

Mammakarzinom beim Mann ...

Mit 0,5 bis 1,0% aller diagnostizierten Mammakarzinome ist der Tumor beim Mann sehr selten. Aufgrund der geringen Fallzahlen orientieren sich die Leitlinien an den Therapieoptionen bei Frauen. Allerdings bestehen Unterschiede in der Tumorbilogie, die berücksichtigt werden müssten. Aktuell läuft eine Studie zur systemischen endokrinen Therapie beim Mann.

Felicitas Schulte-Vorwick¹, Nina Ditsch¹, Jutta Engel¹, Doris Augustin², Nadia Harbeck¹, Rachel Würstlein¹, 1 München, 2 Deggendorf

■ Das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken liegt für Männer bei 0,11% und bei Frauen bei 13%.^{4,5} Laut Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut lag die Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann im Jahr 2008 bei 520 Fällen in Deutschland. Im Vergleich dazu wurden 71.660 Fälle bei Frauen gemeldet. Die Prognose für das Jahr 2012 sah 600 männliche Neuerkrankungen vor. Die nach Europastandard standardisierte Erkrankungsrate blieb in der Prognose von 2008 bis 2012 mit 1/100.000 Männern konstant.⁶ Neuesten internationalen Studien zufolge ist die Inzidenz steigend. So zeigten beispielsweise Stang und Thomssen an-

hand ihrer Daten vom SEER Program des National Cancer Institutes, dass die Inzidenz von 1/100.000 in den späten 1970er Jahren auf ungefähr 1,2/100.000 zu Beginn des 21. Jahrhunderts anstieg.⁷

Anstieg der Inzidenz geringer als bei Frauen

Auch Giordano et al. wiesen anhand ihrer Daten vom SEER über den Zeitraum von 1973 bis 1998 einen Inzidenzanstieg von 26% bei den Männern nach, welcher verglichen mit dem der Frauen (52%) jedoch nur halb so hoch ist. Für beide Geschlechter ist festzuhalten, dass die Inzidenz für Brustkrebs mit dem Alter zunimmt.¹ Ein Hauptgrund ist die steigende Lebenserwartung der heutigen Gesell-

schaft, die mit einer zunehmenden Anzahl an Multimorbidität und malignen Neuerkrankungen einhergeht. Des Weiteren leben die Männer heutzutage gesundheitsbewusster und werden über zahlreiche Medien auch auf seltene Krankheiten aufmerksam gemacht, wie zum Beispiel auf das männliche Mammakarzinom. Dies hat zur Folge, dass die Männer schneller den Weg in ein Brustzentrum finden, um die bestmögliche Diagnostik und Therapie zu erhalten. Dadurch werden immer mehr Fälle dokumentiert.⁸ Vielen Männern fällt es jedoch weiterhin schwer, sich zu outen und sich mit dieser als frauentypisch erachteten Krankheit auseinanderzusetzen.

Auch regionale und ethnologische Tendenzen sind zu erkennen. Dunkelhäutige Männer in Amerika und Afrika haben ein höheres Erkrankungsrisiko als weiße und asiatische Männer.^{9,10} So ist die Krankheit beispielsweise in Zentralafrika mit 6 bis 15% weitaus häufiger als in Japan, wo jährlich weniger als fünf von 1.000.000 Männern erkranken.¹¹ Diese regionalen Unterschiede lassen sich auf Ernährung und Infektionskrankheiten zurückführen. In Afrika ist Hepatitis C eine weit verbreitete Krankheit, die im Verlauf zu Leberzirrhose führt, welche wiederum eine erhöhte Produktion an Östrogenen hervorruft. Diese Verschiebungen im hormonellen Gleichgewicht tragen zur Entstehung des Mammakarzinoms beim Mann bei. Weitere Faktoren, die mit einem höheren Risiko für Brustkrebs in Ver-

Spätere Diagnose, häufigerer Lymphknoten-Befall

Frühere Studien zeigen, dass Männer bei Stellung der Erstdiagnose mit durchschnittlich 69 Jahren deutlich älter sind als Frauen, deren Brustkrebs im Schnitt mit 62 Jahren erstdiagnostiziert wird. Während bis vor einigen Jahren die Männer meistens erst in bereits fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden²¹, was sich im postoperativen Tumorstadium und dem Nodalstatus widerspiegelt, geht die Tendenz bei aktueller Betrachtung der Daten des Tumorregisters München mit 50% T1 in Richtung niedrigerer Stadien. Ähnliche Daten liegen bei den Frauen vor, die mit 53% T1 nur knapp darüber liegen. Der Nodalstatus fällt bei ca. 50% der Männer positiv aus, bei den Frauen sind es nur ca. 30%. Auch hier ist im Verlauf der letzten Jahre bei den Männern ein Rückgang des Nodalbefalls bei Diagnosestellung erkennbar.

Brustkrebs beim Mann wird in der Bevölkerung kaum wahrgenommen. Selbst wenn ein Mann einen schmerzlosen Knoten in der Brust spürt bzw. eine Einziehung oder Sekretion aus der Mamille bemerkt, sind dies bereits Spätsymptome und er gelangt erst über Umwege ins Brustzentrum. Von den ersten Symptomen bis zur ersten Vorstellung bei einem Arzt vergehen im Schnitt drei bis sechs Monate. Das ist deutlich länger als bei Frauen und trägt auch dazu bei, dass die Männer zum Teil erst in fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert werden.²²



Dr. med.
Rachel Würstlein,
Geschäftsführende
Oberärztin Brustzentrum,
LMU München

bindung gebracht werden, sind Genetik, familiäre Vorbelastung bezüglich Mamma- und Ovarialkarzinom, Alter, hormonelle Störungen, Hodenerkrankungen wie Orchitis, Hodenhochstand, Adipositas und Umweltfaktoren sowie Strahlenexposition der Brustwand.¹²

Missverhältnis von Östrogen und Testosteron

Die meisten Brustveränderungen bei Männern sind vergleichsweise harmlos, sollten jedoch einem Arzt gezeigt werden. So handelt es sich bei der Gynäkomastie um eine benigne Vergrößerung der männlichen Brust, die physiologisch in manchen Altersabschnitten oder pathologisch durch eine Störung des Hormonhaushalts auftreten kann. Untersuchungen bei gesunden Männern zeigen eine ähnliche Häufigkeit an Gynäkomastien wie bei an Brustkrebs erkrankten Männern.¹³

Die ursächlichen Faktoren der beiden Erkrankungen sind einander zum Teil ähnlich. So spielt ein Missverhältnis von Östrogen und Testosteron bei beiden eine wichtige Rolle. Die Gynäkomastie stellt zwar keinen Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms dar, kann aber koinzident auftreten. So findet man bei ca. 40% der Männer mit Brustkrebs auch eine Gynäkomastie.¹⁴

In den letzten Jahren untersuchten immer mehr Studien den Einfluss der Genetik auf das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie. Während bei der Frau das Proteinregulator-Gen BRCA1 häufig mit Brustkrebs assoziiert wird, ist es beim Mann vorwiegend das BRCA2-Gen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen, dass Familien mit mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann in dafür spezialisierten Zentren

auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden sollten, da bei 10–20% eine erbliche Belastung vorliegt. Denn diese Erkenntnis würde eine intensiviertere Früherkennung und zielgerichtete Therapien bedeuten.¹⁵ 15–20% der Männer mit Brustkrebs weisen eine familiäre Vorbelastung und 10% eine genetische Disposition auf.¹⁴ Eine Anlaufstelle für Betroffene und deren Familie, bei denen eine BRCA-Mutation nachgewiesen wurde, bietet das BRCA-Netzwerk e. V. (www.brca-netzwerk.de).

Studien zeigen, dass Männer mit Klinefelter-Syndrom (47, XXY) ein 20- bis 50-fach höheres Risiko haben an Brustkrebs zu erkranken als nichtbetroffene Männer. Der Grund hierfür liegt in der vermehrten Östrogenproduktion.^{16,17}

Angeregt durch Fallberichte hinsichtlich einer möglichen Assoziation zwischen Brustkrebs und einer 5 α -Reduktase-Inhibitor-Therapie nach Prostataktomie wurde eine retrospektive Fall-Kontrollstudie durchgeführt, die aber keinen signifikanten Zusammenhang ergab.¹⁸

In zwei Fallvorstellungen wird berichtet, dass sich bei einer Frau-in-Mann-Geschlechtsumwandlung aufgrund der Testosteronbehandlung jeweils ein Mammakarzinom entwickelt hat.¹⁹

Insgesamt existieren nur wenige Studiendaten zum Brustkrebs beim Mann. Die aktuellen epidemiologischen Daten des Tumoregisters München zeigen, dass in der Kohorte ab 1998 sowohl das Gesamtüberleben als auch das tumorspezifische Überleben (acht Jahre Überleben) der Männer im Vergleich zu dem der Frauen niedriger ist (Abb. 1).²⁰

Während sich Mann und Frau im Gesamtüberleben noch deutlich unterscheiden (Männer 61,3% vs. Frauen 70,0%), was auf das höhere Alter der Männer und die damit einhergehenden

Komorbiditäten zurückzuführen ist, sind die Raten bezüglich des tumorspezifischen Überlebens (Männer 76,8% vs. Frauen 79,9%) fast gleich. Allerdings haben sich die Überlebenskurven erst in den letzten Jahren angenähert.

Eine deutsche Registerstudie fasst seit August 2009 die Behandlungsdaten und -verläufe von Männern mit Mammakarzinom zusammen, um neue Erkenntnisse zu rezidivfreiem Überleben, Gesamtüberleben, Tumorbiologie, Therapiemodalitäten und Sensitivität der Diagnostik zu erlangen (www.mammakarzinom-des-mannes.de). Auch international gibt es ein transatlantisches Studienprogramm (BIG 2-07 Male breast cancer; PI Fatima Cardoso, Lissabon), das eine retrospektive und prospektive Beobachtungsstudie mit Gewebekbank und eine prospektive Therapiestudie umfasst. Um die leitliniengerechte Behandlung

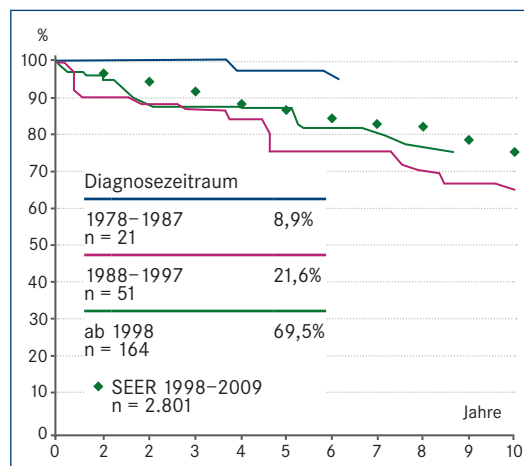


Abb. 1: Relatives Überleben für Patienten mit Mammakarzinom (Männer) nach Diagnosezeitraum²⁰

von Mammakarzinom-Patienten zu prüfen, haben wir in unserer Studiengruppe eine retrospektive Zweizentrenstudie durchgeführt, die die oben genannten Daten insbesondere zur späten Diagnosestellung bestätigen (Schulte-Vorwick F et al. Versorgungsrealität des Mammakarzinoms beim Mann: 10-Jahres-Analyse an zwei Brustzentren. Senologie 2013; 10 - A137).

... Operation und Bestrahlung

Auch bei Männern geht der Trend in Richtung Teil-Brusterhalt. Postoperativ reduziert die Radiatio die Rezidivrate deutlich und kann die tumorbedingte Mortalität senken.

■ Den ersten großen Therapiefeiler bei lokal begrenzten Stadien stellt nach wie vor die Operation dar. Da beim Mann nur relativ wenig Brustgewebe vorhanden ist und viele Tumoren retroareolär liegen, spielte die Teilmastektomie bisher keine so relevante Rolle wie bei der Frau und der Goldstandard war die modifizierte radikale Mastektomie. In der Literatur der letzten Jahre erhielten bis zu 86% der Patienten eine Mastektomie^{26,27}, wobei die Tendenz immer mehr in Richtung teilbrusterhaltender Verfahren geht.

Diesbezüglich zeigten kürzlich mehrere Studien, dass eine brusterhaltende Operation, vor allem mit Erhalt der Brustwarze, durchaus auch bei Männern in Erwägung gezogen werden sollte. Ein solches Vorgehen bietet einen funktio-

nellen Vorteil gegenüber der Mastektomie und ist gleichzeitig in krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben den Patienten mit Mastektomie nicht unterlegen.^{24,28}

Auch Männer haben Anspruch auf ein ästhetisches Aussehen und Körpergefühl. Dies sollte auch bei der operativen Schnittführung beachtet werden.

SNE oder ALND?

Ein Ziel der modernen Tumorchirurgie ist es, weniger invasive Methoden zu entwickeln, die die gleiche onkologische Radikalität gewährleisten. Bis zur Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SNE) war die axilläre Lymphonodektomie (ALND) das Standardverfahren beim Mann. Aufgrund positiver Studienergebnisse hinsichtlich des rezi-

divfreien Intervalls, Outcome und Patientenzufriedenheit bei Frauen nach SNE sowie onkologischer Äquivalenz der beiden Verfahren begann man in den letzten Jahren diese neue Technik auch bei Männern anzuwenden.²⁸ In beiden Fällen sind das Risiko und die postoperativen Komplikationen einer ALND gleich, nämlich längere Operationszeit, Lymphödeme, Schmerzen, Narbenbildung und funktionelle Beeinträchtigung des betroffenen Arms.^{30,31} So ist die SNE bei Männern in frühem Stadium und klinisch tumorfreier Axilla nicht nur eine einfache und verlässliche Staging-Methode, sondern bringt auch eine direkte und indirekte Kostenreduktion sowie zusätzlich einen großen Gewinn an Lebensqualität mit sich.³² Werden jedoch bei der intraoperativen pathologischen Schnell-

Diagnostik: Jeder Knoten und jede neu aufgetretene Veränderung bzw. Lymphknotenschwellung im Brust-/Thoraxbereich beim Mann sollte abgeklärt werden.

Die Diagnostik orientiert sich an den Vorgaben zum Mammakarzinom der Frau. Nach ausführlicher Anamnese mit Hauptaugenmerk auf mögliche Risikofaktoren erfolgt eine gründliche körperliche Untersuchung. Daran schließen sich eine Mammografie, eine Mammasonografie inklusive Axilla und Lymphabfluss sowie eine Biopsie an, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen und neben der Tumortypisierung auch erste tumorbiologische Parameter zu bestimmen. Da das Mammakarzinom erfahrungsgemäß vorwiegend in Knochen, Leber, Lunge und das Zentralnervensystem metastasiert, folgen der histologischen Diagnosesicherung umfassende Untersuchungen, wie eine Skelettszintigrafie, Abdomensonografie, Röntgen-Thorax-Aufnahme und Schädel-CT oder -MRT.

Klassifikation: Die Klassifikation nach der Größe des Primärtumors und dem Ausmaß der Metastasierung erfolgt gemäß der TNM-Kriterien und der Stadieneinteilung der UICC analog zur Klassifikation bei den Frauen.

Prognosefaktoren: Giordano zeigte 2004, dass bei Männern, auch wenn sie bei Erstdiagnose im Schnitt fast zehn Jahre älter sind als Frauen, das tumorspezifische Überleben nicht schlechter, sondern gleich oder sogar besser ist als das der Frauen in gleichem Tumorstadium. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen Frauen allerdings bessere Ergebnisse.¹

Aktuellen Studien zufolge schneiden Männer jedoch sowohl im tumorspezifischen Überleben (5- und 10-Jahresüberleben: 65,6% und 40,1% vs. 74,9% und 51,5%) als auch im Gesamtüberleben (5- und 10-Jahresüberleben: 72,9% und 53,9% vs. 83,2% und 68,5%) schlechter ab.²³ Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es biologische Unterschiede gibt und dass folglich die Therapiekonzepte bei Frauen nicht einfach auf Männer übertragbar sind. Die Studie aus Asien fand signifikante Unterschiede hinsichtlich Tumorlokalisierung, Hormonrezeptorstatus, molekularer Subtypen und Hormontherapie. Eine kürzlich erschienene türkische Studie sieht nur Tumorgröße und Lymphknotenstatus als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben an. Des Weiteren soll nur die Tumorgröße als prognostischer Faktor in Bezug auf ein Lokalrezidiv eine Rolle spielen.²⁴

schnittuntersuchung Metastasen im Wächterlymphknoten nachgewiesen, so ist direkt eine komplette Axilladissektion anzuschließen.³³

Postoperative Radiotherapie

Die postoperative Bestrahlung halbiert die Rezidivrate und kann die Überlebenszeit verlängern. Es wird empfohlen, erst 4–6 Wochen nach Operation oder nach Ende einer adjuvanten Chemotherapie mit der Bestrahlung zu beginnen.²⁵ Nach brusterhaltender Operation senkt eine Bestrahlung der verbliebenen Brust und der angrenzenden Thoraxwand die lokale Rezidivrate um zwei Drittel. Standardmäßig wird über fünf Wochen in 25 Sitzungen mit einer Gesamtdosis-Applikation von 50 Gy bestrahlt.

Nach Mastektomie und bei weniger als drei positiven Lymphknoten ist ebenfalls eine Bestrahlung der Brustwand indiziert, die die brustkrebspezifische Mortalität verbessert. