-5.

89. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(3):235-7.

90. Italiano A, Largillier R, Marcy P, Foa C, Ferrero J, Hartmann M, et al. Complete remission obtained with letrozole in a man with metastatic breast cancer. *La Revue de medecine interne*. 2004;25(4):323.

91. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *Journal of surgical oncology*. 2005;90(1):26-30.

92. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy J, Veiten M, De Lafontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *European Journal of Cancer*. 1995;31(12):1960-4.

93. Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(9):1089-98.

94. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2002;94(11):2836-43.
95. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;109(8):1471-7.
96. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, Giordano SH, Tryfonidis K, van Diest PJ, et al. Pathological characterisation of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *European Journal of Cancer*. 2017;82:219-27.
97. Liu F. Histological grading and prognosis of breast cancer. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology*. 1993;22(1):36-7.
98. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L, Van Deurzen C, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of oncology*. 2017;29(2):405-17.
99. Sanguinetti A, Polistena A, Lucchini R, Monacelli M, Galasse S, Avenia S, et al. Male breast cancer, clinical presentation, diagnosis and treatment: Twenty years of experience in our Breast Unit. *International journal of surgery case reports*. 2016;20:8-11.
100. Statistik Austria. Brust (C50) - Krebsinzidenz nach Stadium, Jahresdurchschnitt (2014/2016), abgerufen am 30.01.2019 [Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021700.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021700.html)].
101. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1227-32.

102. Iorfida M, Bagnardi V, Rotmensz N, Munzone E, Bonanni B, Viale G, et al. Outcome of male breast cancer: a matched single-institution series. *Clinical breast cancer*. 2014;14(5):371-7.
103. Weigelt B, Peterse JL, Van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature reviews cancer*. 2005;5(8):591.

