

**Das Mammakarzinom beim Mann  
im Regierungsbezirk Chemnitz 1995-2007**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Robert Förster  
aus Stollberg  
2011

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Rudlowski

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Albert Becker

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.09.2011

Aus dem Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Meiner Ehefrau  
und  
meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	8
1. Einleitung .....	9
1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	9
1.2. Klinik.....	11
1.3. Diagnostik.....	12
1.4. Prognosefaktoren.....	13
1.5. Therapie .....	13
1.5.1. Operative Therapie.....	13
1.5.2. Adjuvante Therapie .....	14
1.5.2.1. Radiotherapie.....	14
1.5.2.2. Chemotherapie .....	15
1.5.2.3. Endokrine Therapie.....	17
1.6. Unterschiede zwischen den Brustkrebserkrankungen der Frau und des Mannes .....	17
1.7. Fragestellung .....	19
2. Patienten & Methoden .....	20
2.1. Auswahl des Patientenkollektivs .....	20
2.2. Datenerhebung.....	20
2.3. Statistische Auswertung.....	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Mammakarzinom beim Mann im Regierungsbezirk Chemnitz .....	23
3.1.1. Patienten- und Tumorcharakteristika.....	23
3.1.1.1. Inzidenz nach Diagnosejahr .....	23
3.1.1.2. Altersverteilung .....	24
3.1.1.3. Operation .....	25
3.1.1.4. Histopathologie .....	25
3.1.1.5. T-Stadium .....	25
3.1.1.6. Lymphknotenstatus .....	26
3.1.1.7. Histologisches Grading.....	26
3.1.1.8. Hormonrezeptorstatus .....	26
3.1.1.9. HER-2-Status.....	26

3.1.1.10. Adjuvante Radiotherapie.....	27
3.1.1.11. Adjuvante systemische Therapie.....	27
3.1.2. Überleben .....	29
3.1.2.1. Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	29
3.1.2.2. Diagnosejahr und Überleben.....	31
3.1.2.3. Alter und Überleben .....	31
3.1.2.4. Operative Therapie und Überleben .....	31
3.1.2.5. Axilladisektion und Überleben.....	32
3.1.2.6. Histopathologischer Karzinomtyp und Überleben.....	34
3.1.2.7. TumorgroÙe und Überleben .....	34
3.1.2.8. Lymphknotenstatus und Überleben.....	36
3.1.2.9. Histologisches Grading und Überleben .....	38
3.1.2.10. Hormonrezeptorstatus und Überleben.....	41
3.1.2.11. Östrogenrezeptorstatus und Überleben .....	43
3.1.2.12. Progesteronrezeptorstatus und Überleben .....	45
3.1.2.13. HER-2-Status und Überleben .....	46
3.1.2.14. Adjuvante Bestrahlung und Überleben.....	47
3.2. Matched-Pair-Analyse.....	49
3.2.1. Vergleich der Kollektive .....	49
3.2.2. Überleben .....	53
3.2.2.1. Krankheitsfreies und Gesamtüberleben beider Kollektive .....	54
3.2.2.2. Diagnosejahre und Überleben beider Kollektive .....	56
3.2.2.3. Alter und Überleben beider Kollektive.....	56
3.2.2.4. Operative Therapie und Überleben beider Kollektive.....	56
3.2.2.5. Axilladisektion und Überleben beider Kollektive.....	56
3.2.2.6. Histopathologischer Karzinomtyp und Überleben beider Kollektive.....	56
3.2.2.7. TumorgroÙe und Überleben beider Kollektive .....	57
3.2.2.8. Lymphknotenstatus und Überleben beider Kollektive .....	59
3.2.2.9. Histologisches Grading und Überleben beider Kollektive.....	59
3.2.2.10. Hormonrezeptorstatus und Überleben beider Kollektive .....	59
3.2.2.11. Östrogenrezeptorstatus und Überleben beider Kollektive .....	59
3.2.2.12. Progesteronrezeptorstatus und Überleben beider Kollektive.....	59

3.2.2.13. HER-2-Status und Überleben beider Kollektive .....	59
3.2.2.14. Adjuvante Bestrahlung und Überleben beider Kollektive.....	60
3.2.2.15. Adjuvante systemische Therapie und Überleben beider Kollektive .....	60
4. Diskussion .....	61
4.1. Mammakarzinom beim Mann im Regierungsbezirk Chemnitz .....	61
4.2. Matched-Pair-Analyse .....	65
5. Zusammenfassung.....	68
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	70
7. Literaturverzeichnis.....	72
8. Danksagung .....	78

**Abkürzungsverzeichnis**

AI	Aromatasehemmer
AR	Androgenrezeptor
BW	Brustwand
BET	Brusterhaltende Therapie
AR	Androgenrezeptor
CHT	Chemotherapie
HT	Hormontherapie / endokrine Therapie
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ER	Östrogenrezeptor
FBC	Female Breast Cancer (Mammakarzinom bei Frauen)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HER-2	HER-2-Rezeptor / CERBB2-Protein
HR	Hormonrezeptor
LAW	Lymphabflusswege
MBC	Male Breast Cancer (Mammakarzinom bei Männern)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PR	Progesteronrezeptor
SEER	Surveillance- Epidemiology- and End Results



## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Brustkrebs beim Mann ist eine seltene Erkrankung, von der ungefähr 1% der Bevölkerung betroffen ist. In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 58.000 Frauen und ca. 400 Männer an Brustkrebs. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann über die letzten Jahre leicht zugenommen hat (Jemal et al., 2010; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2010; Speirs und Shaaban, 2008).

Das mittlere Erkrankungsalter (59-67 Jahre) unterscheidet sich nur gering bei allen Studien. Die Anzahl der Erkrankungen steigt mit zunehmendem Alter. Männer erkranken durchschnittlich 10 Jahre später als Frauen (Anderson et al., 2004; Ben Dhiab T. et al., 2005; Cutuli, 2007; El Omari-Alaoui et al., 2002; Fentiman et al., 2006; Giordano et al., 2005; Goodman et al., 2006; Hodgson et al., 2004; Meguerditchian et al., 2002; O'Malley et al., 2005; Weiss et al., 2005).

Afrikaner und Afroamerikaner in den Vereinigten Staaten (Backe, 2002), sowie Männer mit jüdischen Vorfahren, haben ein höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Anderson et al., 2004; Goodman et al., 2006; Hill et al., 2005; O'Malley et al., 2005).

Männlicher Brustkrebs scheint mit einer Hyperöstrogenisierung vergesellschaftet zu sein. Männer mit Klinefelter Syndrom, welches durch einen 47, XXY Karyotyp gekennzeichnet ist, zeigen ein bis zu 50-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Giordano, 2005). Eine Gonadendysfunktion, aufgrund von Hodenerkrankungen, wie Maleszensus, Orchiektomie und Orchitis, führt zu einem Androgendefizit und trägt zu einem gestörten Östrogen-Androgen-Verhältnis bei (Backe, 2002). Andere Risikofaktoren, die zu einer Hormoninbalance führen und potentielle Risikofaktoren für ein Mammakarzinom darstellen, sind Fettleibigkeit, bei welcher Androgene peripher in Östrogene konvertiert werden, sowie eine Leberzirrhose infolge eines übermäßigen Alkoholgenusses, welche ebenfalls zu einer Östrogendominanz führen kann (Backe, 2002; Fentiman et al., 2006; Giordano et al., 2002; Guenel et al., 2004; Meguerditchian et al., 2002; Tischkowitz et al., 2002).

Männer mit positiver Familienanamnese für Brustkrebs haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Wenn die Erkrankung bei einem weiblichen Familienmitglied

aufgetreten ist, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auch zu erkranken um den Faktor 2,5 (Giordano, 2005). Genetische Studien beschreiben außerdem ein erhöhtes Risiko für Töchter, Mütter und Schwestern betroffener Männer. Insgesamt zeigt sich bei 30% der mit Brustkrebs diagnostizierten Männer eine positive Familienanamnese (Hemminki und Vaittinen, 1999).

Männliche Patienten, bei welchen schon einmal Brustkrebs diagnostiziert wurde, sind einem höheren Risiko eines Zweitkarzinoms auf der kontralateralen Seite ausgesetzt (Auvinen et al., 2002). Die Wahrscheinlichkeit für andere Zweittumoren ist jedoch relativ gering. Hauptsächlich wurde von Pankreas- und Prostatatumoren sowie Melanomen und Leukämien berichtet (Hemminki et al., 2005).

Männer, welche in ihrer täglichen Arbeit Strahlung, hohen Temperaturen, sowie Abgasen ausgesetzt sind, haben ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (Fentiman et al., 2006; Meguerditchian et al., 2002).

Auch therapeutische Bestrahlung im Rahmen von Tumorerkrankungen erhöht das Risiko an männlichem Brustkrebs zu erkranken (Giordano, 2005).

Androgentherapie steht ebenfalls im Verdacht die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu erhöhen (Medras et al., 2006).

Der Begriff Gynäkomastie wird in der internationalen Literatur sowohl histologisch als auch klinisch verwendet und wird als gutartige Vergrößerung der virilen Brust bezeichnet. Untersuchungen bei gesunden Männern zeigen eine ähnliche Häufigkeit von Gynäkomastien wie Untersuchungen bei Männern mit Brustkrebs (Giordano et al., 2002; Meguerditchian et al., 2002). Daher ist nicht klar, ob Gynäkomastie als Risikofaktor mit einbezogen werden sollte und es bedarf weiterer Analysen.

Einige genetische Faktoren sind dafür bekannt eine prädisponierende Rolle beim männlichen Mammakarzinom zu spielen. Nach Giordano et al. (2002) tritt bei 4-14% aller Fälle eine Mutation des BRCA2 Gens auf; bei zusätzlich positiver Familienanamnese steigt die Rate bis auf 75%. Männliche Brustkrebspatienten mit BRCA2 Mutation neigen dazu früher zu erkranken und haben eine schlechtere Überlebensrate (Kwiatkowska et al., 2003). BRCA1 scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. Jedoch weist nur ein Anteil von 0-4% aller Männer mit Brustkrebs diese Mutation auf (Basham et al., 2002; Ottini et al., 2003; Sverdlov et al., 2000).

Das Cowden Syndrom, welches durch eine Mutation im PTEN-Tumorsuppressor-Gen und dem Auftreten verschiedener Tumorerkrankungen charakterisiert ist, scheint auch für das männliche Mammakarzinom von Bedeutung zu sein (Fackenthal et al., 2001).

Eine Mutation im Mismatch-Repair-Gen HMLH1 wurde ebenfalls mit männlichem Brustkrebs in Verbindung gebracht (Borg et al., 2000).

Weitere relevante Mutationen betreffen die Gene P53, CYP11A, CHEK2 und CCND1, welche mit positivem Hormonrezeptorstatus assoziiert scheinen. Mutationen im Cyclin-D1- und ESF-Gen wurden ebenfalls als prädisponierend beschrieben (Barlund et al., 2004; Muir et al., 2003; Setiawan et al., 2006).

Die Überexpression des CERBB2 (HER-2) Protoonkogens tritt im Gegensatz zu weiblichen Patienten beim Mann eher selten auf. Neuere Studien beweisen, dass nur bis zu 10% aller Fälle positiv für HER-2 sind (Muir et al., 2003; Rudlowski et al., 2004).

In wieweit ein positiver HER-2-Status eine therapeutische Konsequenz hat, ist nicht ausreichend belegt. Allerdings sollten in Analogie zum Mammakarzinom der Frau HER-2 positive Mammakarzinome des Mannes mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab behandelt werden (Rudlowski et al., 2001).

Die Rolle des Androgenrezeptors beim Mammakarzinom des Mannes bleibt ungeklärt. Mehrere Studien nennen jedoch Expressionsraten von 34 bis zu 95% (Kwiatkowska et al., 2003; Murphy et al., 2006). Eine prognostische Relevanz wurde bisher nicht nachgewiesen.

## **1.2. Klinik**

Männer, bei welchen Brustkrebs diagnostiziert wird, zeigen insbesondere in fortgeschrittenen Stadien einige typische klinische Merkmale: Mamilleneinziehung, Warzenblutung und Sekretion, Ulzerationen, sowie eine Geschwulst unterhalb der Areola (Donegan, 2000; El Omari-Alaoui et al., 2002; Piekarski et al., 2003).

Brustkrebs tritt bei Männern generell später und in weitfortgeschrittenen Stadien auf. In den letzten 20 Jahren blieb der Anteil der fortgeschrittenen Erkrankungen bei Männern stabil, wogegen er bei den Frauen deutlich abnahm. Der Unterschied zwischen den

Geschlechtern wird immer größer werden, da die Mammographie-Vorsorgeuntersuchungen immer mehr frühe Karzinome entdecken (Hill et al., 2005).

Das duktales In-situ-Karzinom wird bei ca. 10% des männlichen Brustkrebses gefunden. Nach einer aktuellen SEER-Datenanalyse des „National Institute of Health“ liegt der Anteil von In-situ-Karzinomen bei 9,4% aller männlichen Brustkrebserkrankungen (Anderson und Devesa, 2005).

Das lobuläre In-situ-Karzinom ist sehr selten bei Männern, da bei diesen natürlicherweise die terminalen Lobuli fehlen. Das invasiv-duktales Karzinom ist der häufigste Typ, gefolgt vom lobulären Karzinom, welches insgesamt nur selten auftritt (Goodman et al., 2006; Muir et al., 2003). 93,7% des männlichen Mammakarzinoms sind vom duktales Typ (83,6% bei Frauen), 2,6% sind vom papillären Typ (0,6% bei Frauen), 1,5% vom muzinösen Typ (keine Angaben bei Frauen) und nur 1,5% vom lobulären Typ (11,8% bei Frauen) (Giordano et al., 2004).

Brustkrebs ist bei Männern öfter Hormonrezeptor-positiv als bei Frauen (Ben Dhiab T. et al., 2005; Fentiman et al., 2006; Hill et al., 2005; Muir et al., 2003). Neuere Studien beschreiben bis zu 92% (Cutuli, 2007) einen positiven Östrogenrezeptorstatus bei Männern im Vergleich bis zu 69% bei Frauen. Der Unterschied für den Progesteronrezeptorstatus scheint zwischen Männern und Frauen jedoch nicht so groß zu sein (Medras und Szczesny, 2003).

### **1.3. Diagnostik**

Die Verdachtsdiagnose kann bei der klinischen Untersuchung des Patienten gestellt werden. Deshalb sollte im Rahmen der Krebsvorsorge die Untersuchung der männlichen Brust mit erfolgen. Es zeigte sich in einer Studie, dass ein Onkologe meistens viel zu spät konsultiert wird. Der erste Besuch erfolgte durchschnittlich erst 27,5 Monaten nach initialer Symptomatik (Piekarski und Jeziorski, 2003).

Mammographie, Mamma-Sonographie, sowie die klinische Diagnose sollten durchgeführt werden, um zu entscheiden, ob eine Fine- und Core-Nadel-Biopsie nötig ist (Evans et al., 2001; Krause, 2004).

Die Mammographie erwies sich als äußerst hilfreiches und akkurates Mittel zur Unterscheidung zwischen Gynäkomastie und maligner Erkrankung (Evans et al., 2001).

Sie ist allerdings auch weniger aussagekräftig bei Patienten, die jünger sind als 50 Jahre (Meguerditchian et al., 2002).

Die Sonographie kann als unterstützende Untersuchungsmaßnahme insbesondere für die Diagnostik der abführenden Lymphknoten dienen. Jede Auffälligkeit sollte aber bioptisch abgeklärt werden. Eine definitive, endgültige Diagnose kann nur durch die Histologie erfolgen (Giordano, 2005).

#### **1.4. Prognosefaktoren**

Insgesamt weisen Männer zum Zeitpunkt ihres ersten Arztbesuches öfter fortgeschrittene Krankheitsstadien auf. Alle Autoren beschreiben einen hohen Anteil an fortgeschrittenen Stadien (bis zu 61% T4 und 22% M1) (Beyrouiti et al., 2003; Fentiman et al., 2006). Ein hoher Anteil positiver Lymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnose wurde in mehreren Studien nachgewiesen (35,3% - 59.1%) (El Omari-Alaoui et al., 2002; Giordano et al., 2004; Piekarski und Jeziorski, 2003). Als prognostisch relevante Prognosefaktoren ließen sich hohes Patientenalter, fortgeschrittenes Tumorstadium und das Vorhandensein befallener Lymphknoten nachweisen. Männer mit Tumorgrößen zwischen 2 und 5 cm (pT2) haben eine 40% höhere Mortalitätsrate als Männer mit Tumoren unter 2 cm Durchmesser (pT1). Ein positiver Lymphknotenstatus erhöht die Mortalität um 50% (Giordano et al., 2004).

Der Hormon-Rezeptorstatus waren in bisherigen Studien für das Gesamtüberleben nicht von prognostischem Wert (Giordano, 2005). Hill et al. zeigten jedoch ein 4-fach höheres Risiko für männliche Patienten mit negativem ER- bzw. PR- Status an Brustkrebs zu sterben (Hill et al., 2005).

#### **1.5. Therapie**

##### **1.5.1. Operative Therapie**

Die chirurgische Therapie in Form der modifizierten radikalen Mastektomie war in der Vergangenheit und ist teilweise immer noch der primäre Therapieansatz für das männliche Mammakarzinom. Bis zu 84% aller Patienten wurden in der Literatur einer Mastektomie unterzogen (Ben Dhiab T. et al., 2005; Cutuli, 2007; Volm, 2003). In den

letzten Jahren ist jedoch eine Tendenz zu weniger radikalen Eingriffen und mehr brusterhaltenden Behandlungsmethoden zu verzeichnen. Nicht selten stellen chirurgische Therapieansätze beim lokal-fortgeschrittenen männlichen Mammakarzinom ein technisches Problem dar, da oft große Hautareale für eine Resektion in sano entfernt werden müssen (Gennari et al., 2004).

Gerade wenn die Pektoralismuskeln nicht befallen sind, zieht die Mehrheit der Autoren heutzutage die modifizierte radikale Mastektomie mit axillarer Dissektion anstelle der radikalen Mastektomie vor (Atalay et al., 2003; Buzdar, 2003; El Omari-Alaoui et al., 2002; Kshirsagar et al., 2006; Medras und Szczesny, 2003; Meguerditchian et al., 2002; Tischkowitz et al., 2002; Volm, 2003). Brusterhaltende Eingriffe werden aufgrund der häufig subareolären Tumorlokalisation dennoch selten durchgeführt.

Die Entfernung des Sentinellymphknotens wurde in verschiedenen retrospektiven Untersuchungen analysiert und wird in der Gegenwart immer häufiger der klassischen Axilladissektion vorgezogen (Boughey et al., 2006; Cimmino et al., 2004; Cutuli, 2007; De Cicco et al., 2004; Goyal et al., 2004; Segura et al., 2006; Volm, 2003). Insbesondere bei Primärtumoren mit einer Größe <3 cm und klinisch tumorfreier Axilla, kann die Sentinellymphknoten-Biopsie eine akkurate Aussage über den Befall der Lymphknoten treffen. Sie vermeidet postoperative Komplikationen und hilft die stationäre Verweildauer zu verkürzen (Gennari et al., 2004; Goyal et al., 2004; Segura et al., 2006).

## **1.5.2. Adjuvante Therapie**

### **1.5.2.1. Radiotherapie**

In der Literatur finden sich nur wenige Untersuchungen zum Einsatz von adjuvanter Radiotherapie beim Mammakarzinom des Mannes. Aktuell muss daher auch hier auf die Standards für das weibliche Mammakarzinom verwiesen werden.

Scott-Conner und Mitarbeiter (Scott-Conner et al., 1999) fanden heraus, dass männlichen Patienten häufiger eine adjuvante Radiotherapie verordnet wird als Patientinnen, u.a. weil Männer oftmals schon mit lokal weit fortgeschrittenen Erkrankungen diagnostiziert werden.

Männer, welche brusterhaltend operiert wurden, sollten unbedingt eine adjuvante Bestrahlung erhalten; unabhängig von Stadium und etwaiger systemischer Therapie (Gennari et al., 2004). Studien bei weiblichen Patienten zeigten, dass ein Verzicht auf eine adjuvante Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie (BET) mit einem 3- bis 4-fach erhöhtem Lokalrezidiv-Risiko einhergeht (Jatoi und Proschan, 2005; Schaffer et al., 2007).

Erfahrungen bei Frauen zeigen, dass auch im Falle einer Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie nicht auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann (Buchholz et al., 2002; Schaffer et al., 2007).

Nach erfolgter Mastektomie ist bei Frauen eine Radiatio besonders dann indiziert, wenn ein hohes Rezidiv-Risiko besteht (pT3-pT4, >3 befallene Lymphknoten, R1-Resektion, jüngere Patienten) (Kommission Mamma der AGO, 2006; Schaffer et al., 2007). Die geringe Größe der Brustdrüse beachtend, empfehlen Gennari et al. (2004) bei männlichen Patienten schon bei Tumorgrößen >1cm und >1 befallenen Lymphknoten eine Radiotherapie.

Bei nodal-negativen Patienten, kann auf eine Bestrahlung der axillaren Lymphknoten verzichtet werden (Gennari et al., 2004; Schaffer et al., 2007).

Im Allgemeinen sind axillare Lokalrezidive nach Dissektion selten (ca. 1%), so dass auf eine Bestrahlung verzichtet werden kann. Im Falle einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung, Kapseldurchbruch oder einer R2-Resektion ist eine Radiotherapie aber indiziert (Schaffer et al., 2007).

Die adjuvante Bestrahlung der Brustwand senkt das Rezidiv-Risiko signifikant und ist insbesondere für die lokale Kontrolle unerlässlich. Die Auswirkung einer adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben bedarf weiterer Untersuchungen (Zabel-du Bois et al., 2007).

