

Mammakarzinom beim Mann

Tastbefund an der Brust: Auch bei Männern immer abklären!

Rachel Würstlein, Andreas Hesse, Alexander König, Felicitas Schulte-Vorwick, Simone Schrodi, Nina Ditsch, Sven Mahner, Nadia Harbeck

In Deutschland erkranken jährlich zwischen 600 und 650 Männer an Brustkrebs. Aufgrund des geringen öffentlichen Bewusstseins und fehlender Vorsorgeuntersuchungen wird die Erkrankung aber oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Das Lebenszeitrisko, an Brustkrebs zu erkranken, liegt für Männer bei 0,11 % und für Frauen bei 13 % [1]. Weltweit ist die Inzidenz minimal steigend und nimmt im Alter zu [2]. Im Münchner Raum konnte das relative Überleben (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) seit 1988 verbessert werden. Während sich das 5-Jahres-Gesamtüberleben zwischen Mann und Frau noch deutlich unterscheidet (Männer 75,5 % vs. Frauen 80,8 %), sind die Raten bezüglich des relativen 5-Jahres-Überlebens (Männer 88,0 % vs. Frauen 87,6 %) annähernd gleich. Die Unterschiede beim Gesamtüberleben dürften vor allem auf das höhere Alter der Männer (deutschlandweit 71 Jahre vs. 64 Jahre bei Frauen) und die damit einhergehende Komorbidität zurückzuführen sein [3, 4, 5]. Die deutschlandweiten Daten zeigen noch eine größere Diskrepanz zwischen Mann und Frau von 78 % zu 88 % im tumorspezifischen Gesamtüberleben nach fünf Jahren [3].

Risikofaktoren

Bekannte Risikofaktoren für das Mammakarzinom beim Mann sind erhöhte Östrogenproduktion (z. B. bei Hodenerkrankungen, Orchitis und Hodenhochstand oder Adipositas), Umweltfaktoren und Strahlenexposition der Brustwand. In Afrika findet sich eine erhöhte Inzidenz durch die erhöhte Östrogenpro-

duktion infolge der lokal verbreiteten Hepatitis-bedingten Leberzirrhose [6].

Eine Gynäkomastie tritt in circa 40 % der Fälle gleichzeitig mit männlichem Brustkrebs auf [7, 6].

Genetische Belastung?

Genetische Risikofaktoren sind das Klinefelter Syndrom (47, XXY) und afrikanische Herkunft, insbesondere aber die familiäre Vorbelastung (**Tab. 1**). Bei Verdacht auf genetischen Kontext sollte eine Beratung in einem Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgen.

15–20 % der Männer mit Brustkrebs haben eine familiäre Vorbelastung mit Brust- und Eierstockkrebs und 10 % eine genetische Disposition [7]. Während bei der Frau das Proteinregulatorgen BRCA1 häufig mit Brustkrebs assoziiert ist, ist es beim Mann vorwiegend das BRCA2-Gen. Die Bestätigung der Mutation nach genetischer Testung würde eine intensivierte Früherkennung für weitere betroffene Familienmitglieder und zielgerichtete Diagnostik und Therapie für den Mutations-träger beziehungsweise den an Brustkrebs erkrankten Mann bedeuten [8].

Männer mit einem positiven BRCA2-Befund haben ein Lebenszeitrisko von 6–9 %, an Brustkrebs und ein 2,5-mal bis 8,6-mal so hohes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [8]. Eine Anlaufstelle für BRCA-Mutationsträger und deren Familien bietet das BRCA-Netzwerk e. V. (www.brca-netzwerk.de).

Klinik und Prognosefaktoren

Von den ersten Symptomen bis zur Vorstellung beim Arzt vergehen beim Mann circa drei bis sechs Monate [9]. Zum Diagnosezeitpunkt bestehen im Vergleich zur Frau bereits fortgeschrittenere Stadien. Bei Männern zeigen sich deutlich seltener kleine Tumorgößen und häufiger Lymphknoteninfiltrationen als bei Frauen (Männer T1 42,8 %, N+ 46 % vs. Frauen T1 55 %, N+ 30 %) [5]. Tumorgöße, Lymphknotenstatus und Hormonrezeptorpositivität gelten als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben [10].

Diagnostik

Jeder Knoten, jede neu aufgetretene Veränderung im Brust/Thoraxbereich, vor allem einseitige Brust-Haut- oder Brustwarzenveränderungen oder eine Sekretion und jede Lymphknotenschwellung sollten beim Mann abgeklärt werden. Nach ausführlicher Anamnese erfolgt die körperliche Untersuchung. Die häufigsten Symptome sind Tastbefunde, Mamillenretraktion und Ulzeration.

Daran schließt sich eine Mammografie, Mammasonografie inklusive Axilla



Tab. 1: Wer sollte auf Mutationen in BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

Familien mit (je aus einer Familienseite)*

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabhängig vom Alter
- mind. zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51. LJ erkrankt ist
- mind. einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mind. zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mind. einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mind. einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. LJ
- mind. einem an Brustkrebs erkrankten Mann und mind. einer/m weiteren Erkrankten/m an Brust- oder Eierstockkrebs

Empfohlene Kriterien mit einer Mutationsnachweisrate < 10 % im höheren Lebensalter

- eigene Erkrankung mit tripel-negativem Mammakarzinom mit Erkrankungsalter ≤ 60 Jahren
- eigene Erkrankung mit Ovarialkarzinom

Oxford Level of Evidence 2b; Empfehlungsgrad B; Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: ++
 *Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von ca. 25.000 Familien, getestet bis 2015; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei ≥ 10 %. Eine Erfassung möglichst aller Mutationsträger/innen ist anzustreben. Hierzu sollten geeignete EK weiter validiert und Nutzen und Schaden in Studien erarbeitet werden.
 LJ = Lebensjahr

Modifiziert nach www.ago-online.de, Stand 2017 [8]

Tab. 2: Nachsorge – Compliance bestärken und Symptome abklären

Ziel der regelmäßigen Nachsorge ist, Folge- und Nebenwirkungen der Therapie (vor allem der antihormonellen Therapie) zu erfragen und zu behandeln sowie Anzeichen eines Rezidivs frühestmöglich zu erkennen. Männer haben ein 6- bis 30-fach erhöhtes Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom verglichen mit der allgemeinen männlichen Bevölkerung. Die jährliche Mammabildgebung wird empfohlen [12].

Die erhöhte Inzidenz von Zweitmalignomen, insbesondere des Kolonkarzinoms und Melanoms, sollte berücksichtigt werden. Im Rahmen der Nachsorge ist gegebenenfalls nochmal die familiäre genetische Belastung sowie bei klinischer Symptomatik eine weitere Befundabklärung indiziert. Die Funktionalität der betroffenen Arm/Schulter/Thoraxwandseite wird regelmäßig geprüft. Dies ist auch entscheidend für die berufliche Wiedereingliederung. Außerdem spielt für viele Männer die Rekonstruktion der Brustwarze nach der Operation eine große Rolle.

Psychologische und gegebenenfalls soziale Begleitung und die Angebote der Selbsthilfegruppen sind weitere Themen im Rahmen des Follow-ups.

und Lymphabfluss sowie Biopsie an. Damit werden Tumorstadium und -biologie (Hormonrezeptorstatus, Proliferation, HER2-Status) festgelegt. Abhängig von Tumorstadium und -biologie folgen weitere Staginguntersuchungen. Die Diagnostik und Therapie sollte früh in einem zertifizierten Brustzentrum eingeleitet werden.

Bei der häufigen Differenzialdiagnose „ein- oder beidseitige Gynäkomastie“ gilt das gleiche Vorgehen, dann häufig auch in Zusammenarbeit mit Urologie und Endokrinologie sowie, je nach Befundausdehnung, mit der plastischen Mammachirurgie. Die Klassifikation des Karzinoms erfolgt gemäß den TNM-Kriterien und der Stadieneinteilung der UICC genau wie bei der Frau.