#### **1.5.2.2. Chemotherapie**

Prospektive Daten zur adjuvanten Chemotherapie gibt es beim Mann nur sehr wenige. Deshalb werden in der Regel Therapieentscheidungen in Anlehnung zur Therapie bei Frauen mit Mammakarzinom getroffen. In der täglichen Praxis wird daher eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie bei Männern mit Mammakarzinom in Analogie zur Frau

anhand der etablierten Prognosefaktoren (Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, HER-2-Status) gestellt (Atalay et al., 2003; Cutuli, 2007). Die wenigen Studien zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms beim Mann (Giordano et al., 2005) scheinen dieses Vorgehen zu bestätigen.

Eine ältere Studie des MD Anderson Cancer Centers beschreibt ein fast 85%iges 5-Jahres-Überleben unter adjuvanter Chemotherapie bei Männern mit positivem Lymphknotenstatus. Das Risiko an der Erkrankung zu sterben wurde durch Chemotherapie ebenfalls tendenziell gesenkt (Bagley et al., 1987; Fentiman et al., 2006; Gennari et al., 2004; Patel et al., 1989). Die einzige prospektive Untersuchung wurde durch das National Cancer Institute durchgeführt und umfasst 31 Männer im Stadium II, welche mit dem CMF-Schema behandelt worden waren. Es zeigte sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von > 80% (n=25) bzw. ein 10-, 15-, 20-Jahres-Überleben von 64,5%; 51,6% und 42,4% (Bagley et al., 1987; Walshe et al., 2007).

In Anlehnung an die Therapieempfehlungen für Frauen sollten männliche Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung Anthrazykline und Patienten mit positiven Lymphknoten eine Kombinationstherapie aus Taxanen und Anthrazyklinen erhalten (Giordano, 2005). Giordano et al. (2005) verwendeten in Ihren retrospektiven Untersuchungen hauptsächlich Anthrazykline (72%), CMF (16%) und Taxane in Kombination mit Anthrazyklinen (9%). Die Chemotherapie kann helfen das progressionsfreie Überleben zu verlängern. Das Risiko erneut zu erkranken lag bis zu 22% unter dem von Kontrollgruppen (Giordano et al., 2005).

Begründet durch die geringe Datenlage, gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Grund von den Therapieempfehlungen für das Mammakarzinom der Frau abzuweichen (Gennari et al., 2004; Volm, 2003).

Bei HER-2 positiven Patienten ist eine Therapie mit Trastuzumab sinnvoll. Obwohl nur ca. 10% der Patienten HER-2 positiv sind, macht es deshalb Sinn, einen HER-2 Test durchzuführen (Rudlowski et al., 2004; Rudlowski et al., 2001).



### **1.5.2.3. Endokrine Therapie**

Hormonrezeptor-positive männliche Patienten, die keine befallenen Lymphknoten aufweisen, sollten, unter Beachtung der Risikofaktoren (Goldhirsch et al., 2007) eine adjuvante systemische Hormontherapie erhalten.

Prospektive Studien über den Erfolg der medikamentösen systemischen Hormontherapie sind für das männliche Mammakarzinom bis jetzt nicht verfügbar.

Retrospektive Studien mit historischen Vergleichen weisen jedoch einen eindeutigen Effekt insbesondere von Tamoxifen nach (Cutuli, 2007; Fentiman et al., 2006). In einer älteren Studie wurden 39 Patienten, welche mit Tamoxifen behandelt worden waren mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Das 5-Jahresüberleben wurde mit 61% im Vergleich zu 44% angegeben. Der Effekt von Tamoxifen könnte sogar noch weitreichender sein, da die untersuchten Patienten weniger als 2 Jahre behandelt wurden und die Empfehlung für die optimale Tamoxifen-Therapiedauer beim weiblichen Brustkrebs bei 5 Jahren liegt (Gennari et al., 2004).

Beschränkt wird der Einsatz von Tamoxifen vor allem durch seine, bei männlichen Patienten ausgeprägten und schlecht tolerierbaren Nebenwirkungen, wie Gynäkomastie, Impotenz und Verlust der Libido. An diesen Nebenwirkungen leidende Männer neigen auch dazu Tamoxifen als Medikament abzusetzen (Gennari et al., 2004; Giordano et al., 2005; Meguerditchian et al., 2002).

Das Rezidivrisiko und das rezidivfreie Überleben, sowie das Gesamtüberleben werden durch eine Endokrintherapie signifikant positiv beeinflusst. Bis zu 51% liegt das Risiko für eine Wiedererkrankung unter dem für Patienten, die keine adjuvante Hormontherapie erhalten hatten (Giordano et al., 2005).

Aromatasehemmer bleiben derzeit den metastasierten Erkrankungen vorbehalten.

## **1.6. Unterschiede zwischen den Brustkrebserkrankungen der Frau und des Mannes**

Um eine frühzeitige Diagnostik und bessere Therapie für Männer mit Mammakarzinom ermöglichen zu können, ist es von enormer Wichtigkeit zu klären, ob bzw. inwiefern sich die Brustkrebserkrankungen des Mannes und der Frau biologisch unterscheiden.

Verschiedene Autorengruppen haben sich mit dieser Frage auseinandergesetzt. Einerseits wurden hierfür Kollektive von Frauen und Männern hinsichtlich ihrer Tumorcharakteristika und Überlebensdaten verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikant schlechteres Abschneiden der Männer im Gesamtüberleben. Als Ursachen wurden fortgeschrittenes Tumorstadium und ein höherer Anteil Lymphknoten-positiver Erkrankungen identifiziert (Giordano et al., 2004; Nahleh et al., 2007; Willsher et al., 1997).

Andererseits wurden aber auch Matched-Pair-Studien durchgeführt, bei welchen in mehreren Merkmalen (u.a. Diagnosejahr, Alter, TNM-Stadium) übereinstimmende Paare aus MBC und FBC gebildet wurden. Diese Studien zeigten, dass die Prognose von Männern mit Brustkrebs nicht schlechter sein muss, als die von Frauen im gleichen Krankheitsstadium. Gleichzeitig kamen diese Studien aber auch teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während alle Autoren ein ähnliches DFS (Marchal et al., 2009; Meijer-van Gelder et al., 2001; Willsher et al., 1997) von Männern und Frauen mit Brustkrebs bzw. sogar ein besseres krankheits-spezifisches Überleben der männlichen Patienten (El-Tamer et al., 2004) berichteten, herrscht Uneinigkeit über die Gesamtprognose. Die Mehrheit der Studien zeigte ein gleichwertiges OS der Männer und Frauen (Borgen et al., 1997; El-Tamer et al., 2004; Marchal et al., 2009; Meijer-van Gelder et al., 2001; Willsher et al., 1997). Scott-Conner und Kollegen fanden jedoch ein tendenziell schlechteres Abschneiden von Männern im Stadium IV (Scott-Conner et al., 1999). Eine neuere französische Studie weist sogar ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben von männlichen Mammakarzinompatienten nach, obwohl krankheitsfreies und krankheitsspezifisches Überleben zwischen FBC- und MBC-Patienten ebenfalls identisch waren (Marchal et al., 2009).

## 1.7. Fragestellung

Aufgrund der Seltenheit des Mammakarzinoms beim Mann, ist die Studienlage unzureichend, um wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Diagnostik und Therapie zu machen. Obwohl in den letzten Jahren national und international der Brustkrebserkrankung des Mannes mehr Aufmerksamkeit geschenkt wurde, konzentrieren sich die aktuell verfügbaren Studien mehrheitlich auf Fallbeobachtungen oder retrospektive Untersuchungen mit relativ geringer Fallzahl. In Ermangelung von größeren Fallzahlen und der damit verbunden fehlenden Möglichkeit prospektive Studien durchzuführen, besteht die Notwendigkeit retrospektiv Daten zum Mammakarzinom des Mannes auszuwerten.

Ziel der vorliegenden, retrospektiven Analyse ist es die Häufigkeit des Brustkrebses beim Mann im Bereich der Tumorzentren Chemnitz und Zwickau im Zeitraum von 1995 bis 2007 zu untersuchen, Tumorcharakteristika zu erfassen, das Ansprechen von Therapien zu bewerten, sowie Überlebensdaten zu berechnen. Außerdem sollen im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse Tumorcharakteristika und klinischer Verlauf von männlichen und weiblichen Mammakarzinompatienten im Regierungsbezirk Chemnitz verglichen werden, um etwaige Unterschiede aufzudecken.

Bei 113 Männern wurde im Regierungsbezirk Chemnitz zwischen 1995 und 2007 ein primäres Mammakarzinom diagnostiziert. Die Meldung der Neuerkrankungen erfolgte an die beiden zuständigen Tumorzentren in Chemnitz und Zwickau, welche die Tumorerkrankungs-Datenbanken für die ca. 1,5 Millionen Einwohner im gesamten Regierungsbezirk Chemnitz führen. Im selben Zeitraum wurden in den beiden Tumorzentren 13.333 primäre Brustkrebserkrankungen bei Frauen registriert.

## **2. Patienten & Methoden**

### **2.1. Auswahl des Patientenkollektivs**

Bei 113 Männern wurde im Regierungsbezirk Chemnitz zwischen 1995 und 2007 ein primäres Mammakarzinom diagnostiziert. Die Meldung der Neuerkrankungen erfolgte an die beiden zuständigen Tumorzentren in Chemnitz und Zwickau, welche die Tumorerkrankungs-Datenbanken für die ca. 1,5 Millionen Einwohner im gesamten Regierungsbezirk Chemnitz führen. Im selben Zeitraum wurden in den beiden Tumorzentren 13.333 primäre Brustkrebserkrankungen bei Frauen registriert.

Für die Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde durch die Tumorzentren Zugriff auf deren Datenbanken gewährt. Weiterhin wurde die Erlaubnis der Tumorzentren zur wissenschaftlichen Verwendung der Daten im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift eingeholt. Die Patientendaten waren durchweg anonymisiert und zu keinem Zeitpunkt war eine Identifikation der Patienten möglich.

### **2.2. Datenerhebung**

Daten aller 113 Männer fanden Eingang in die statistische Auswertung. Zu diesem Zweck wurden Informationen über Patientenalter, Histopathologie, TNM-Status, Tumordifferenzierungsgrad, Datum der Erstdiagnose, Metastasierungszeitpunkt und Sterbedatum erfasst. Detaillierte Daten wurden über den Hormonrezeptorstatus (HR, ER, PR, HER-2), Art des operativen Vorgehens (Mastektomie, BET, Axilladisektion), so wie über adjuvante systemische (CHT, ET, CHT/ET, spezifische Therapien) und adjuvante radioonkologische Therapien (ja/nein, Bestrahlungsort) erhoben.

Die Hormonrezeptoren wurden hierbei immunhistochemisch bestimmt.

Der HER-2-Rezeptorstatus wurde mittels DAKO HercepTest® und Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung ermittelt. Dabei wurden ausschließlich Fälle mit einem immunhistochemischen Score von 3+ und einer FISH-Amplifikation als HER-2-positiv gewertet. Hierbei wurden die Angaben des Herstellers (DAKO) beachtet.

Für die Matched-Pair-Analyse konnte für 108 der männlichen Patienten eine passende an Brustkrebs leidende Frau gefunden werden. Die Frauen wurden dabei aus den

13333 im selben Zeitraum erkrankten Fällen so ausgewählt, dass sie in mindestens 5 von 8 Tumormerkmalen konkordant zu ihren „Matching“-Partnern waren. Dazu zählten:

- Jahr der Diagnosestellung ( $\pm 5$  Jahre),
- Alter ( $\pm 2$  Jahre),
- Tumorgroße,
- Nodalstatus
- Grading,
- Östrogenrezeptorstatus,
- Progesteronrezeptorstatus
- HER-2-Rezeptorstatus

Aus diesem Grund mussten 5 Männer aus der Matched-Pair-Analyse ausgeschlossen werden. In den Fällen, in denen mehr als eine Frau in Frage kam, wurde diejenige mit den meisten Übereinstimmungsmerkmalen gewählt.

### **2.3. Statistische Auswertung**

Das mediane Follow-up für die 113 männlichen Patienten wurde mit Hilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Um Erkenntnisse über den Einfluss von verschiedenen Faktoren (Alter, TNM-Stadium, Rezeptorstatus und Therapie, etc.), auf die Überlebenszeit zu erhalten und somit Prognosefaktoren bestimmen zu können, wurden Überlebenskurven für krankheitsfreies sowie Gesamtüberleben nach Kaplan und Meier berechnet. Dabei wurde das krankheitsfreie Überleben als Zeitspanne in Monaten zwischen Diagnose und Rezidiv bzw. Tod jeglicher Ursache definiert. Als Gesamtüberleben wurde die Zeitdauer in Monaten ab Diagnose bis zum Tod angenommen, wobei die Todesursache ebenfalls nicht erhoben wurde. Zur statistischen Signifikanzprüfung wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Im Rahmen der Matched-Pair-Analyse wurde zu allererst die Vergleichbarkeit der Kollektive von männlichen und weiblichen Patienten unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Dieser wurde sowohl für die o.g. „Matching“-Kriterien als auch für die nicht „gematchten“ Patientencharakteristika durchgeführt. Danach wurde

mittels Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeits-Schätzungen ein direkter Vergleich zwischen beiden Kollektiven im Hinblick auf den Einfluss verschiedener, möglicher Prognosefaktoren angestrebt um potentielle Unterschiede im krankheitsfreien und Gesamtüberleben identifizieren zu können. Auch hier fand der Log-Rank-Test Anwendung. Als Grenzwert für die statistische Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  von 0,05 definiert.

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel 2007 und SPSS 17.0.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Mammakarzinom beim Mann im Regierungsbezirk Chemnitz

##### 3.1.1. Patienten- und Tumorcharakteristika

##### 3.1.1.1. Inzidenz nach Diagnosejahr

Die Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann schwankte im Beobachtungszeitraum zwischen 5 und 14 Neuerkrankungen pro Jahr. Der Median lag bei 9 Fällen pro Jahr. Eine tendenzielle Zu- oder Abnahme der Inzidenz war nicht zu verzeichnen.

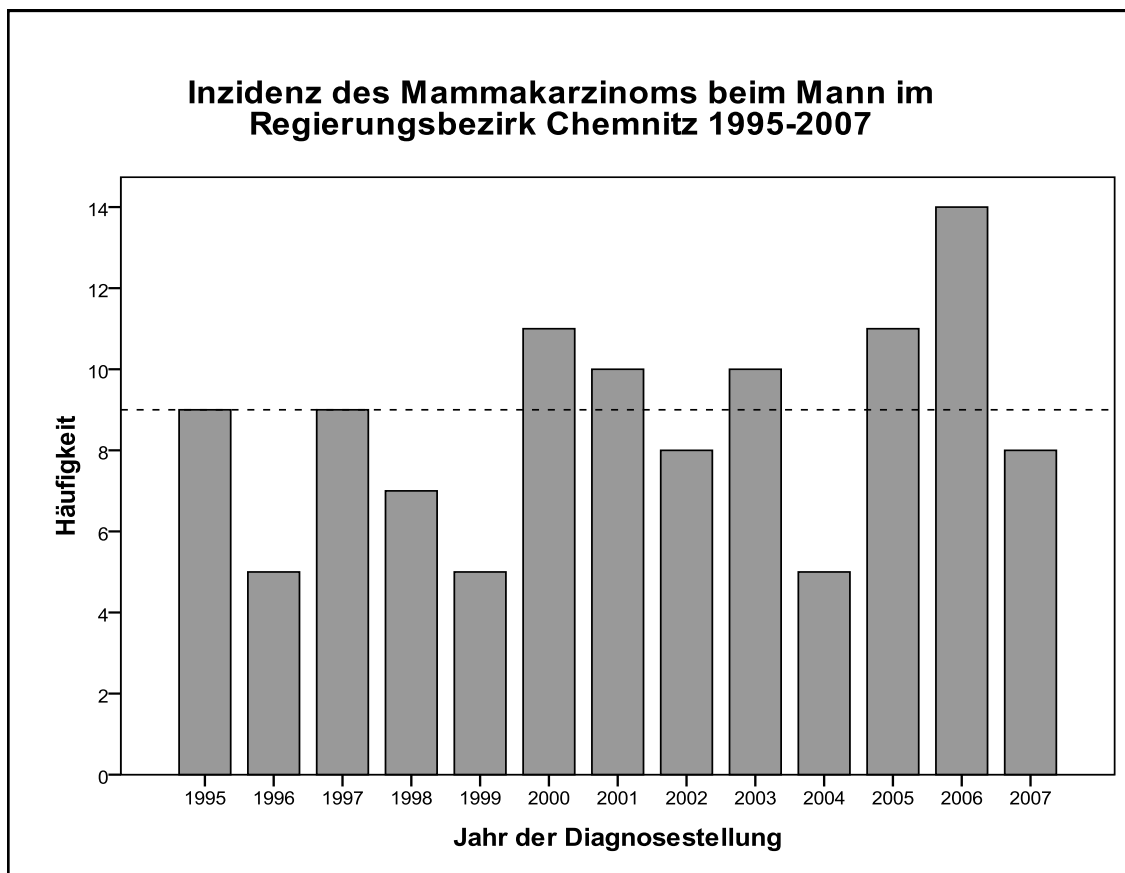


Abb. 1: Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann im Regierungsbezirk Chemnitz 1995-2007

### 3.1.1.2. Altersverteilung

Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 67,3 (43-89) Jahren, wobei der jüngste Mann zum Zeitpunkt der Diagnose 43 Jahre und der älteste Patient 89 Jahre alt waren. Einen Überblick gibt Abbildung 2.

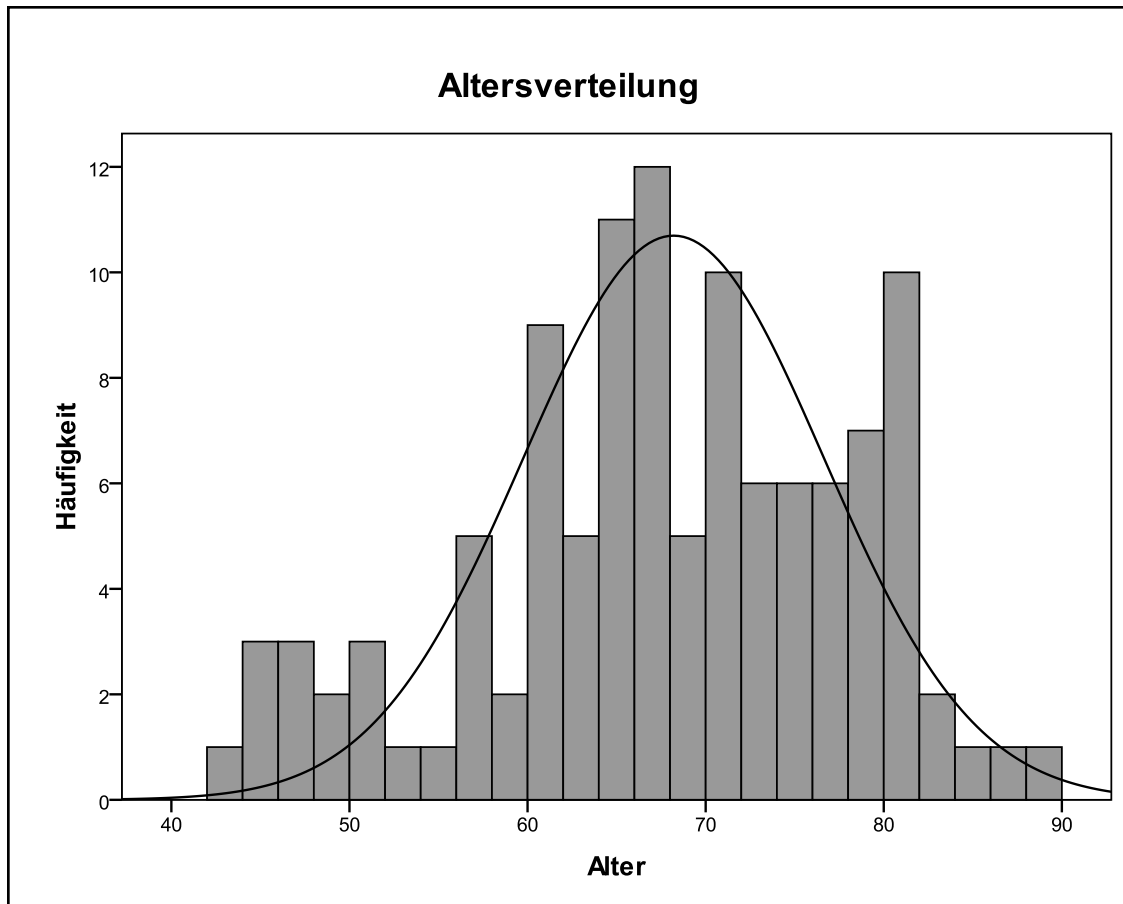


Abb. 2: Altersverteilung des männlichen Patientenkollektivs



### **3.1.1.3. Operation**

Die Mehrheit der Patienten (n=94; 88,7%) hatte eine Mastektomie erhalten. Eine brusterhaltende Therapie (BET) war bei 12 (11,3%) Patienten durchgeführt worden. Bei 7 (6,2%) Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Auch für die Operation der Axilla lagen bei 106 (93,8%) Patienten Daten vor. Die Lymphknoten der Achselhöhle wurden bei 94 (88,7%) Patienten mit entfernt. Bei 12 (11,3%) Männern wurde auf eine Dissektion der axillaren Lymphknoten verzichtet.

### **3.1.1.4. Histopathologie**

Angaben zum histo-pathologischen Subtyp lagen von 113 Patienten vor. Diese ergab für 86 (76,1%) Fälle die Diagnose invasiv-duktales Mammakarzinom. Bei 5 (4,4%) Patienten wurde ein invasiv-lobuläres Mammakarzinom diagnostiziert und 4 (3,5%) Patienten wiesen ein duktales In-situ-Karzinom auf.