Therapie

Operative Therapie

Als Standard gilt die Mastektomie, obwohl zunehmend auch brusterhaltende Verfahren bei guter Brust-Tumor-Relation als onkologisch gleichwertige, aber kosmetisch günstigere Therapie in den Vordergrund rücken. Ebenso ist die Sentinel-Lymphonodektomie (SNE) im Vergleich zur axillären Lymphonodektomie (LNE) onkologisch gleichwertig [11, 12].

Radiotherapie

Durch eine postoperative Bestrahlung kann das lokale Rezidivrisiko gesenkt und die Überlebenszeit verlängert werden. Standardmäßig wird nach Operation oder Chemotherapie über fünf Wochen in 25 Sitzungen mit einer Gesamtdosis

von 50 Gy bestrahlt. Daten zur Hypofraktionierung beim Mann fehlen, werden aber analog zur Frau angewendet [12]. Nach Strahlentherapie wegen Brustkrebs ist das Risiko für ein Lungenkarzinom für Raucher erhöht (Patienten aufklären!).

Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko, vor allem bei hohem Tumorstadium und ungünstiger Tumorbiologie. In Anbetracht des höheren Alters der Männer bei Erstdiagnose sollten Therapienutzen und die Nebenwirkungen der Chemotherapie jedoch abgewogen werden [13]. Die Kriterien für eine Empfehlung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie entsprechen denen bei der Frau und beinhalten einen Nodalstatus von ≥ N1a, ein histologisches Grading von G3 und eine ausgedehnte Gefäßinfiltration.

Ebenso wird bei negativem Hormonrezeptorstatus, positivem HER2-Status, molekularem Subtyp Luminal B und jungem Erkrankungsalter (< 35 Jahren) zur Chemotherapie geraten [12]. Zu berücksichtigen ist, dass neue Prognose- und Prädiktionsfaktoren, etwa die neuen Tumor-Genexpressionsanalysen wie Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict oder Prosigna, nicht für Männer validiert sind, aber analog wie bei Frauen nach sorgfältiger Aufklärung eingesetzt werden können.

Taxane und Anthrazykline finden derzeit in der adjuvanten wie auch neo-adjuvanten Therapie Anwendung. Bei triple-negativen Karzinomen werden sie durch Carboplatin ergänzt.

Endokrine Therapie

Über 90 % der Männer erkranken an Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren. Hier ist Tamoxifen das Mittel der Wahl. Obwohl prospektiv randomisierte Studien fehlen, konnte gezeigt werden, dass Tamoxifen einen Überlebensvorteil sowie ein 51 % geringeres Rezidivrisiko liefert [14]. Im Vergleich zu Aromataseinhibitoren ist Tamoxifen bei positiven Hormonrezeptoren im Tumorstadium I–III mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben korreliert [15].

Bei Männern entstehen 80 % der Östrogene durch die Umwandlung über das Enzym Aromatase aus Testosteron, 20 % werden direkt in den Leydig-Zellen des Hodens produziert. Aromataseinhibito-

ren führen zudem zu einem FSH-Anstieg und somit auch zu einer Testosteronzunahme, was wiederum eine Überproduktion an Östrogen nach sich zieht [15]. Daher ist bei Aromataseinhibitoren ein gleichzeitiges Senken des FSH-Spiegels mit GnRH-Analoga sinnvoll. Die prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie (MALE) der German Breast Group (GBG) versucht, diese These zu untermauern.

Wegen Nebenwirkungen wie Depression, Gewichtszunahme, Impotenz und thromboembolischen Ereignissen brechen viele Männer die auf fünf Jahre angesetzte Therapie ab. Die Aufklärung und Kontrolle der Adhärenz im Follow-up ist von großer Bedeutung. Hier sollte gegebenenfalls auch eine interdisziplinäre, insbesondere hausärztliche und urologische Mitbetreuung angeboten werden.

Anti-HER2-Therapie

Eine Genamplifikation oder Überexpression von HER2 liegt beim Mammakarzinom des Mannes nur selten vor (5–10 %). Die Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab senkt das Rezidivrisiko [12]. Der neoadjuvante Einsatz mit zusätzlich Pertuzumab wird analog zur Frau angewandt.

Rehabilitation – frühe Beratung zum weiteren Lebensstil

Im Vergleich zur männlichen Referenzgruppe geben erkrankte Männer eine niedrigere Lebensqualität an. Die Hauptunterschiede sind in der physischen und psychischen Funktionseinschränkung zu finden [16]. Hier gilt es, bei der Anschlussheilbehandlung und Rehabilitation einzugreifen. Spezielle Angebote

wie Psychoonkologen im Brustzentrum oder Selbsthilfegruppen müssen dem Patienten aktiv angeboten werden (www.brustkrebs-beim-mann.de). Das große N-Male-Projekt untersucht diese Themen im Rahmen eines Förderprojekts der Deutschen Krebshilfe (DKH).

Das metastasierte Karzinom

Die endokrine Therapie ist erste Option bei metastasiertem hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom. Bei fortschreitender Erkrankung unter Tamoxifen werden Aromataseinhibitoren allein oder mit GnRH-Analoga oder Fulvestrant eingesetzt. Neue zielgerichtete Medikamente wie CDK4/6- oder mTOR-Inhibitoren werden analog wie bei Frauen gegeben.

Wenn der Tumor nicht auf die endokrine Therapie anspricht oder hoher Remissionsdruck besteht, wird eine Chemotherapie indiziert. Bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs sollte eine Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie eingesetzt werden. Bei Knochenmetastasen sollte obligat die knochenstabilisierende Therapie ergänzt werden. Die palliative Therapie erfolgt analog zu allen anderen onkologischen Erkrankungen bei Mann oder Frau.

Fazit für die Praxis

Aufgrund mangelnder Daten zur Versorgungsforschung des Mammakarzinoms beim Mann orientieren sich die Therapiekonzepte derzeit an den Leitlinien für das Mammakarzinom der Frau.

Der Weg ins zertifizierte Brustzentrum ist wichtig, um betroffenen Männern eine bestmögliche und individuelle Diagnostik, Therapie und Nachsorge (**Tab. 2**), auch und insbesondere bezüglich supportiver Maßnahmen zukommen zu lassen.

Eine genetische Beratung und/oder Untersuchung von Betroffenen und Familienangehörigen wird empfohlen.

Literatur

1. Neumann JL. Brustkrebs des Mannes. *Frauenarzt*. 2014;55(6):582-7.
2. Giordano SH et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*. 2004;101(1):51-7.
3. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausg. Berlin, 2015.

4. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Männer) Survival. 2017. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
5. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) Survival. 2017. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
6. Brinton LA et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt465.
7. Obenauer S. Das männliche Mammakarzinom. *Senologie*. 2013;10:83-5.
8. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2017.
9. Ottini L et al. Male breast cancer. Critical reviews in oncology/hematology. 2010;73(2):141-55.
10. Nilsson C et al. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. *Acta Oncologica*. 2013;52(1):102-9.
11. De Cicco C et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Nuclear medicine communications*. 2004;25(2):139-43.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Konsultationsfassung 0.4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032- 0450L. 2017.
13. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. Expert opinion on pharmacotherapy. 2007;8(2):193-202.
14. Fogh S et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2011;11(1):39-45.
15. Eggemann H et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(2):465-70.
16. Kowalski C et al. Health-related quality of life in male breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(2):753-7.

Autoren

Dr. med. Rachel Würstlein
Andreas Hesse
Dr. med. Alexander König
Felicitas Schulte-Vorwick
Dr. rer. biol. hum. Simone Schrodi
PD Dr. med. Nina Ditsch
Prof. Dr. med. Sven Mahner
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

Korrespondenzadresse

Dr. med. Rachel Würstlein
Klinikum der Univ. München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Brustzentrum
Marchioninistr. 15, 81377 München
E-Mail: wuerstlein@med.uni-muenchen.de

Wichtige Informationsquellen

www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinien/mamma/
www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-des-mannes
www.brustkrebs-beim-mann.de
www.mammakarzinom-des-mannes.de
www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs-mann/index.php
www.brca-netzwerk.de/