Die restlich Fälle gliederten sich wie folgt: zwei (1,8%) invasiv-papilläre, zwei (1,8%) invasiv-kribriforme, zwei (1,8%) invasiv-tubuläre Karzinome, ein (0,9%) invasiver Mischtyp, ein atypisch-karzinoider Tumor, ein intrazystisches Karzinom, ein Azinuszellkarzinom, 1(0,9%) undifferenziertes Karzinom, 1 (0,9%) Adenokarzinom ohne nähere Angaben, und 6 (5,3%) Karzinome ohne nähere Angaben.

### **3.1.1.5. T-Stadium**

Die Verteilung der Tumorgöße stellte sich wie folgt dar. Bei 4 (3,7%) Patienten wurde ein In-situ-Karzinom (pTis) diagnostiziert. 38 Fälle (34,9%) entfallen auf das pT1-Stadium, auf das Stadium pT2 35 (32,1%) sowie auf die Stadien pT3 und pT4 5 (4,6%) bzw. 27 (24,8%) Fälle. Keine Angaben zur Tumorgöße fanden sich bei 4 (3,5%) Patienten.

### **3.1.1.6. Lymphknotenstatus**

48 (45,3%) Männer wiesen bei Diagnose mindestens einen befallenen Lymphknoten auf. 58 (54,7%) Patienten zeigten keine Beteiligung der lokalen Lymphknoten. Bei 7 (6,2%) Patienten wurden keine Angaben gemacht.

### **3.1.1.7. Histologisches Grading**

Bei 103 (91,2%) Tumoren standen Daten zur Tumordifferenzierung zur Verfügung. Sieben (6,8%) Patienten zeigten einen gut differenzierten Tumor (G1). Die Mehrheit der Tumor war jedoch nur mäßig (G2; n=66; 64,1%) oder schlecht (G3; n=30; 29,1%) differenziert.

### **3.1.1.8. Hormonrezeptorstatus**

Angaben zum Hormonrezeptorstatus (HR) einschließlich Östrogen (ER) – und Progesteronrezeptorstatus (PR) lagen bei 91 Patienten (80,5%) vor.

Von den untersuchten Fällen waren 78 (85,7%) positiv und 13 (14,3%) negativ für HR. Einen positiven Östrogenrezeptorstatus wiesen 72 (79,1%) der Patienten auf; 19 (20,9%) waren negativ für den Östrogenrezeptor. Den Progesteronrezeptor exprimierten 70 (76,9%) Patienten; bei 21 (23,1%) wurde ein negativer PR bestimmt.

Hierbei traten alle Kombinationen der Expression von ER und PR auf. Auf die Subgruppe ER+/PR+ entfielen 70,3% (n=128), auf ER-/PR+ 6,0% (n=11), auf ER+/PR- 8,8% (n=16) und auf ER-/PR- 14,8% (n=27).

### **3.1.1.9. HER-2-Status**

Bei 78 (69%) Patienten konnte eine immunhistochemische Analyse des HER-2-Status durchgeführt werden. Für die restlichen 35 (31%) Patienten lagen keine Angaben zum HER-2-Status vor.

Für 43 (55,1%) der untersuchten Männer wurde mittels Immunhistochemie ein negativer HER-2-Status ermittelt; weiterhin ergab die Analyse bei 23 (29,5%) Patienten einen

HER-2-Score von 1+, bei 4 (5,1%) Patienten eine HER-2-Score von 2+ und bei 8 (10,3%) Patienten einen HER-2-Score von 3+. In 47 von 78 (60,3%) Fällen konnte eine Verifizierung dieser Ergebnisse durch die FISH-Methode erfolgen. Dadurch wurden 3 vormals als HER-2 negativ gewertete Karzinome als positiv und ebenfalls 3 vormals als HER-2 positiv gewertete Fälle als negativ revidiert.

Zusammengefasst ergaben sich bei 7 Männern (9%) ein positiver und bei 71 Männern (91%) ein negativer HER-2-Status.

### **3.1.1.10. Adjuvante Radiotherapie**

Zur adjuvanten Radiotherapie konnte in 102 (90,3%) Fällen eine Aussage getroffen werden.

62 (60,8%) Männer wurden adjuvant bestrahlt. 39,2 % (n=40) der Patienten erhielten keine Bestrahlung. Mehrheitlich (n=24; 38,7%) waren sowohl Brustwand (BW), als auch Axilla und lokale Lymphabflusswege (LAW) Ort der Bestrahlung. In 9 (14,5%) Fällen wurden BW, LAW und in 19 (30,6%) Fällen nur BW und in 4 (6,5%) Fällen BW, Axilla und in 6 (9,7%) Fällen nur LAW bestrahlt.

### **3.1.1.11. Adjuvante systemische Therapie**

Fünfundsechzig (71,4%) der ausgewerteten männlichen Patienten waren adjuvant systemisch medikamentös therapiert worden. Von diesen hatten 14 (21,5%) eine alleinige adjuvante Chemotherapie, 31 (47,7%) eine alleinige adjuvante endokrine Therapie, 17 (26,2%) eine kombinierte adjuvante Chemo-/ Hormontherapie, 1 (1,5%) eine Immun-/ Chemotherapie und zwei (3,1%) Patienten eine Kombination aus Chemo-, Hormon-, und Immuntherapie erhalten. 26 (28,6%) Patienten erhielten keine adjuvante systemische Therapie. Chemo- bzw. Hormontherapien allein oder in Kombinationen fanden somit bei 34 (37,3%) bzw. bei 50 (54,9%) Männern Einsatz.

Patienten mit alleiniger Chemotherapie bzw. in Kombination mit anderen adjuvanten systemischen Therapieformen erhielten folgende Regime: 11 (32,4%) CMF, 12 (35,3%) Anthrazykline, 2 (5,9%) Anthrazykline + Trastuzumab, 8 (7,8%) Taxane und 1 (2,9%) Taxane + Trastuzumab.

Bei den Männern mit adjuvanter endokriner Therapie fand sich folgende Verteilung: 40 (80%) Tamoxifen, 9 (18%) Aromatasehemmer und 1 (2%) Switch (2 Jahre Tamoxifen, danach 3 Jahre Aromatasehemmer).

### 3.1.2. Überleben

Im Folgenden werden die zuvor beschriebenen Patientencharakteristika auf ihren prognostischen Wert für das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben mittels Überlebenswahrscheinlichkeitsschätzung nach Kaplan und Meier und dem Log-rank-Test überprüft.

#### 3.1.2.1. Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Das krankheitsfreie Überleben betrug nach 5 Jahren 47,8% und nach 10 Jahren 30,2% (Abb. 3).

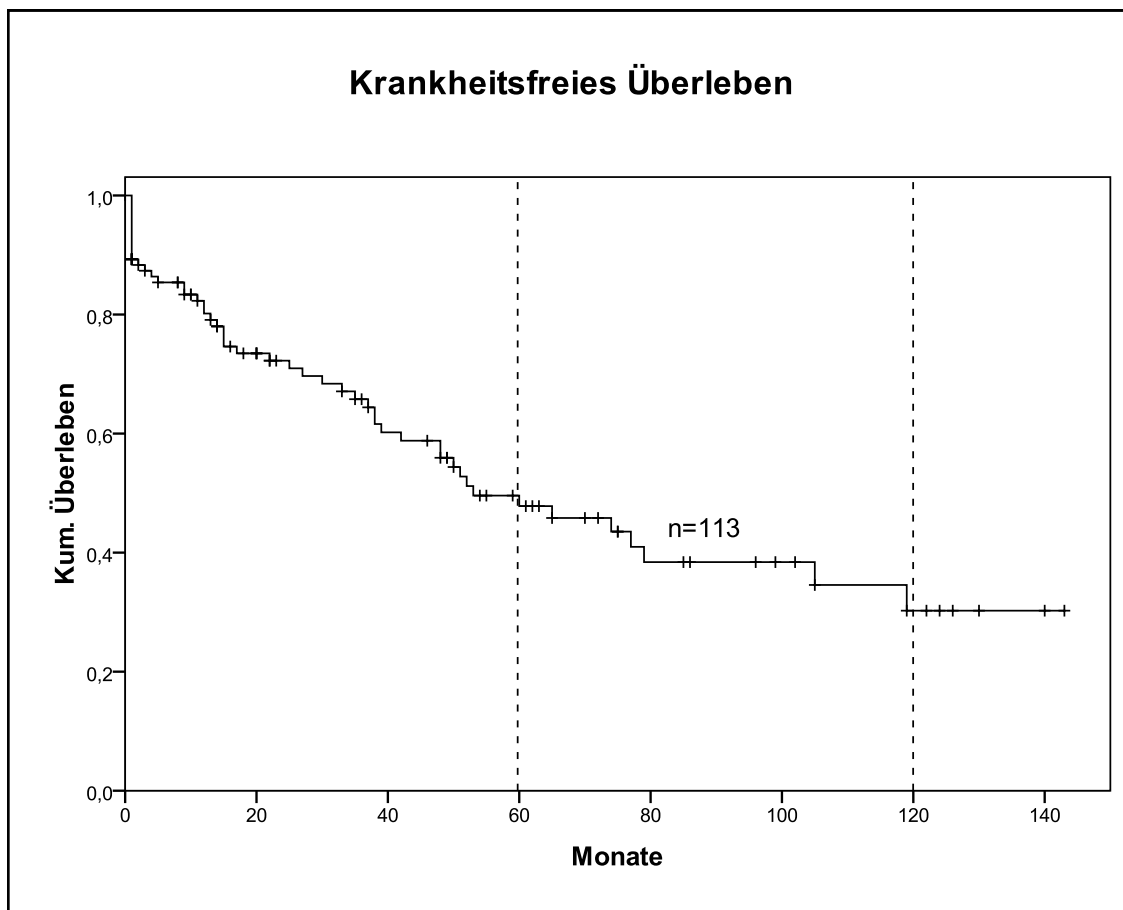


Abb. 3: Krankheitsfreies Überleben des männlichen Kollektivs

Im Beobachtungszeitraum verstarben 36 von 113 Männern. Daraus ergab sich ein Gesamtüberleben von 68,1% (Abb. 4). Der erste Patient verstarb unmittelbar nach Diagnose und der letzte Patient verstarb nach 108 Monaten. 24 Patienten entwickelten ein Rezidiv. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 98 Monaten. Das Gesamtüberleben nach 5-Jahren betrug 65,6% und nach 10 Jahren 45,2%.

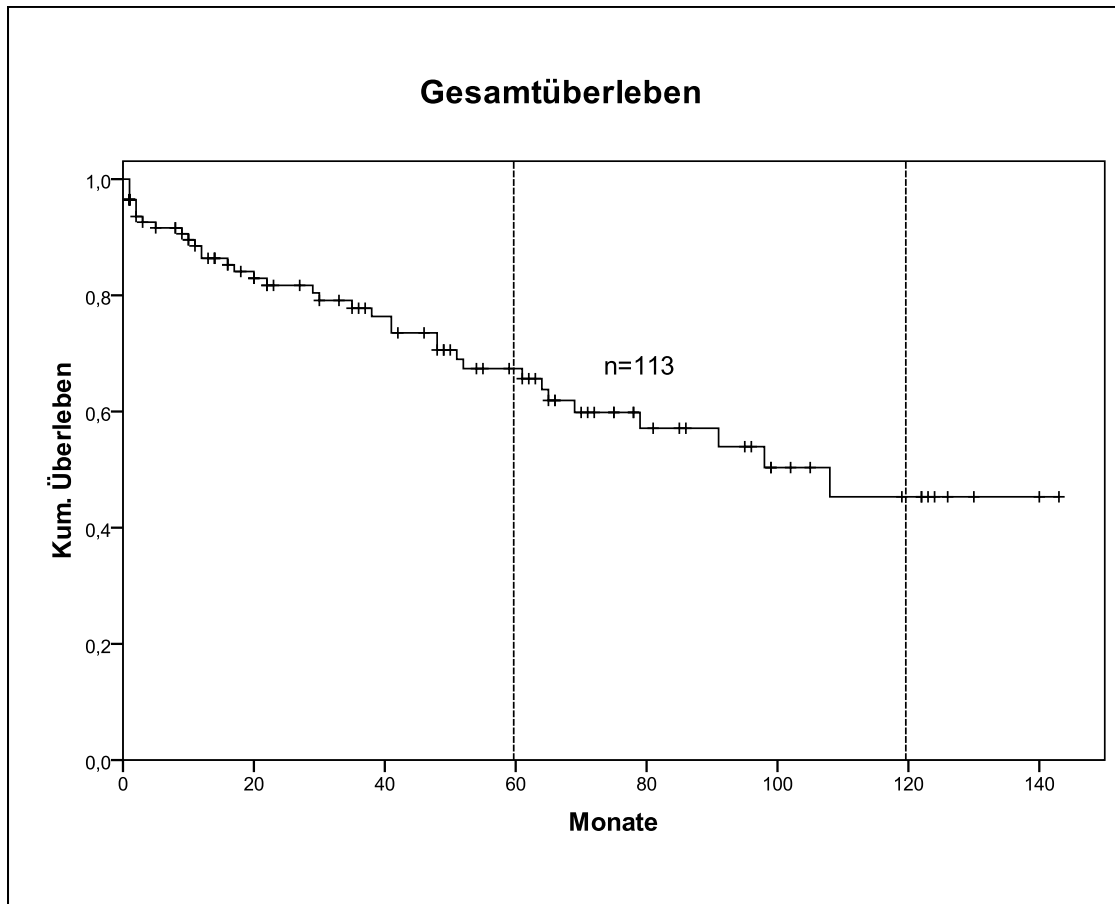


Abb. 4: Gesamtüberleben des männlichen Kollektivs

### **3.1.2.2. Diagnosejahr und Überleben**

Das Jahr der Diagnosestellung war für das krankheitsfreie ( $p=0,863$ ) und das Gesamtüberleben ( $p=0,782$ ) nicht relevant.

### **3.1.2.3. Alter und Überleben**

Um den Einfluss des Alters der Patienten auf deren Prognose evaluieren zu können, wurden folgende Altersgruppen gebildet: 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre und eine Gruppe für 80 Jahre und älter.

Statistisch hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf eine Progression der Erkrankung ( $p=0,574$ ) oder auf das Gesamtüberleben ( $p=0,327$ ).

### **3.1.2.4. Operative Therapie und Überleben**

Patienten, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde, wiesen im Vergleich zu brusterhaltend therapierten Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied im krankheitsfreien ( $p=0,574$ ) und im Gesamtüberleben ( $p=0,78$ ) auf.

### 3.1.2.5. Axilladissektion und Überleben

Das krankheitsfreie Überleben wurde durch eine Axilladissektion nicht beeinflusst (Abb. 5;  $p=0,271$ ).

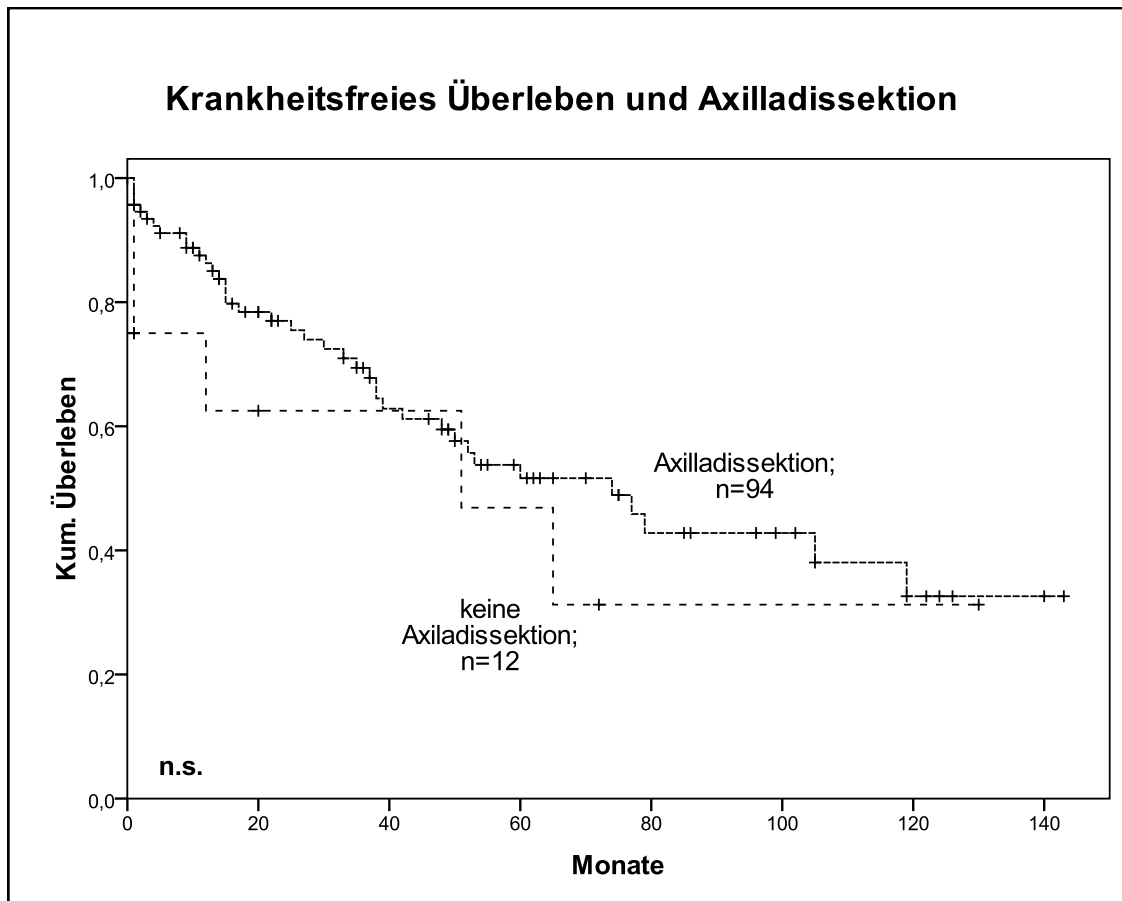


Abb. 5: Krankheitsfreies Überleben und Axilladissektion;  $p=0,271$



Für das Gesamtüberlebens (Abb. 6) erweist sich ein Verzicht auf Dissektion der axillaren Lymphknoten als prognostisch ungünstig. Patienten, bei denen die axillaren Lymphknoten entfernt worden waren, lebten signifikant länger ( $p=0,013$ ; univariate Analyse).

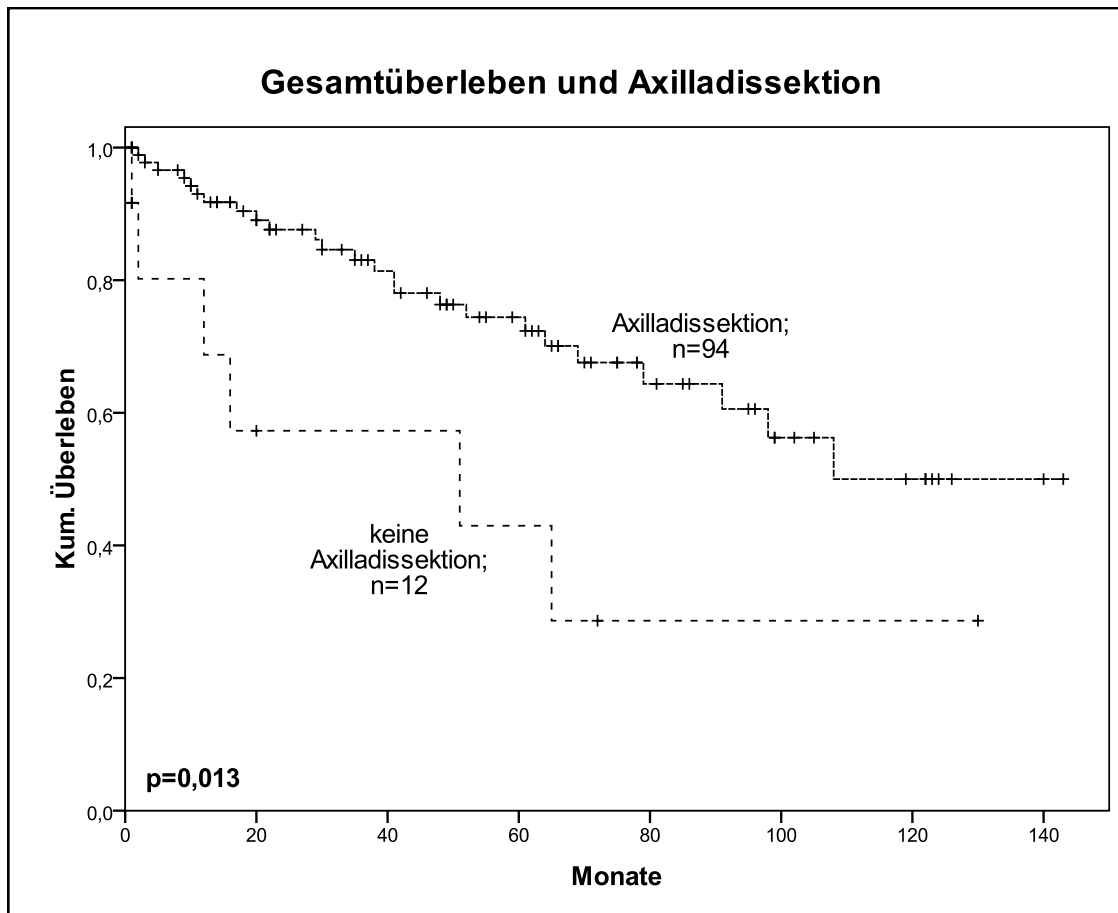


Abb. 6: Gesamtüberleben und Axilladisektion;  $p=0,013$

### 3.1.2.6. Histopathologischer Karzinomtyp und Überleben

Krankheitsfreies ( $p=0,831$ ) und Gesamtüberleben ( $p=0,978$ ) unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den einzelnen Karzinomtypen.

### 3.1.2.7. Tumorgröße und Überleben

Das krankheitsfreie Überleben war statistisch nicht abhängig von der Tumorgröße (Abb. 7;  $p=0,081$ ).

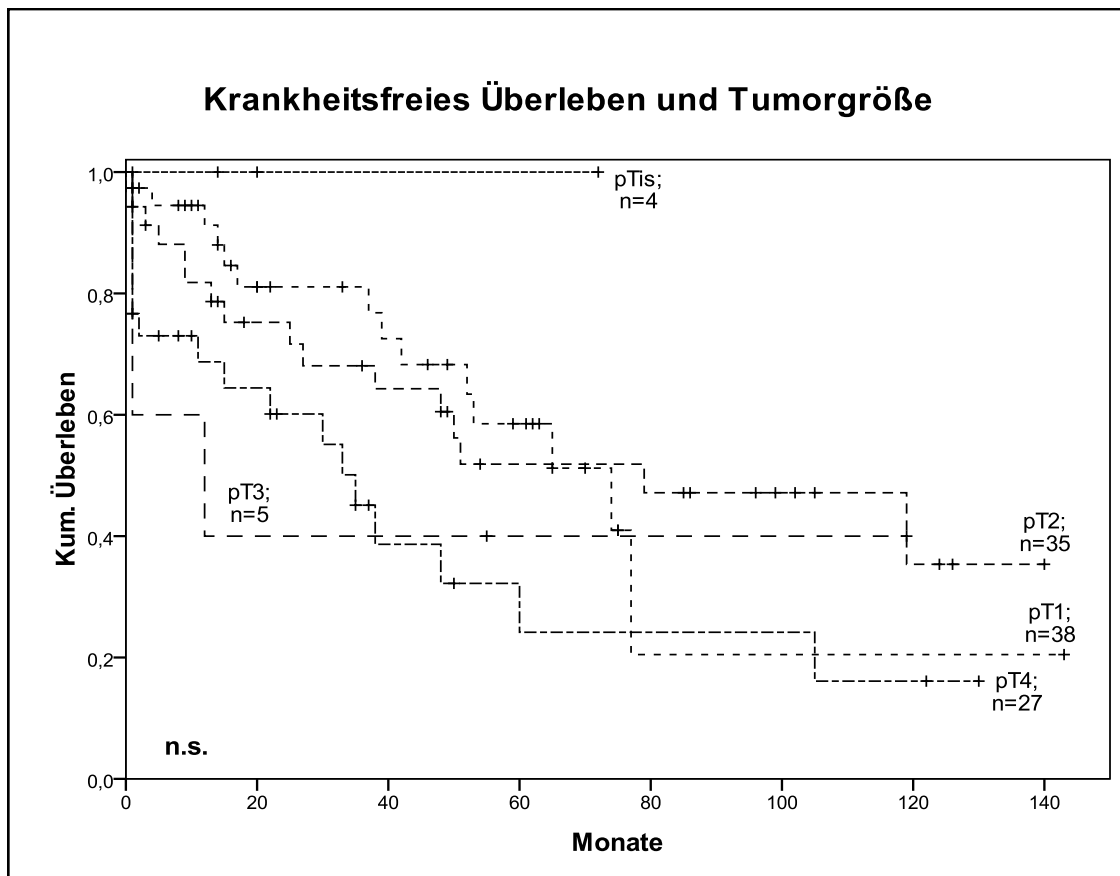


Abb. 7: Krankheitsfreies Überleben und Tumorgröße (pT-Stadium);  $p=0,081$

In der Gesamtprognose schneiden Männer mit Tumorstadien pT1 und pT2 signifikant besser ab als Männer mit größeren Tumoren (pT3/pT4) (Abb. 8;  $p=0,02$ ; univariate Analyse).

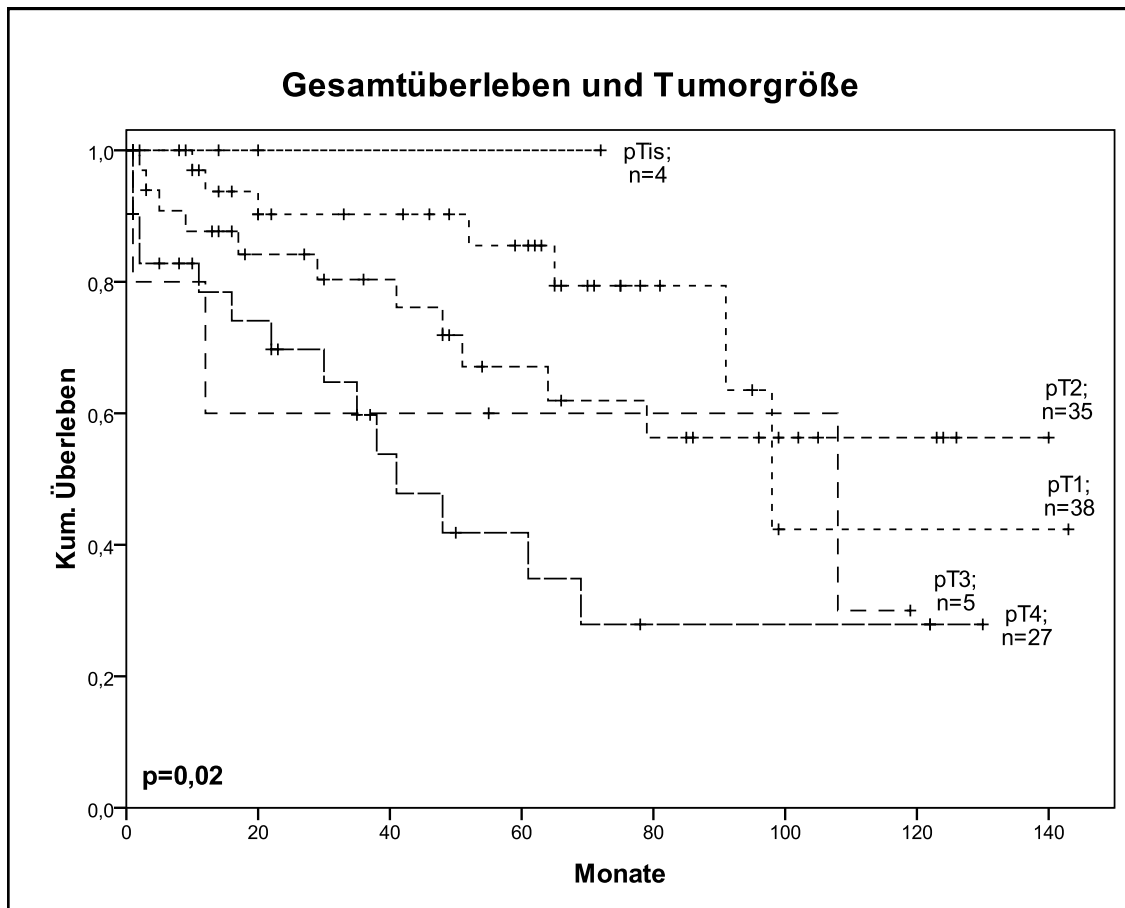


Abb. 8: Gesamtüberleben und TumorgroÙe (pT-Stadium);  $p=0,02$

### 3.1.2.8. Lymphknotenstatus und Überleben

Für die Analyse des Einflusses des Lymphknotenstatus wurde nur zwischen „Lymphknoten positiv“ und „Lymphknoten negativ“ unterschieden. Das krankheitsfreie Überleben war in der univariaten Analyse bei negativem Lymphknotenstatus signifikant verlängert (Abb. 9;  $p=0,038$ ).

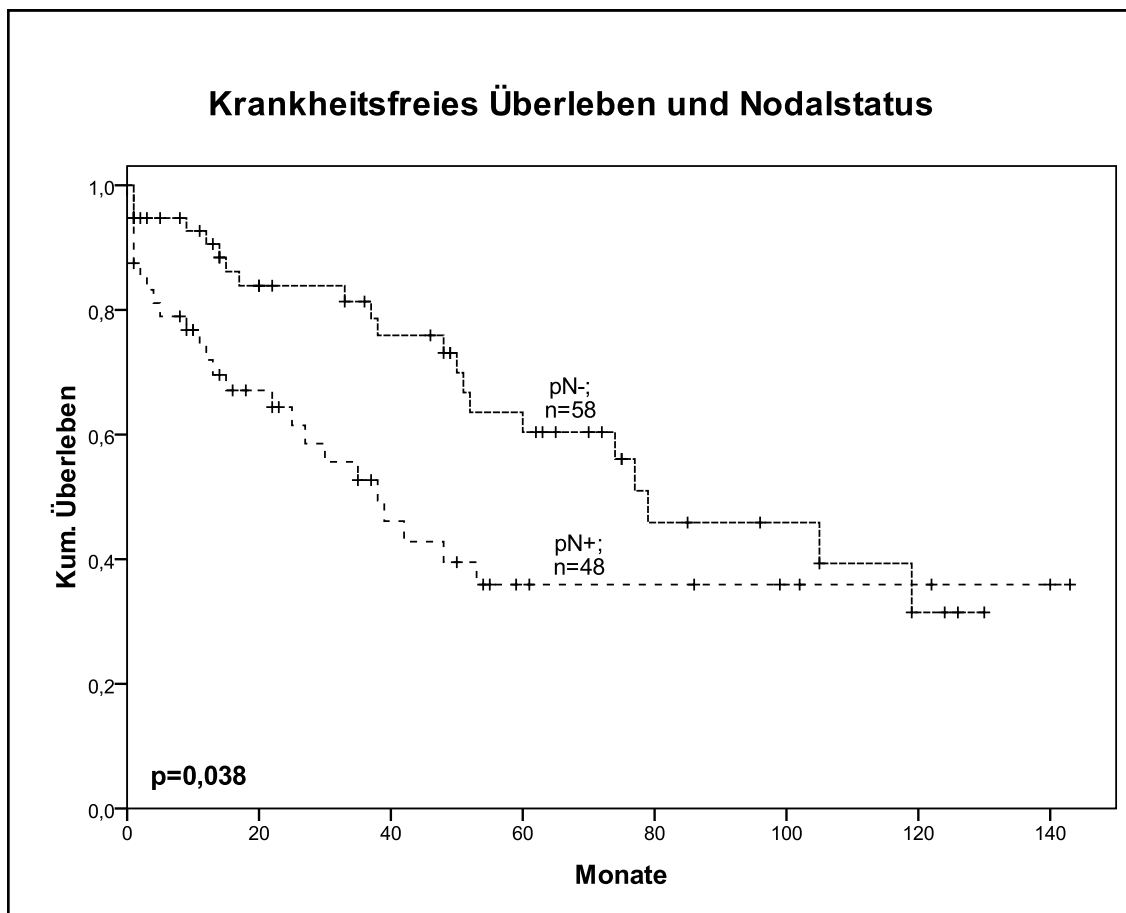


Abb. 9: Krankheitsfreies Überleben und Lymphknotenstatus;  $p=0,038$

Für den Einfluss des Nodalstatus auf das Gesamtüberleben (Abb. 10) ergab die statistische Auswertung einen signifikanten ( $p=0,016$ ) Überlebensvorteil in der univariaten Analyse für Patienten, die keine Metastasen der lokalen Lymphknoten aufwiesen.

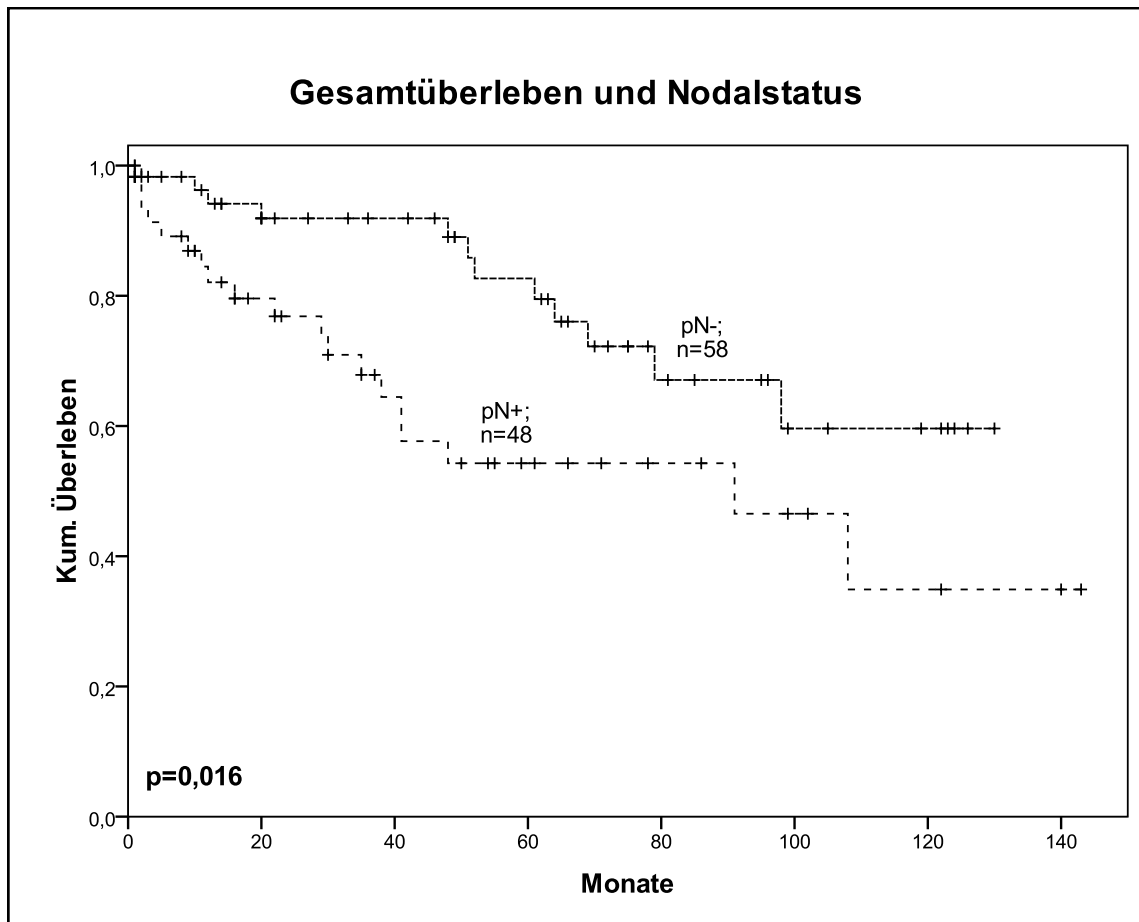


Abb. 10: Gesamtüberleben und Lymphknotenstatus;  $p=0,016$

### 3.1.2.9. Histologisches Grading und Überleben

Der Differenzierungsgrad hatte statistisch keinen Einfluss auf die Länge des krankheitsfreien Überlebens (Abb. 11;  $p=0,112$ ).

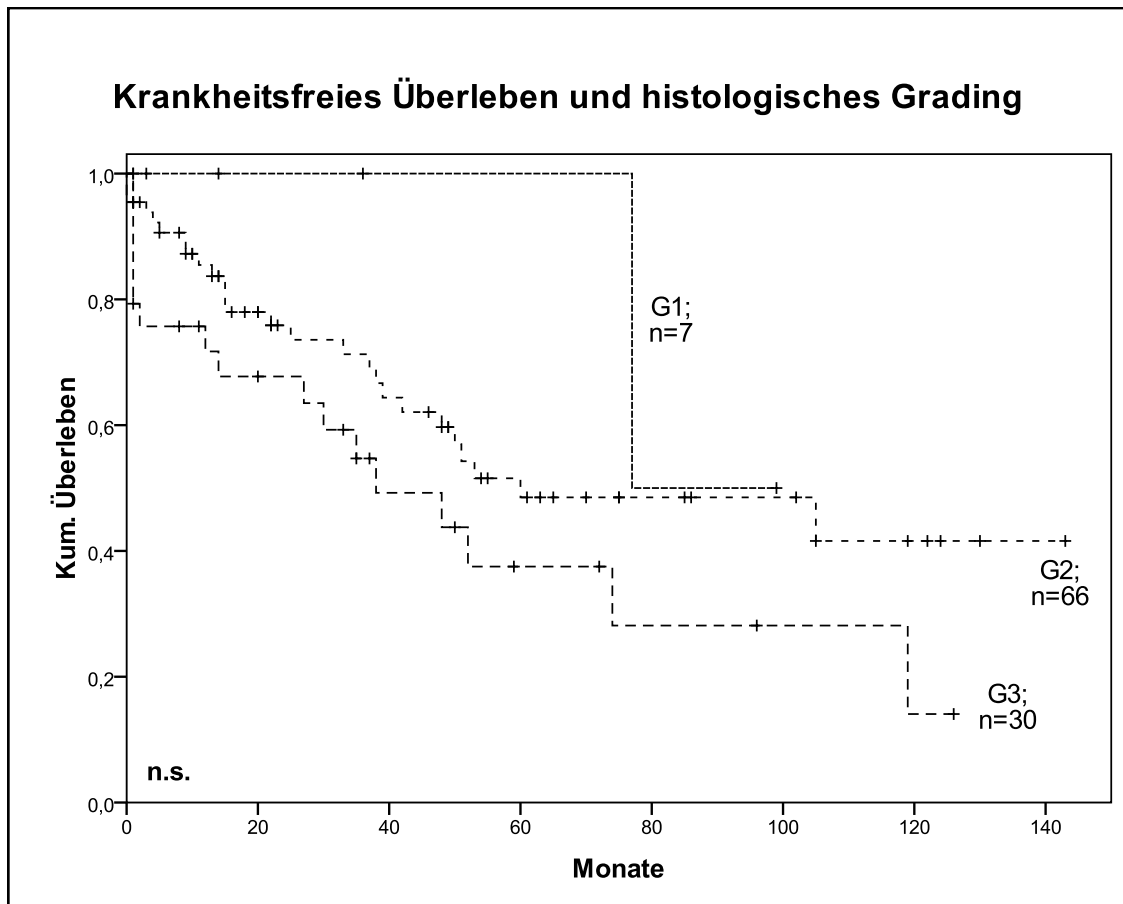


Abb. 11: Krankheitsfreies Überleben und Grading;  $p=0,112$

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben haben gut differenzierte Tumore eine tendenziell bessere Prognose als solche mit mäßiger und schlechter Tumordifferenzierung (Abb. 12). Dies reicht jedoch nicht bis zur statistischen Signifikanz ( $p=0,077$ ).

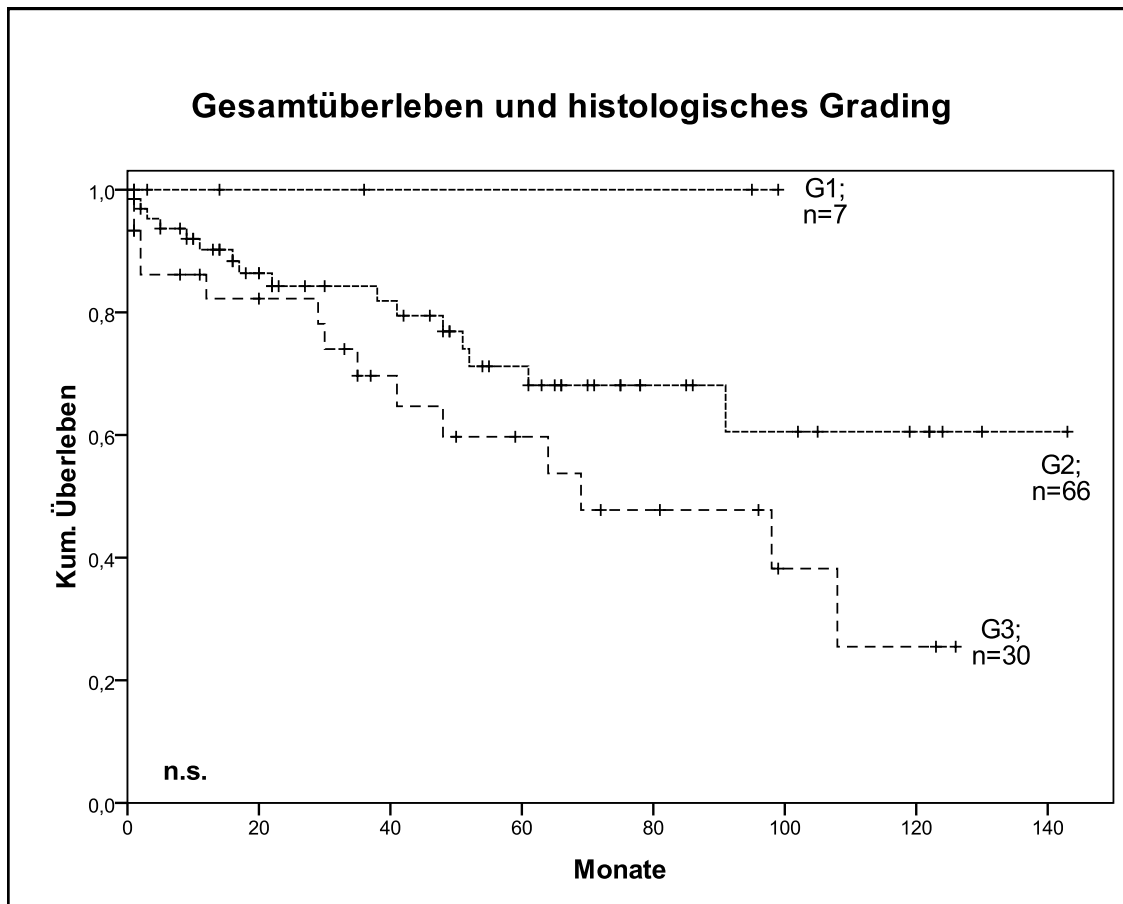


Abb. 12: Gesamtüberleben und Grading;  $p=0,077$

Fasst man jedoch G1 und G2 in einer Gruppe zusammen und vergleicht diese dann mit G3 (Abb. 13), so ergibt sich eine statistische Signifikanz ( $p=0,042$ ) für ein besseres Gesamtüberleben bei den gut bis mäßig differenzierten Tumoren gegenüber denen mit G3-Differenzierung.

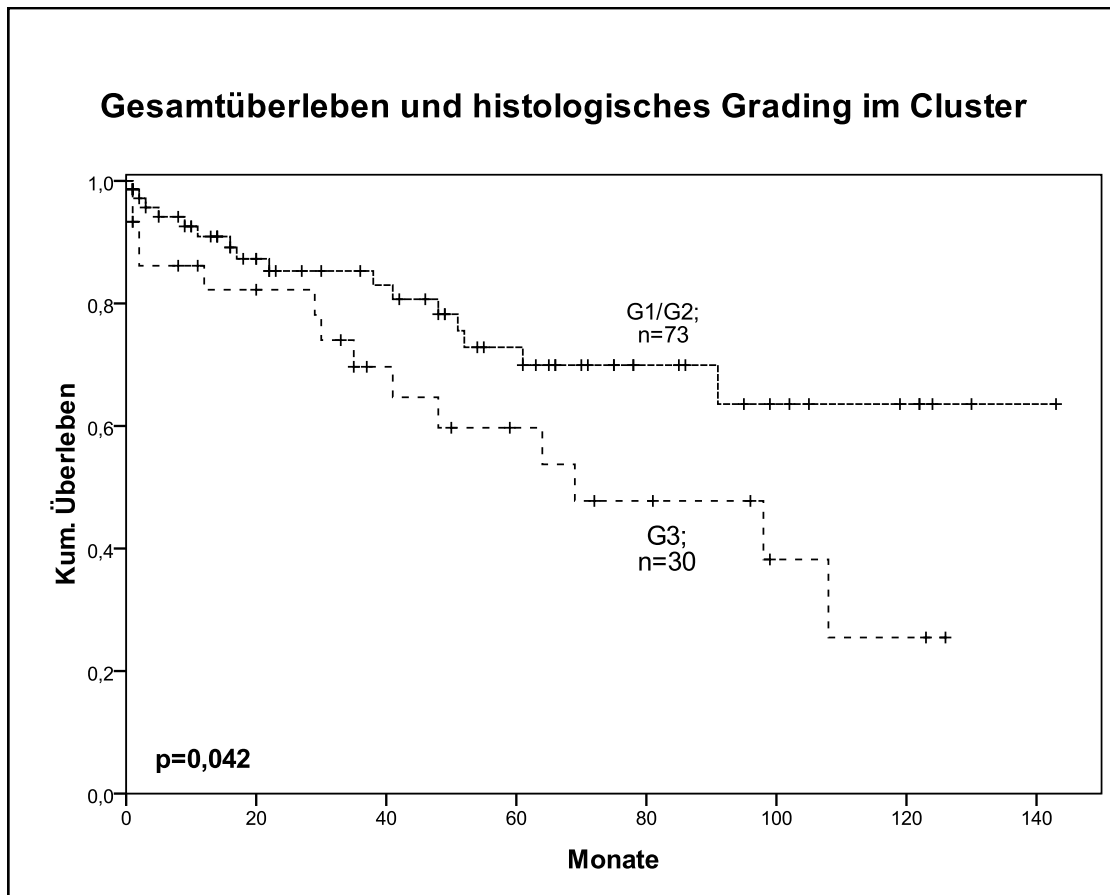


Abb. 13: Gesamtüberleben und „geclustertes“ Grading; **p=0,042**



### 3.1.2.10. Hormonrezeptorstatus und Überleben

Das krankheitsfreie Überleben zeigt sich unabhängig vom HR-Status (Abb. 14;  $p=0,203$ ).

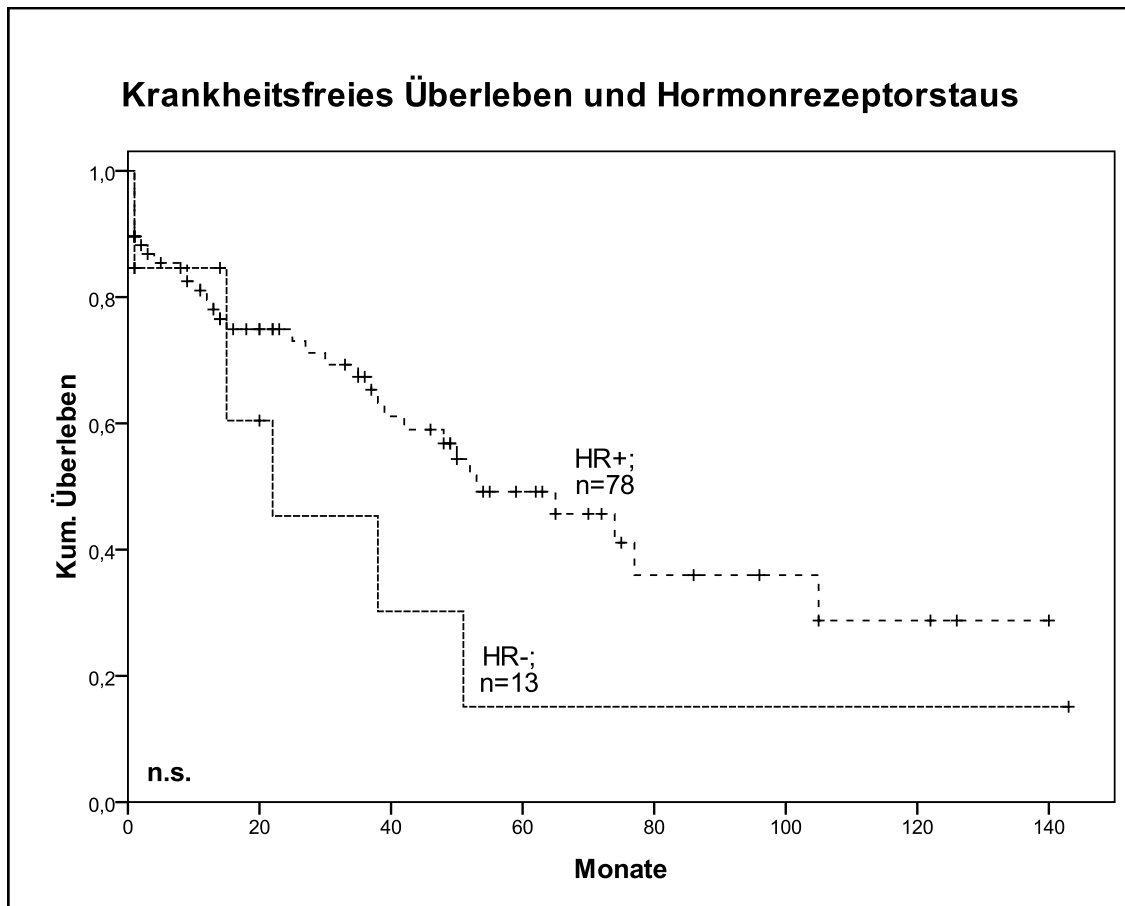


Abb. 14: Krankheitsfreies Überleben und Hormon-Rezeptorstatus;  $p=0,203$

Abbildung 15 zeigt die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Hormonrezeptorstatus. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab hier eine signifikant bessere Prognose für Männer mit positivem HR-Status versus negativem HR-Status. Im Log-Rank-Test berechnete sich dafür eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,004$ .

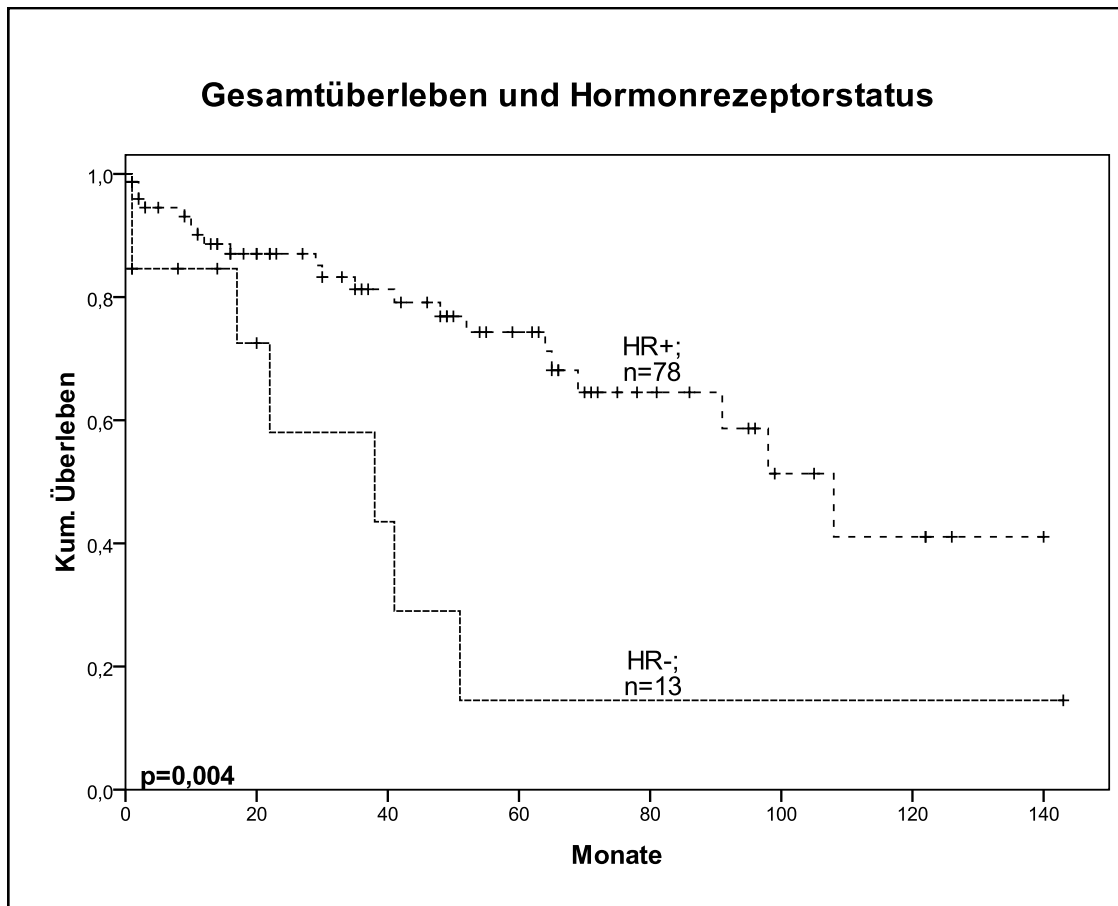


Abb. 15: Gesamtüberleben und Hormon-Rezeptorstatus;  $p=0,004$

### 3.1.2.11. Östrogenrezeptorstatus und Überleben

Der ER-Status war für die Länge des krankheitsfreien Überlebens statistisch irrelevant (Abb. 16;  $p=0,403$ ).

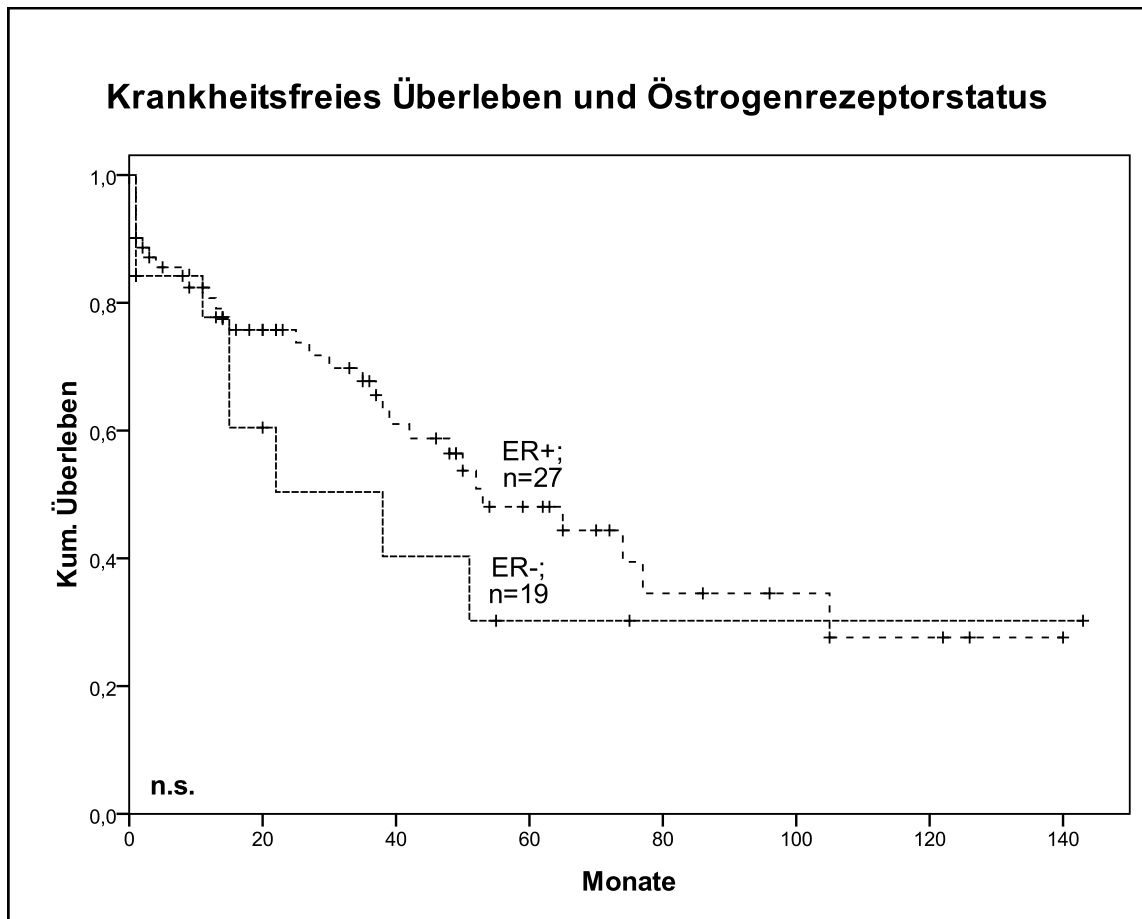


Abb. 16: Krankheitsfreies Überleben und Östrogenrezeptorstatus;  $p=0,403$

Betrachtet man das Gesamtüberleben (Abb. 17), ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Männliche Patienten, welche den ER auf den Tumorzellen exprimierten, hatten in der univariaten Analyse eine signifikant ( $p=0,027$ ) bessere Prognose als Patienten mit negativem ER-Status.

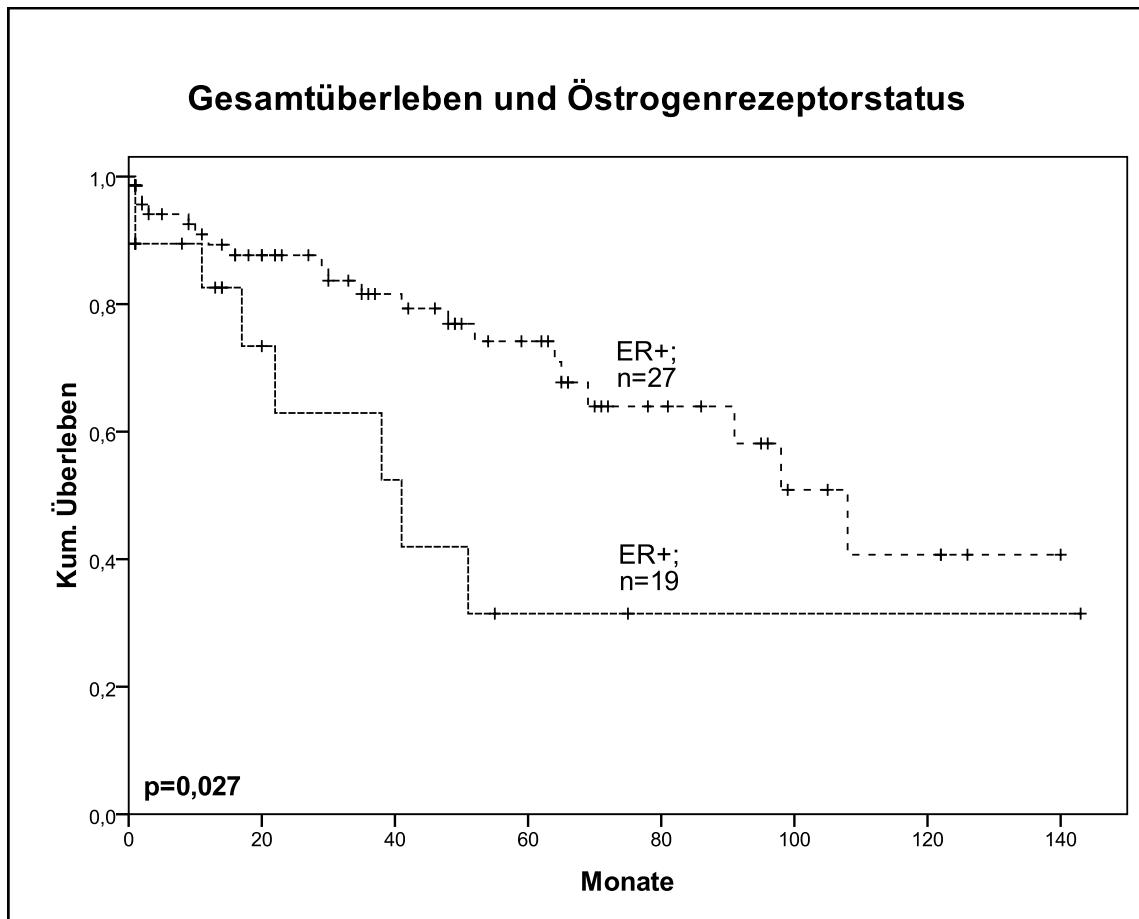


Abb. 17: Gesamtüberleben und Östrogenrezeptorstatus;  $p=0,027$

### 3.1.2.12. Progesteronrezeptorstatus und Überleben

Bei negativem Progesteronrezeptorstatus war die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv statistisch signifikant (Abb.: 18;  $p=0,009$ ) erhöht.

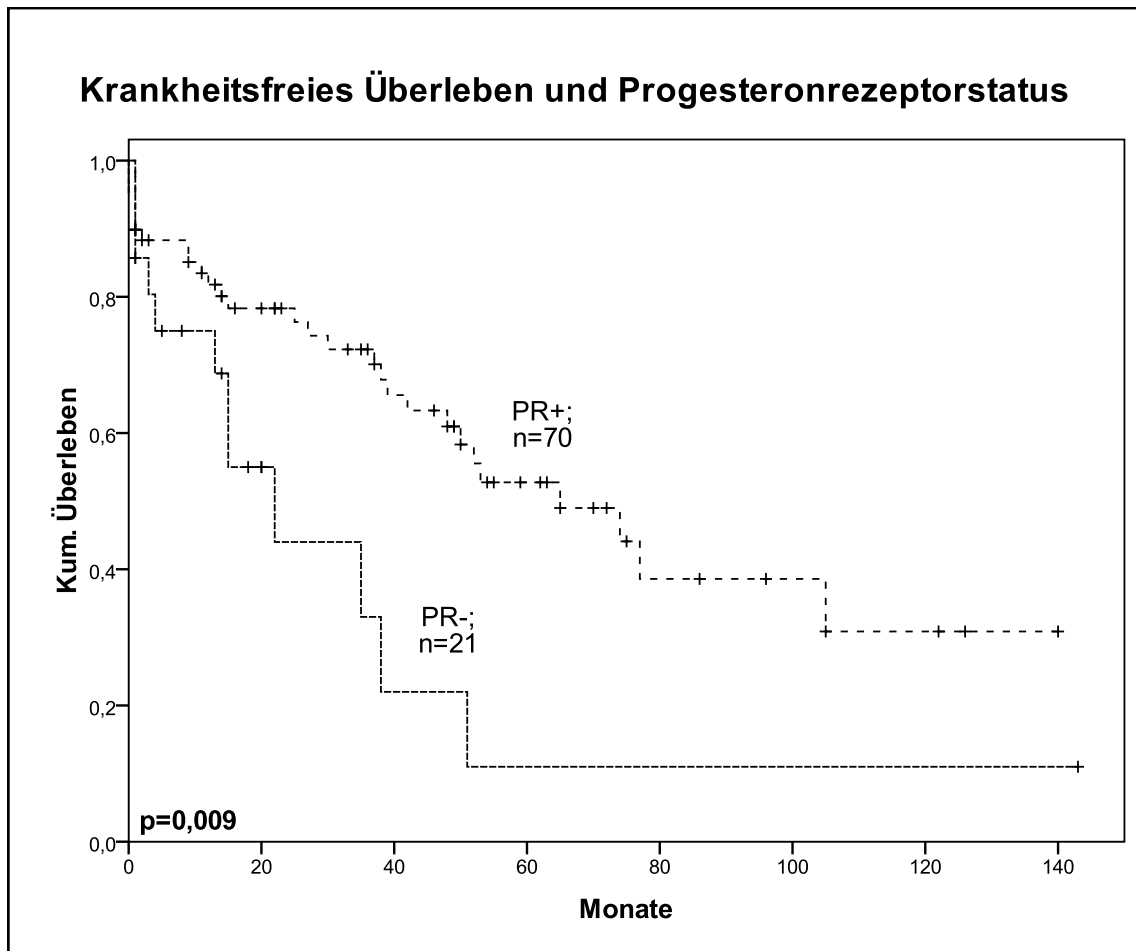


Abb. 18: Krankheitsfreies Überleben und Progesteronrezeptorstatus;  $p=0,009$

Das Gesamtüberleben war (Abb. 19) bei Männern mit negativem PR-Status statistisch verkürzt. Im Log-Rank-Test ergibt sich ein p-Wert von  $p=0,001$ .

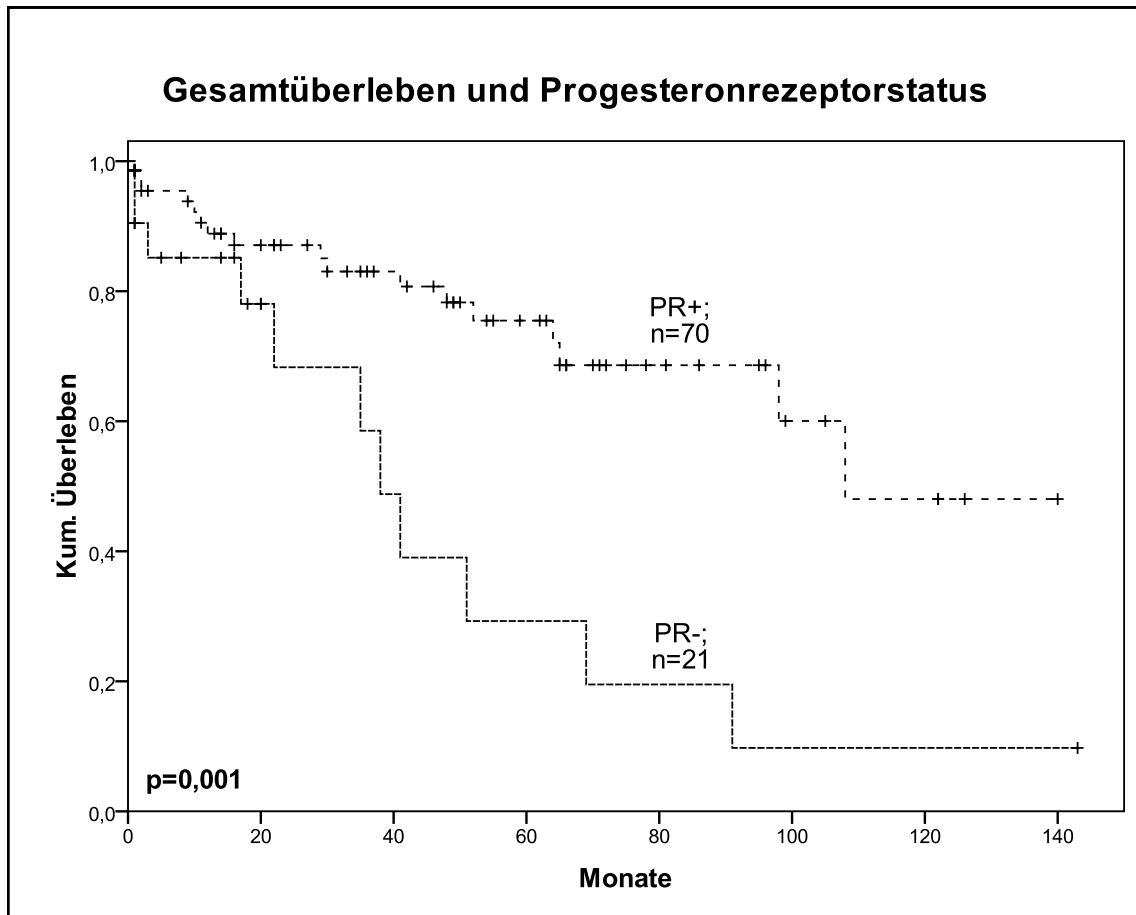


Abb. 19: Gesamtüberleben und Progesteronrezeptorstatus;  $p=0,001$

### 3.1.2.13. HER-2-Status und Überleben

Dem HER-2-Status konnte bei kleiner Fallzahl statistisch kein Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben ( $p=0,170$ ) oder das Gesamtüberleben ( $p=0,175$ ) nachgewiesen werden.

### 3.1.2.14. Adjuvante Bestrahlung und Überleben

Es zeigte sich, dass eine adjuvante Bestrahlung das krankheitsfreie Überleben tendenziell positiv beeinflusst (Abb. 20;  $p=0,051$ ).

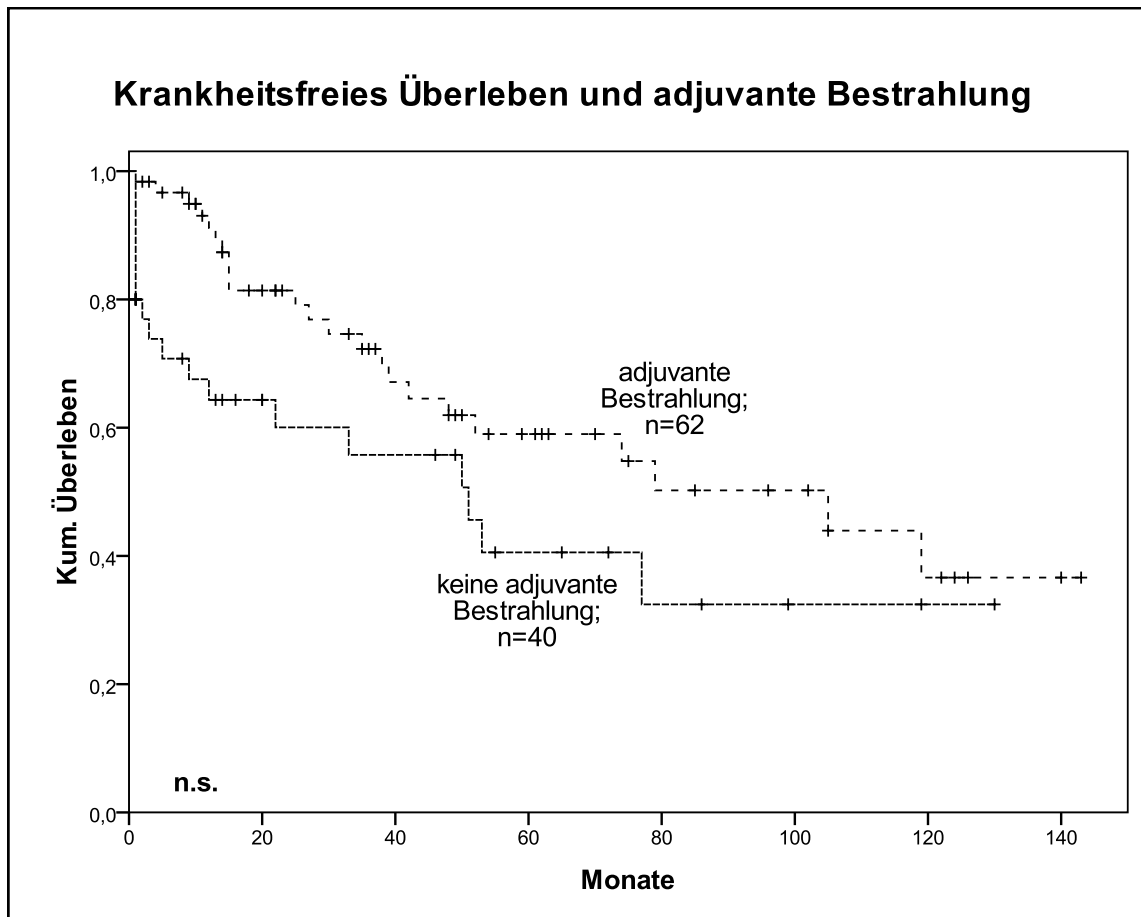


Abb. 20: Krankheitsfreies Überleben und adjuvante Bestrahlung;  $p=0,051$

Die in Abbildung 21 dargestellte Gesamtprognose wurde durch eine adjuvante Radiatio im Trend verbessert.

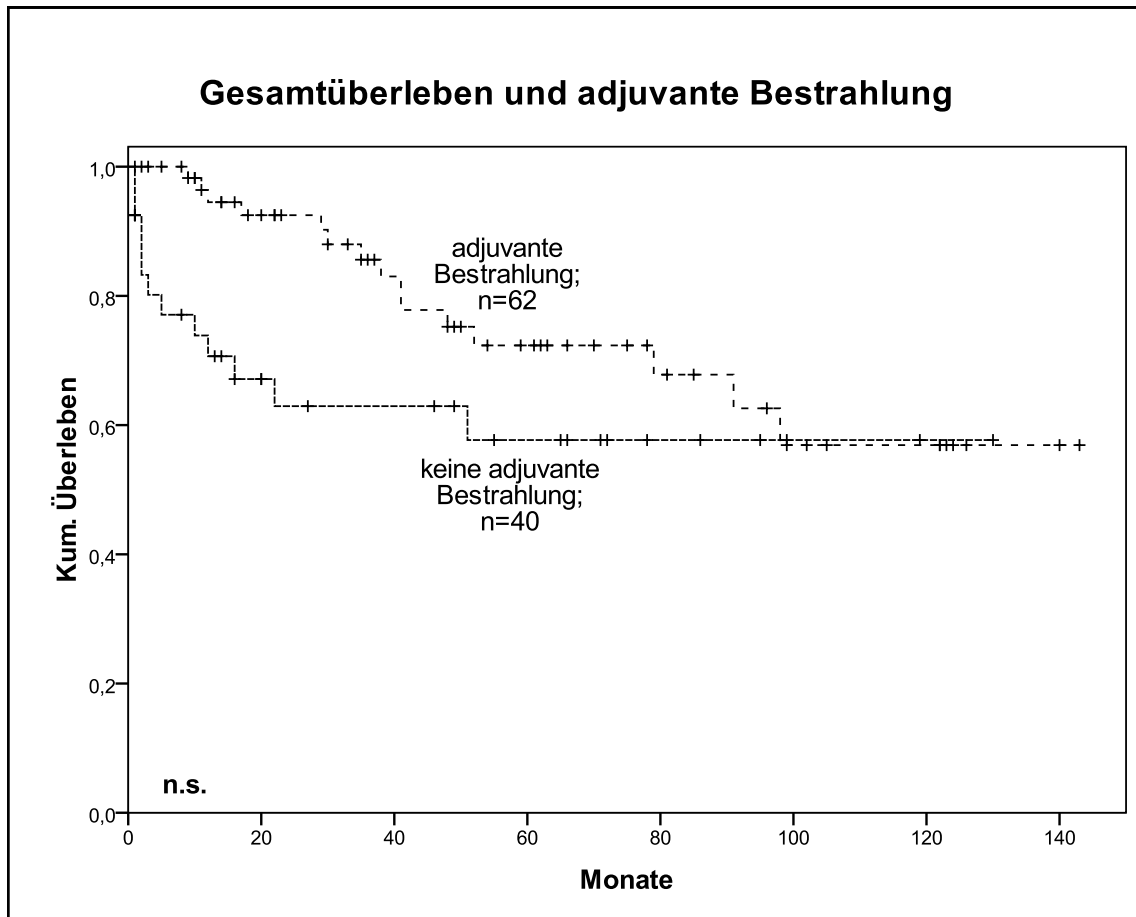


Abb. 21: Gesamtüberleben und adjuvante Bestrahlung;  $p=0,053$



## **3.2. Matched-Pair-Analyse**

### **3.2.1. Vergleich der Kollektive**

Im Rahmen der Matched-Pair-Analyse konnten in 108 Fällen ein passendes Paar aus FBC und MBC anhand der „Matching“-Kriterien gebildet werden. Einen detaillierten Überblick gibt Tabelle 1.

Tab. 1: Vergleich der Kollektive – „Matching“-Kriterien

	Männer		Frauen		X <sup>2</sup>
	n	%	n	%	
<b>Anzahl (N)</b>	108	100	108	100	<b>1,00</b>
<b><u>Jahr der Diagnose</u></b>					<b>0,86</b>
1995	9	8,3	6	5,5	
1996	4	3,7	2	1,9	
1997	7	6,5	1	0,9	
1998	6	5,6	5	4,6	
1999	5	4,6	7	6,5	
2000	10	9,3	9	8,3	
2001	10	9,3	10	9,3	
2002	8	7,4	18	16,8	
2003	10	9,3	11	10,2	
2004	5	4,6	16	14,8	
2005	11	10,2	11	10,2	
2006	14	12,9	6	5,5	
2007	9	8,3	6	5,5	
<b><u>Alter (Jahre)</u></b>					<b>0,98</b>
Median	67		67,5		
Von-bis	43-89		36-89		
<49	9	8,0	8	7,4	
50-59	12	10,6	13	12,0	
60-69	42	37,2	40	37,0	
70-79	35	31,0	31	28,7	
>80	15	13,3	16	14,8	
<b><u>Tumorgroße</u></b>					<b>0,91</b>
pTis	4	3,8	4	3,8	
pT1	37	35,6	36	34,6	
pT2	32	30,8	37	35,6	
pT3	5	4,8	4	3,8	
pT4	26	25,0	23	22,1	
<b><u>Lymphknotenstatus</u></b>					<b>0,85</b>
pN-	57	56,4	56	56,0	
pN+	44	43,6	44	44,0	
<b><u>Grading</u></b>					<b>0,93</b>
G1	7	7,1	6	6,1	
G2	62	63,3	62	62,6	
G3	29	29,6	31	31,3	
<b><u>ER-Status</u></b>					<b>1,00</b>
ER-	19	21,1	19	20,9	
ER+	71	78,9	72	79,1	
<b><u>PR-Status</u></b>					<b>0,86</b>
PR-	21	23,3	22	24,2	
PR+	69	76,7	69	75,8	
<b><u>Her2-Status</u></b>					<b>0,36</b>
Her2-	70	90,9	63	86,3	
Her2+	7	9,1	10	13,7	

Tabelle 2 gibt Auskunft über die für die Matched-Pair-Analyse nicht berücksichtigten Charakteristika der beiden Gruppen, wie Histopathologie und therapeutisches Vorgehen.

Tab. 2: Vergleich der Kollektive – nicht berücksichtigte Kriterien

	<b>Männer</b>		<b>Frauen</b>		<b><math>\chi^2</math></b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b><u>Histopathologie</u></b>	N=108		N=108		0,14
DCIS	4	3,7	3	2,8	
Invasiv duktales Karzinom	86	79,6	64	59,8	
Invasiv lobuläres Karzinom	5	4,6	16	15	
Andere	13	12,0	25	23,4	
<b><u>Operation</u></b>	N=106		N=108		<b>0,001</b>
Mastektomie	94	88,7	49	45,4	
BET	12	11,3	51	47,2	
keine OP	0	0,0	8	7,4	
<b><u>Axilladisektion</u></b>	N=108		N=108		0,76
Axilladisektion	94	87,0	92	85,1	
Keine Axilladisektion	14	13,0	16	14,8	
<b><u>Adjuvante Radiotherapie</u></b>	N=102		N=82		<b>0,001</b>
Therapie	62	60,8	72	87,8	
keine Therapie	40	39,2	10	12,2	
<b><u>Adjuvante systemsiche Therapie</u></b>	N=100		N=89		<b>0,005</b>
Chemotherapie	15	15,0	21	23,6	
Chemo-/Hormontherapie	17	17,0	27	30,3	
Hormontherapie	31	31,0	31	34,8	
Trastuzumab	3	3,0	1	1,1	
Keine Therapie	34	34,0	9	10,1	

### **3.2.2. Überleben**

Im Folgenden sollen die in Tab. 1 dargestellten „Matching“-Kriterien bezüglich ihres prognostischen Wertes für krankheitsfreies und Gesamtüberleben bei Männern und Frauen mit Brustkrebs untersucht werden. Dazu wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen und des Log-Rank-Testes das Überleben der Männer und Frauen mit Brustkrebs direkt miteinander verglichen.

### 3.2.2.1. Krankheitsfreies und Gesamtüberleben beider Kollektive

Wie aus den Abbildungen 22 und 23 ersichtlich ist, hatte keines der beiden Kollektive einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem anderen. Dies betrifft sowohl das krankheitsfreie Überleben (Abb. 22;  $p=0,284$ ) als auch das Gesamtüberleben (Abb. 23;  $p=0,868$ ).

Das krankheitsfreie 5-Jahres Überleben der Männer wurde mit 53,4% berechnet. Bei den Frauen betrug es 62,6%.

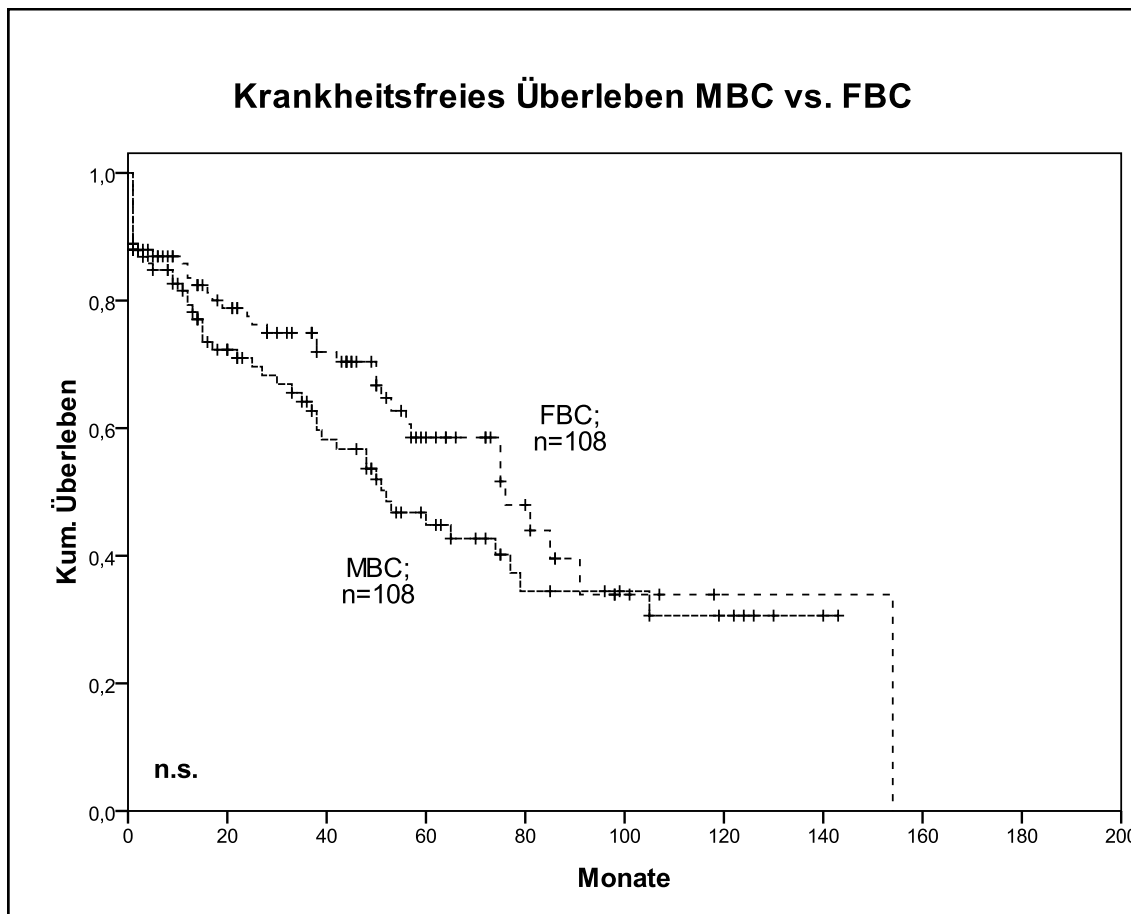


Abb. 22: Krankheitsfreies Überleben des männlichen (MBC) und des weiblichen Kollektivs (FBC);  $p=0,159$

Bei den männlichen Patienten betrug das Gesamtüberleben 68,1%. Der Median wurde mit 98 Monaten und das Gesamtüberleben nach 5 Monaten mit 71,4% berechnet (Abb. 23). Im Vergleich dazu betrug das Gesamtüberleben bei den Frauen 70,4%. Im Median verstarben die Patientinnen nach 76 Monaten. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 70,3% (Abb. 23).

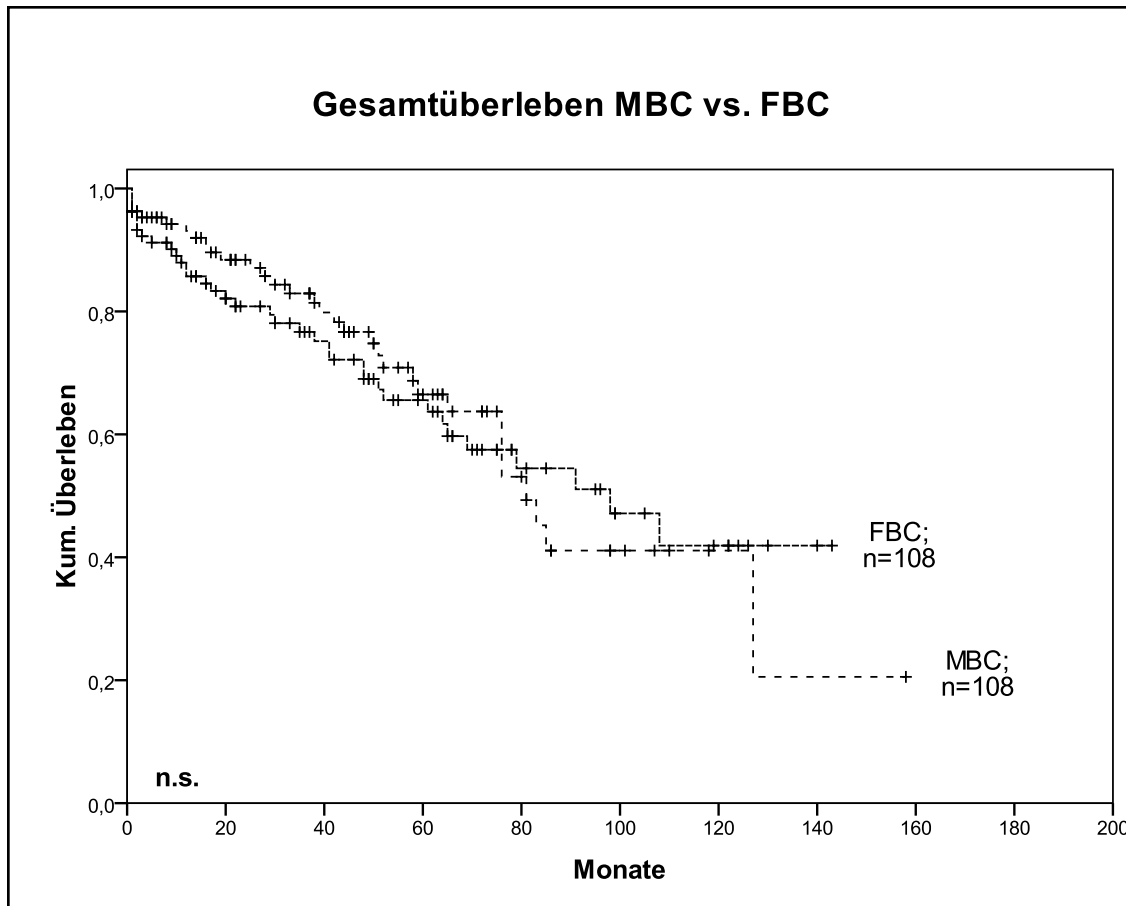


Abb. 23: Gesamtüberleben des männlichen (MBC) und des weiblichen (FBC) Kollektivs;  $p=0,868$

### **3.2.2.2. Diagnosejahre und Überleben beider Kollektive**

Krankheitsfreies und Gesamtüberleben unterschieden sich statistisch nicht zwischen Männern und Frauen in den Jahren 1995 bis 2007.

### **3.2.2.3. Alter und Überleben beider Kollektive**

Für die verschiedenen Altersgruppen ließ sich statistisch kein Überlebensvorteil für Männer oder Frauen im krankheitsfreien oder Gesamtüberleben finden.

### **3.2.2.4. Operative Therapie und Überleben beider Kollektive**

Sowohl bei den mastektomierten als auch bei den brusterhaltend therapierten Patienten ließ sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil einer Gruppe gegenüber der anderen finden.

### **3.2.2.5. Axilladisektion und Überleben beider Kollektive**

Bei den Frauen und Männern, welchen die axillaren Lymphknoten entfernt worden waren, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im krankheitsfreien oder im Gesamtüberleben. Dies gilt auch für die FBC- und MBC-Patienten, bei denen auf eine Axilladisektion verzichtet worden war.

### **3.2.2.6. Histopathologischer Karzinomtyp und Überleben beider Kollektive**

Das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben war für die verschiedenen histopathologischen Karzinomtypen ähnlich für Männer und Frauen mit Brustkrebs.



### 3.2.2.7. Tumorgröße und Überleben beider Kollektive

Bei einer Tumorgröße unter 2 cm wiesen Frauen ein signifikant höheres krankheitsfreies Überleben auf (Abb. 24;  $p=0,019$ ). Für das Gesamtüberleben war dies jedoch nicht der Fall (Abb. 25).

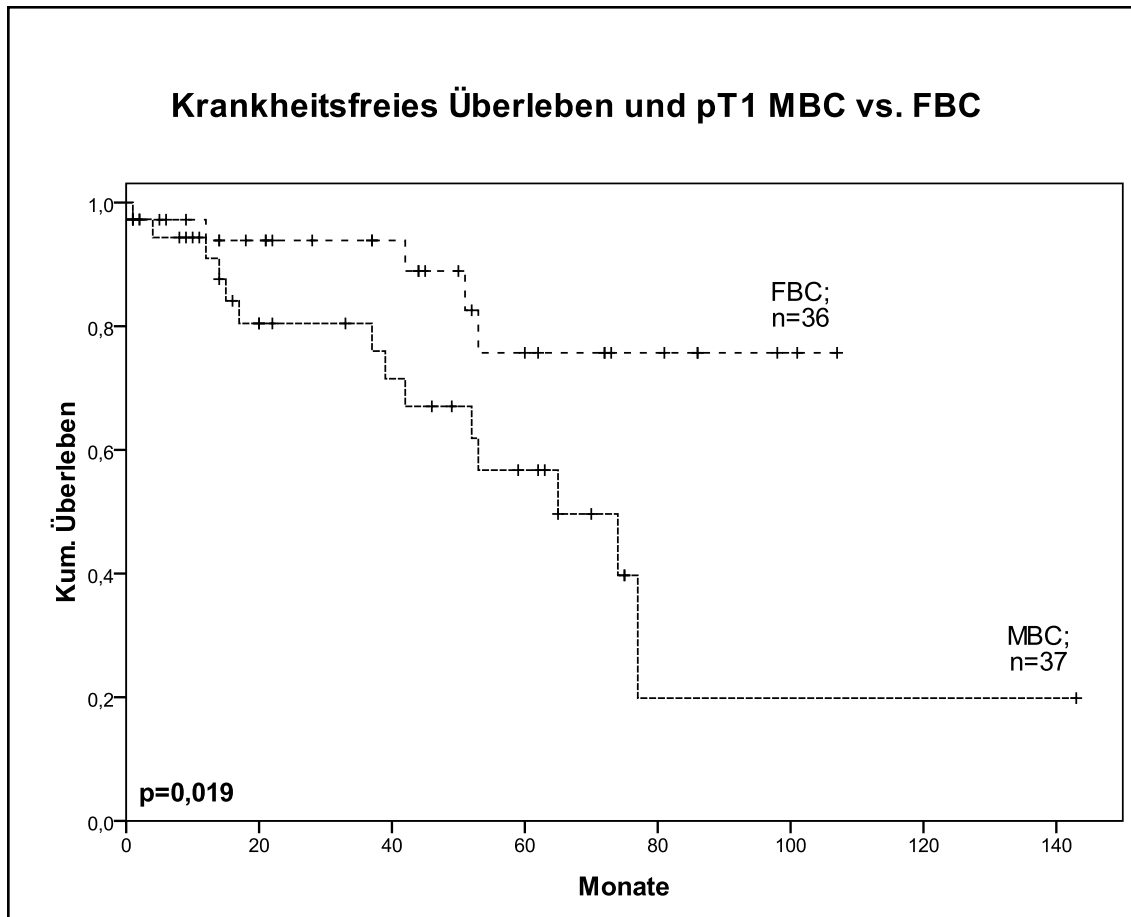


Abb. 24: Krankheitsfreies Überleben und pT1 des männlichen (MBC) und des weiblichen (FBC) Kollektivs;  $p=0,019$

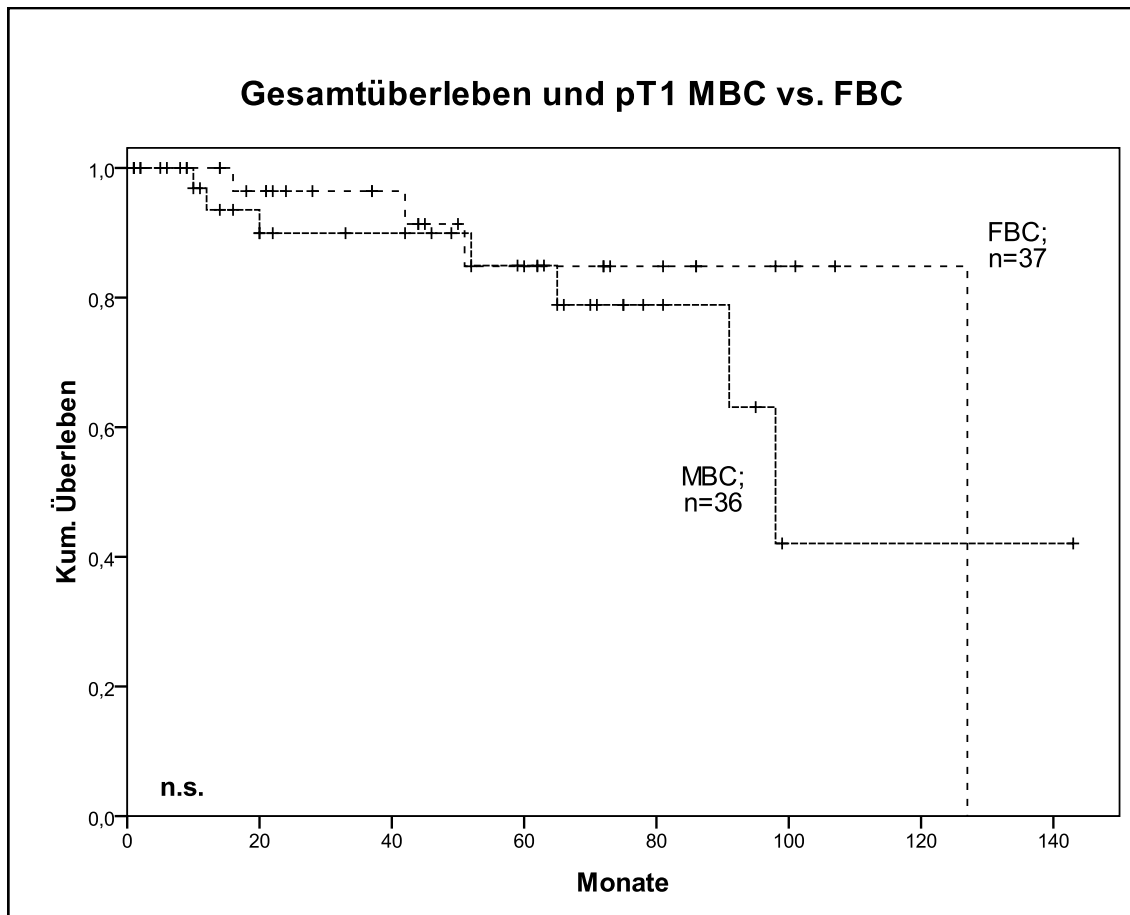


Abb. 25: Gesamtüberleben und pT1 des männlichen (MBC) und weiblichen (FBC) Kollektivs;  $p=0,469$

In den anderen pT-Stadien war das statistische Überleben von Frauen und Männern für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben ähnlich. Mittels Kaplan-Meier-Schätzung konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Im Stadium pTis haben alle Männer und Frauen überlebt.

### **3.2.2.8. Lymphknotenstatus und Überleben beider Kollektive**

Sowohl für einen positiven Lymphknotenstatus als auch für einen negativen Lymphknotenstatus fanden sich keine statistischen Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen mit Brustkrebs.

### **3.2.2.9. Histologisches Grading und Überleben beider Kollektive**

Für die 3 histologischen Differenzierungsgrade konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen mit Brustkrebs nachgewiesen werden. Bei G1 haben alle Frauen und Männer überlebt.

### **3.2.2.10. Hormonrezeptorstatus und Überleben beider Kollektive**

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für MBC und FBC im Hinblick auf den HR-Status zeigten keinen statistischer Unterschied im krankheitsfreien und im Gesamtüberleben.

### **3.2.2.11. Östrogenrezeptorstatus und Überleben beider Kollektive**

Für positiven und negativen Östrogenrezeptorstatus konnte im Log-Rank-Test kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zwischen der DFS- bzw. OS-Prognose für männliche und weibliche Patienten gefunden werden.

### **3.2.2.12. Progesteronrezeptorstatus und Überleben beider Kollektive**

Weder im krankheitsfreien noch im Gesamtüberleben fanden sich prognostische Unterschiede zwischen PR-negativen bzw. PR-positiven FBC- und MBC-Patienten.

### **3.2.2.13. HER-2-Status und Überleben beider Kollektive**

Für den HER-2-Status war das Überleben ähnlich zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

#### **3.2.2.14. Adjuvante Bestrahlung und Überleben beider Kollektive**

Keine der beiden Gruppen war im Hinblick auf krankheitsfreies oder Gesamtüberleben statistisch gesehen im Vorteil gegenüber der Anderen. Gleiches gilt für die Kollektive der nicht bestrahlten Männer und Frauen mit Brustkrebs.

#### **3.2.2.15. Adjuvante systemische Therapie und Überleben beider Kollektive**

Zwischen adjuvant systemisch behandelten bzw. nicht adjuvant systemisch behandelten Frauen und Männern fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien oder Gesamtüberleben.

## **4. Diskussion**

Zunächst sollen die Ergebnisse der Auswertung des männlichen Gesamtpatientenkollektivs und im zweiten Teil die Ergebnisse der Matched-Pair-Analyse mit der nationalen und internationalen Literatur diskutiert werden.

### **4.1. Mammakarzinom beim Mann im Regierungsbezirk Chemnitz**

Es stellt sich die Frage, ob das männliche Gesamtkollektiv im Hinblick auf Patienten- und Tumorcharakteristika eine für das Mammakarzinom beim Mann typische Normalverteilung aufweist. In Kongruenz zu Berichten anderer Autoren, waren unsere Patienten bei Erstdiagnose im Mittel 67 Jahre alt (Cutuli et al., 2009; Giordano et al., 2004; Nahleh et al., 2007). Mit mehr als 90% der Patienten >50 Jahre, war die Altersverteilung in unserem Kollektiv ähnlich dem Mammakarzinom der postmenopausalen Frau.

Brusterhaltende Eingriffe (11,3%) fanden eher selten Anwendung oder blieben vielmehr die Ausnahme. Das operative Standardverfahren beim Brustkrebs des Mannes ist die Mastektomie in unterschiedlicher Radikalität (El-Tamer et al., 2004; Giordano et al., 2005; Macdonald et al., 2005). Auch wurden den Patienten mehrheitlich die Lymphknoten der Achselhöhle entfernt (88,7%). Wobei ein Verzicht auf axillare Dissektion unabhängig vom operativen Verfahren ist und eher hohes Alter oder Multimorbidität die Indikation limitieren (Cutuli et al., 1995; Macdonald et al., 2005).

Bedingt durch die Anatomie des männlichen Brustdrüsenapparates, überwiegen die duktales Karzinome gegenüber denen der Lobuli (Giordano et al., 2004; Goss et al., 1999; Nahleh et al., 2007). Dies zeigte sich auch in unserem Kollektiv. Wir fanden 76,1% invasiv-duktales Karzinome und nur 4,4% invasiv-lobuläre Karzinome. Aufgrund fehlender Früherkennungsprogramme sind In-situ-Karzinome beim Brustkrebs des Mannes die Ausnahme. Nur bei 3,5% der Patienten konnte ein duktales In-situ-Karzinom diagnostiziert werden. Lobuläre In-situ-Karzinome konnten bei unseren Patienten nicht nachgewiesen werden.

Unser Kollektiv wies, wie auch Untersuchungen anderer Autoren (Borgen et al., 1992; Cutuli et al., 2009; Giordano et al., 2005; Nahleh et al., 2007; Wang-Rodriguez et al.,

2002), einen hohen Anteil an Tumoren in fortgeschrittenen Stadien (>60% pT2-4; >40% pN+) und mit schlechtem Differenzierungsgrad (>90% G2/G3) auf. Diese, für die Therapie unvorteilhafte, Ausgangslage spiegelt sich in einem vergleichsweise reduzierten Überleben wider (El-Tamer et al., 2004; Giordano et al., 2004; Marchal et al., 2009).

Das Gesamtüberleben unserer Patienten betrug nach 5 Jahren 65,6% und nach 10 Jahren nur noch 45,2%. Die Tumorgröße erwies sich in dieser Untersuchung als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ( $p=0,021$ ). Ein positiver Lymphknotenstatus verkürzte sowohl das krankheitsfreie ( $p=0,038$ ) als auch das Gesamtüberleben ( $p=0,016$ ). Mehrere Autoren der internationalen Literatur kamen zu analogen Ergebnissen (Cutuli et al., 1995; Giordano et al., 2004; Goss et al., 1999; Yildirim und Berberoglu, 1998). Auch der Differenzierungsgrad war, in Anlehnung an die Literatur (Giordano et al., 2004), in der vorliegenden Studie von prognostischer Bedeutung. Ein signifikanter Nachweis für eine größerer Überlebenschance bei ungünstigem Grading gelang zwar nur für den Vergleich von G1/G2 versus G3 ( $p=0,042$ ). Dennoch war auch ohne Cluster-Bildung der Trend erkennbar ( $p=0,077$ ).

Beim Brustkrebs des Mannes ist der Anteil hormonabhängiger Tumoren größer als bei der Brustkrebserkrankung der Frau (Hill et al., 2005; Nahleh et al., 2007). Dies deckt sich mit unseren Daten (85,7% HR+). Mehr als 2/3 entfielen hierbei typischer Weise auf die Subgruppe ER+/PR+ (Donegan et al., 1998). Die Bedeutung einer Überexpression der einzelnen Hormonrezeptoren als Prognosefaktoren wurde in der internationalen Literatur wiederholt dargestellt (Donegan et al., 1998; Hill et al., 2005). Gleichsam gelang es auch der vorliegenden Studie die prognostische Signifikanz des Hormonrezeptorstatus für das Gesamtüberleben aufzuzeigen ( $p=0,004$ ). Bei größerer Kohorte wäre möglicherweise auch ein Einfluss des HR-Status auf das DFS statistisch signifikant belegbar gewesen.

Im Einzelnen konnte für den Östrogenrezeptor dieser Zusammenhang nur für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden ( $p=0,027$ ). Interessanter Weise war der PR-Status für das Kollektiv dieser Untersuchung von besonders hohem prognostischem Wert. Bei positivem PR-Status war sowohl das OS ( $p=0,001$ ), als auch das DFS ( $p=0,009$ ) statistisch signifikant verlängert.

Im Gegensatz zum HR-Status ist der Anteil HER2-positiver Tumore bei MBC jedoch wesentlich geringer als bei FBC (Rudlowski et al., 2004). Den statistischen Beweis, dass

männliche Brustkrebspatienten mit positivem HER-2-Status, analog zu Frauen mit Brustkrebs, früher zu Rezidiven und einem verkürzten Gesamtüberleben neigen, muss auch diese Analyse schuldig bleiben. Aufgrund der relativ seltenen HER-2-Positivität des Mammakarzinoms des Mannes und der, der Inzidenz geschuldeten, häufig sehr kleinen Studien, wird in der Literatur meist auf die Auswertung des HER-2-Rezeptorstatus und seines Einflusses auf das Überleben verzichtet. Wang-Rodriguez und Kollegen gelang es allerdings für das DFS im Stadium III und IV einen Überlebensnachteil für männliche Patienten mit positivem HER-2-Status statistisch zu beweisen (Wang-Rodriguez et al., 2002). Fonseca et al. lieferten den bisher einzigen Bericht für ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für positiven HER-2-Status bei MBC (Fonseca et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit erhielten über 70% der Patienten eine adjuvante systemische Therapie. Giordano und Kollegen behandelten in einer Arbeit aus dem Jahr 2005 nur 37% ihrer 135 Patienten mit einer adjuvanten systemischen, medikamentösen Therapie (Giordano et al., 2005). Dennoch waren unsere Patienten im Vergleich zu denen am MD Anderson Cancer Center suboptimal bzw. weniger Leitlinien gerecht adjuvant systemisch behandelt worden. Chemotherapien wurden in unserer Studie, bei einem Anteil von mehr als 50% pT2- bis pT4-Tumoren bzw. mehr als 45% Lymphknoten-positiven Tumoren, zu selten (48% vs. 62%) eingesetzt (Giordano et al., 2005). Gerade in frühen Stadien (pT1) wurde oft auf eine Chemotherapie verzichtet. Weiterhin setzten die Kollegen in Houston nur halb so oft das CMF-Protokoll (16%) und dafür fast doppelt so häufig (81%) Anthrazykline allein oder in Kombination mit Taxanen ein (Giordano et al., 2005). Hinsichtlich endokriner Therapie wurde bei unseren Patienten auf der einen Seite bei positivem HR-Status zwar oft Tamoxifen eingesetzt, auf der anderen Seite überrascht jedoch gleichzeitig, dass ein Fünftel der endokrin behandelten Patienten, wahrscheinlich in Analogie zum Mammakarzinom der Frau, Aromatasehemmer erhalten hatten. Deren Einsatz bei Mammakarzinom des Mannes in der adjuvanten Situation entspricht allerdings gegenwärtig, u.a. aufgrund fehlender unterstützender Studien, nicht den Leitlinien.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich aufgrund der kleinen Subkollektive der Effekt adjuvanter systemischer Therapien für unsere Patienten statistisch nicht nachweisen.

Giordano et al. (2005) war es gelungen einen signifikanten Vorteil für die adjuvant systemisch behandelten Männer im Gesamtüberleben zu zeigen. Jedoch hatten auch andere Autoren größerer Studien Probleme den klinisch-empirisch positiven Effekt von adjuvanten systemischen Therapien beim Brustkrebs des Mannes statistisch signifikant zu beweisen (Donegan et al., 1998; Goss et al., 1999).

Obwohl brusterhaltende Eingriffe die Ausnahme bildeten, waren 60,8% der Patienten in der vorliegenden Analyse adjuvant bestrahlt worden. Dies ist wahrscheinlich auf den hohen Anteil fortgeschrittener Stadien ( $pT2$ - $pT4 > 50\%$ ;  $pN+$  45,3%) zurückzuführen. Nur 38% der Patienten von Giordano et al. (2005) hatten trotz 55% positiver Lymphknoten eine adjuvante Radiatio erhalten.

Trotz erkennbarer Tendenz zu verlängertem krankheitsfreiem ( $p=0,051$ ) und Gesamtüberleben ( $p=0,053$ ) in unserer Analyse, ließe sich eine Aussage nur dann treffen, wenn Subgruppen unter den Patienten gebildet und diese auf die Indikation einer adjuvanten Radiatio in Abhängigkeit von ihren Tumorcharakteristika überprüft worden wären. Aufgrund des kleinen Gesamtkollektivs musste jedoch darauf verzichtet werden.

Für weibliche Patienten konnte der prognostische Einfluss einer Radiotherapie bereits gezeigt (Ragaz et al., 2005); für die Männer allerdings bisher nur vermutet (Zabel-du Bois et al., 2007) werden.



## 4.2. Matched-Pair-Analyse

Diese Arbeit stellt die bisher detaillierteste Analyse zur Prognose von Männern- und Frauen mit Brustkrebs dar. Alle bisher veröffentlichten vergleichbaren Studien beruhten auf 3 bis maximal 4 „Matching“-Kriterien und mussten größere Abweichungen zwischen den Tumorcharakteristika der Geschlechter Paare hinnehmen. Weiterhin berücksichtigte keine dieser Arbeiten den Rezeptorstatus, dessen Stellenwert als Prognosefaktor für das Mammakarzinom beim Mann gesichert ist.

Wichtigstes Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist es, dass bei Berücksichtigung aller Patienten- und Tumorcharakteristika kein Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen mit Brustkrebs nachweisbar war. Dies ist bemerkenswert im Hinblick auf den großen Anteil männlicher Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten hatten. Unsere Ergebnisse sind kongruent mit denen von Willsher et al. (1997) bzw. Meijer-van Gelder et al. (2001), welche ebenfalls keinen Überlebensvorteil für eine der beiden „Matching“-Gruppen in DFS oder OS fanden. Auch andere Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen an Brustkrebs erkrankten „gematchten“ Männern und Frauen (Borgen et al., 1997; El-Tamer et al., 2004). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2009 beschreiben Marchal et al. (2009) ebenfalls ein gleichwertiges krankheitsfreies Überleben von Patienten und Patientinnen allerdings zeigten die Männer eine signifikant schlechtere Gesamtprognose als die dazugehörigen Frauen. Als Erklärung führten die Autoren einen höheren Anteil von Begleiterkrankungen bei den Männern an. Diese Studie basierte auf 58 männlichen Brustkrebspatienten und berücksichtigte drei „Matching“-Kriterien (Alter, Jahr der Diagnose, Stadium). Differenzierungsgrad, Hormonrezeptorstatus und HER-2-Status fanden keine Beachtung. Dies könnte ein unvollständiges „Matching“ widerspiegeln und damit die Abweichung erklären.

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie ergab keine signifikanten Überlebensunterschiede zwischen Frauen und Männern mit Brustkrebs hinsichtlich Altersgruppe, operativer Therapie, Axilladisektion, Nodalstatus, Grading, Metastasierungsstatus, Status der Hormonrezeptoren, HER-2-Status und adjuvanter Therapie.

Dies galt im Allgemeinen auch für die Tumorgröße. Einzig die Gruppe der Männer im Stadium pT1 zeigte ein signifikant schlechteres DFS. Für das OS war der Beobachtungszeitraum in dieser speziellen Gruppe womöglich zu kurz um zu einem signifikanten Ergebnis zu gelangen. Auffälliger Weise war diese Gruppe nicht mit den bekannten Prognosefaktoren für ein frühes Fortschreiten der Erkrankung vergesellschaftet. Alle diese Patienten waren HR-positiv und hatten analog der Leitlinien für das Mammakarzinom der Frau adjuvant Tamoxifen erhalten. Ähnliches berichteten Nahleh et al. (2007) in einer neueren Studie. Männer im Stadium 1 und 2 hatten hier ein signifikant verkürztes Gesamtüberleben. Allerdings war diese Untersuchung keine Matched-Pair-Analyse, sondern verglich lediglich die Prognose von allen Männern und allen Frauen mit Brustkrebs aus einem großen Tumorregister in den USA.

Dies könnte dafür sprechen, dass es trotz ähnlichen Überlebens von Patienten mit MBC und FBC Subkollektive gibt die sich unterscheiden.

In denen für die Matched-Pair-Analyse nicht berücksichtigten Kriterien unterschieden sich Männer und Frauen teilweise signifikant.

Die Gruppe der männlichen Patienten wies einen deutlich höheren Anteil von invasiv-duktalem Karzinomen auf und gleichzeitig war der anatomisch bedingte Anteil invasiv-lobulärer Karzinome wesentlich geringer. Hierbei unterscheidet sich unsere Analyse nicht von international-publizierten Angaben anderer Autoren (Macdonald et al., 2005; Scott-Conner et al., 1999).

Es erstaunt insbesondere wie weit die beiden Vergleichskollektive in operativer und adjuvanter Therapie differierten und dennoch die Prognose in DFS und OS identisch war. Beinahe doppelt so viele Männer wie Frauen wurden mastektomiert; während gleichzeitig bei mehr als viermal so vielen Frauen wie Männern die Brust erhalten wurde. Kein Unterschied fand sich für die Dissektion axillarer Lymphknoten. El-Tamer et al. (2004) und Scott-Conner et al. (1999) konnten in ihren Matched-Pair-Studien vergleichbare Ergebnisse zeigen. In der Adjuvanz war nicht nur der Anteil nicht bestrahlter Patienten in unserer Studie mehr als dreimal so groß bei den Männern, sondern es waren auch fast 30% weniger Bestrahlungen durchgeführt worden. Eine große amerikanische Studie aus dem Jahr 2007 basierend auf der Auswertung von 612 MBC und 2413 FBC nennt ebenfalls signifikant weniger adjuvante Radiotherapien bei

Männern, wenn gleich der Unterschied zwischen den Kollektiven nicht ganz so ausgeprägt (34% vs. 20%) war (Nahleh et al., 2007).

Bei mehr als einem Drittel unserer männlichen Patienten wurde keine adjuvante systemische Therapie eingesetzt. In der Gruppe der Frauen war es nur ein Zehntel. Frauen wurden außerdem öfter mit Chemotherapien behandelt, während Hormontherapien im gleichen Umfang zum Einsatz kamen. Auch in der bereits genannten Matched-Pair-Studie von Scott-Conner und Kollegen wurden MBC-Patienten seltener mit adjuvanten Chemotherapien behandelt als FBC-Patienten (Scott-Conner et al., 1999). Bei Borgen et al. (1997) waren wiederum Chemotherapien im gleichen Umfang bei weiblichen (20,7%) und männlichen Patienten (25,6%) zum Einsatz gekommen. Dies scheint allerdings eher auf einer nicht stadiengerechten Behandlung im bis weit in die Historie zurück reichenden Beobachtungszeitraum (1973-1989) zu beruhen.

Die Männer in der vorliegenden Studie waren deutlich schlechter adjuvant therapiert als die Frauen. Auf der anderen Seite wurden sie wesentlich öfter radikal operiert und damit „besser“ chirurgisch therapiert. Da trotz dieser Differenzen das Überleben von FBC und MBC nahezu identisch war, kann geschlussfolgert werden, dass bei optimierter adjuvanter Therapie ein besseres Überleben der Männer im Vergleich zu Frauen im selben Krankheitsstadium möglich wäre. Womöglich stellt die Mastektomie, wie auch bei Frauen, oft eine Übertherapie dar. Die vorliegende Untersuchung legt jedoch auch nahe, dass Tumore im frühen Stadium (pT1) radikaler (z.B. Chemotherapie) behandelt werden sollten.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass es sich bei Mammakarzinom des Mannes nicht um eine eigene Tumorentität handelt. Zukünftige Studien sollten sich auf Subkollektive (z.B. pT1) konzentrieren. Weiterhin sollten tumorbiologische Parameter, wie AR und HER-2, analysiert werden um vermeintliche Unterschiede zwischen den einzelnen Subkollektiven zu erforschen.

## 5. Zusammenfassung

Ein Mammakarzinom wurde bei Männern im Regierungsbezirk Chemnitz zwischen 1995 und 2007 im Durchschnitt mit 67,3 Jahren erstmalig diagnostiziert. Meist handelte es sich dabei um invasiv-duktales (76,1%), fortgeschrittene Tumore (61,5% pT2-4; 45,3% pN+) mit mäßigem (64,1% G2) bis schlechtem (29,1% G3) Differenzierungsgrad und positivem Hormonrezeptor- (85,7%), sowie negativem HER-2-Status (91%).

Die Mehrheit der Fälle hatte eine Mastektomie samt Axilladisektion erhalten (88,7%). Weit weniger Patienten waren jedoch adjuvant bestrahlt (60,8%) bzw. adjuvant systemisch therapiert (71,4%) worden.

36 von 113 Patienten verstarben. 24 entwickelten ein Rezidiv. Das statistisch kalkulierte krankheitsfreie und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrugen 47,8% bzw. 65,6%. Als univariate Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben konnten pT-Stadium ( $p=0,02$ ), Nodalstatus ( $p=0,016$ ), Hormonrezeptorstatus ( $p=0,004$ ), Östrogenrezeptorstatus ( $p=0,027$ ) und Progesteronrezeptorstatus ( $p=0,001$ ) identifiziert werden. Lymphknotenstatus ( $p=0,038$ ) und Progesteronrezeptorstatus ( $p=0,009$ ) beeinflussten zusätzlich das krankheitsfreie Überleben in der univariaten Analyse signifikant.

Mittels Matched-Pair-Analyse konnten anhand verschiedener Charakteristika 108 Paare (Diagnosejahr, Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, ER-, PR-, HER-2-Status) aus jeweils einem Mann und einer Frau mit Mammakarzinom gebildet werden.

Männer und Frauen unterschieden sich dabei in ihrer Therapie signifikant. Männliche Brustkrebspatienten waren häufiger mastektomiert worden als weibliche (88,7% vs. 45,4%), hatten seltener eine Radiotherapie erhalten (60,8% vs. 87,8%) und waren auch seltener adjuvant systemisch therapiert worden (66% vs. 89,9%). Dennoch fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien und Gesamtüberleben zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Das DFS und OS nach 5 Jahren betrug für die Männer 53,4% bzw. 70,3% und für die Frauen 62,6% und 70,4%.

Für Diagnosejahr, Alter, Histopathologie, Grading, Rezeptorstatus und chirurgische bzw. adjuvante Therapie konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen weiblichen und männlichen Patienten gefunden werden. Dies galt im Allgemeinen auch für die Tumorgröße. Einzig die Gruppe der Männer im Stadium pT1

zeigte ein signifikant schlechteres DFS ( $p=0,019$ ), obwohl diese Gruppe nicht mit den bekannten Prognosefaktoren für ein frühes Fortschreiten der Erkrankung vergesellschaftet war. Alle diese Patienten waren HR-positiv und hatten analog der Leitlinien für das Mammakarzinom der Frau adjuvant Tamoxifen erhalten.

Es darf angenommen werden, dass bei verbesserter Therapie möglicherweise die Prognose für MBC besser ausfallen könnte als für FBC. Weiterhin liegt der Schluss nahe, dass die Mastektomie beim Mammakarzinom des Mannes oft eine Übertherapie darstellt und im entsprechenden Stadium mit verbesserter adjuvanter Therapie analog der Leitlinien zum Mammakarzinom der Frau ein gleichwertiges Ergebnis erreicht werden könnte. Die vorliegende Untersuchung zeigt allerdings auch, dass Tumore im frühen Stadium (pT1) radikaler (z.B. Chemotherapie) behandelt werden sollten. Schließlich lässt unsere Untersuchung vermuten, dass es sich bei Mammakarzinom des Mannes nicht um eine eigene Tumorentität handelt. Zukünftige Studien sollten sich auf Subkollektive (z.B. pT1) konzentrieren. Weiterhin sollten tumorbiologische Parameter, wie AR und HER-2, analysiert werden um vermeintliche Unterschiede zwischen den einzelnen Subkollektiven zu erforschen.

## 6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

Abb. 1:	Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann im Regierungsbezirk Chemnitz 1995-2007	23
Abb. 2:	Altersverteilung des männlichen Patientenkollektivs	24
Abb. 3:	Krankheitsfreies Überleben des männlichen Kollektivs	29
Abb. 4:	Gesamtüberleben des männlichen Kollektivs	30
Abb. 5:	Krankheitsfreies Überleben und Axilladisektion	32
Abb. 6:	Gesamtüberleben und Axilladisektion	33
Abb. 7:	Krankheitsfreies Überleben und Tumorgröße (pT-Stadium)	34
Abb. 8:	Gesamtüberleben und Tumorgröße (pT-Stadium)	35
Abb. 9:	Krankheitsfreies Überleben und Lymphknotenstatus	36
Abb. 10:	Gesamtüberleben und Lymphknotenstatus	37
Abb. 11:	Krankheitsfreies Überleben und Grading	38
Abb. 12:	Gesamtüberleben und Grading	39
Abb. 13:	Gesamtüberleben und „geclustertes“ Grading	40
Abb. 14:	Krankheitsfreies Überleben und Hormon-Rezeptorstatus	41
Abb. 15:	Gesamtüberleben und Hormon-Rezeptorstatus	42
Abb. 16:	Krankheitsfreies Überleben und Östrogenrezeptorstatus	43
Abb. 17:	Gesamtüberleben und Östrogenrezeptorstatus	44
Abb. 18:	Krankheitsfreies Überleben und Progesteronrezeptorstatus	45
Abb. 19:	Gesamtüberleben und Progesteronrezeptorstatus	46
Abb. 20:	Krankheitsfreies Überleben und adjuvante Bestrahlung	47
Abb. 21:	Gesamtüberleben und adjuvante Bestrahlung	48
Abb. 22:	Krankheitsfreies Überleben des männlichen (MBC) und des weiblichen (FBC) Kollektivs	53
Abb. 23:	Gesamtüberleben des männlichen (MBC) und des weiblichen (FBC) Kollektivs	54
Abb. 24:	Krankheitsfreies Überleben und pT1 des männlichen (MBC) und des weiblichen (FBC) Kollektivs	56

Abb. 25:	Gesamtüberleben und pT1 des männlichen (MBC) und weiblichen (FBC) Kollektivs	57
----------	--	----

Tabellen:

Tab. 1:	Vergleich der Kollektive – „Matching“-Kriterien	50
Tab. 2:	Vergleich der Kollektive – nicht berücksichtigte Kriterien	51

## 7. Literaturverzeichnis

Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 77-86

Anderson WF, Devesa SS. In situ male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. *Cancer* 2005; 104: 1733-1741

Atalay C, Kanlioz M, Altinok M. Prognostic factors affecting survival in male breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 29-33

Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1330-1332

Backe J. Brustkrebs beim Mann. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 1168-A 1172

Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 55-60

Barlund M, Kuukasjarvi T, Syrjakoski K, Auvinen A, Kallioniemi A. Frequent amplification and overexpression of CCND1 in male breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 968-971

Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: R2

Ben Dhiab T., Bouzid T, Gamoudi A, Ben HJ, Khomsi F, Boussen H, Benna F, El MA, Hechiche M, Rahal K. Male breast cancer: about 123 cases collected at the Institute Salah-Azaiz of Tunis from 1979 to 1999. *Bull Cancer* 2005; 92: 281-285

Beyrouiti MI, Kharrat KM, Affes N, Ben A, I, Abbes I, Frikha M, Daoud J, Kechaou M, Jlidi R. Male breast cancer. *Tunis Med* 2003; 81: 48-54

Borg A, Isola J, Chen J, Rubio C, Johansson U, Werelius B, Lindblom A. Germline BRCA1 and HMLH1 mutations in a family with male and female breast carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85: 796-800

Borgen PI, Senie RT, McKinnon WM, Rosen PP. Carcinoma of the male breast: analysis of prognosis compared with matched female patients. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 385-388

Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffmann B, Kinne DW, Osborne MP, McKinnon WM. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992; 215: 451-457

Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Akins JS, Giordano SH, Babiera GV, Ames FC, Hunt KK. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 475-480



Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, Frye D, Strom EA, McNeese MD, Perkins G, Katz A, Singletary SE, Hunt KK, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 17-23

Buzdar AU. Breast cancer in men. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 1361-1364

Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol* 2004; 86: 74-77

Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 193-202

Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C, Resbeut M, Graic Y, Campana F, Moncho-Bernier V, . Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1960-1964

Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, De Lafontan B, Zoubir M, Maingon P, Mignotte H, Lara CT, Edeline J, Penault-Llorca F, Romestaing P, Delva C, Comet B, Belkacemi Y. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;

De Cicco C, Baio SM, Veronesi P, Trifiro G, Ciprian A, Vento A, Rososchansky J, Viale G, Paganelli G. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 139-143

Donegan WL. Cancer of the male breast. *J Gend Specif Med* 2000; 3: 55-58

Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998; 83: 498-509

El Omari-Alaoui H, Lahdiri I, Nejjar I, Hadadi K, Ahyoud F, Hachi H, Alhilal M, Errihani H, Benjaafar N, Souadka A, El Gueddari BK. Male breast cancer. A report of 71 cases. *Cancer Radiother* 2002; 6: 349-351

EI-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph KA, Ditkoff BA, Schnabel FR, Kinne DW. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg* 2004; 139: 1079-1082

Evans GF, Anthony T, Turnage RH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, Campbell TJ, Lopez J, Appelbaum AH. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001; 181: 96-100

Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001; 38: 159-164

Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595-604

Fonseca RR, Tomas AR, Andre S, Soares J. Evaluation of ERBB2 gene status and chromosome 17 anomalies in male breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1292-1298

Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, Zurrada S, Renne G, Intra M, Galimberti V, Luini A, Orecchia R, Viale G, Goldhrisch A, Veronesi U. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Int J Oncol* 2004; 24: 663-670

Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10: 471-479

Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002; 137: 678-687

Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101: 51-57

Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2359-2364

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-1144

Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 127-136

Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85: 629-639

Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 480-483

Guenel P, Cyr D, Sabroe S, Lynge E, Merletti F, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Menegoz F, Olsson H, Paulsen S, Simonato L, Wingren G. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 571-580

Hemminki K, Scelo G, Boffetta P, Mellekjaer L, Tracey E, Andersen A, Brewster DH, Pukkala E, McBride M, Kliewer EV, Chia KS, Pompe-Kirn V, Martos C, Jonasson JG, Li X, Brennan P. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1288-1292

Hemminki K, Vaitinen P. Male breast cancer: risk to daughters. *Lancet* 1999; 353: 1186-1187

Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel HJ. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 773-780

Hodgson NC, Button JH, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS. Male breast cancer: is the incidence increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 751-755

Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 289-294

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;

Kommission Mamma der AGO. Primäre Mammakarzinome. In: Kaufmann M, Beckmann MW, Emons G, Dall P, Ebert AD, Hantschmann P, von Minckwitz G, Schmalfeldt B, Hrsg. Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. München: Zuckschwerdt, 2006: 20-47

Krause W. Male breast cancer--an andrological disease: risk factors and diagnosis. *Andrologia* 2004; 36: 346-354

Kshirsagar AY, Wader JV, Langade YB, Jadhav KP, Zaware SU, Shekhar N. Adenoid cystic carcinoma of the male breast. *Int Surg* 2006; 91: 234-236

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. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4452-4459

Macdonald G, Paltiel C, Olivotto IA, Tyldesley S. A comparative analysis of radiotherapy use and patient outcome in males and females with breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1442-1448

Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 972-978

Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 263-265

Medras M, Szczesny M. Male breast cancer. *Pol Merkur Lekarski* 2003; 15: 111-114

Meguerditchian AN, Falardeau M, Martin G. Male breast carcinoma. *Can J Surg* 2002; 45: 296-302

Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de VJ, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 249-260

Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers. A population-based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 36-41

Murphy CE, Carder PJ, Lansdown MR, Speirs V. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 44-47

Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer* 2007; 109: 1471-1477

O'Malley C, Shema S, White E, Glaser S. Incidence of male breast cancer in California, 1988-2000: racial/ethnic variation in 1759 men. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 145-150

Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, Gestri D, Vezzosi V, Falchetti M, De MM, Paglierani M, Cama A, Bianchi S, Mariani-Costantini R, Palli D. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003; 63: 342-347

Patel HZ, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1583-1585

Piekarski J, Kubiak R, Jeziorski A. Clinically silent Paget disease of male nipple. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 495-496

Piekarski JH, Jeziorski A. Breast neoplasm in men and women--prognosis comparison. *Wiad Lek* 2003; 56: 239-243

Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Hrsg. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Berlin: 2010

Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A, Fuzesi L, Moll R, Bastert G, Rath W, Buttner R. Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 215-223

Rudlowski C, Rath W, Becker AJ, Wiestler OD, Buttner R. Trastuzumab and breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 997-998

Schaffer P, Ataseven B, Herbst M, Hoess C, Lindner K, Nikolajek K, Riepl M, Roeper B, Sommer H, Stadler P, Wypior HJ. Radioonkologische Behandlung. In: Janni W, Hrsg. *Manual Mammakarzinome*. München: Zuckschwerdt, 2007: 114-127

Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999; 126: 775-780

Segura M, Junca V, Solsona J, Piqueras A, Puig S, Jimeno J, Pereira JA, Ortega M, Fernandez A, Fraile M, Vidal-Sicart S, Segura A, Ferrer F, Grande L. Impact of the availability of an external nuclear medicine service in the application of sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *Cir Esp* 2006; 80: 96-100

Setiawan VW, Cheng I, Stram DO, Giorgi E, Pike MC, Van Den BD, Pooler L, Burt NP, Le ML, Altshuler D, Hirschhorn J, Henderson BE, Haiman CA. A systematic assessment of common genetic variation in CYP11A and risk of breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 12019-12025

Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;

Sverdlov RS, Barshack I, Bar Sade RB, Baruch RG, Hirsh-Yehezkel G, Dagan E, Feinmesser M, Figer A, Friedman E. Genetic analyses of male breast cancer in Israel. *Genet Test* 2000; 4: 313-317

Tischkowitz MD, Hodgson SV, Fentiman IS. 19. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 750-754

Volm MD. Male breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4: 159-164

Walshe JM, Berman AW, Vatas U, Steinberg SM, Anderson WF, Lippman ME, Swain SM. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 177-183

Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, Shapiro DH. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 853-861

Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 20-26

Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bourke JB, Blamey RW, Robertson JF. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg* 1997; 173: 185-188

Yildirim E, Berberoglu U. Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 548-552

Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Wannemacher M, Debus J. Postoperative radiotherapy of the chest wall in patients with male breast cancer. *Zentralbl Chir* 2007; 132: 391-395

## **8. Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Rudlowski für die Überlassung dieser Arbeit und sein fortwährendes persönliches Engagement, welches immer weit über das erwartete Maß hinausging.

Frau Dipl.-Ing. Birgit Schubotz vom Tumorzentrum Chemnitz und Herrn Dipl.-Ing. Volkhard Wulff vom Südwestsächsischen Tumorzentrum Zwickau möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft bei der Datenrecherche und Entwicklung der Datenbank danken.

Meinem Vater, Herrn Prof. Dr. med. Frank Förster, möchte ich für seine zahlreichen Ratschläge zur Korrektur von Form und Inhalt dieser Arbeit danken.

Ferner gilt mein Dank meiner Ehefrau ohne deren Unterstützung und Geduld diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.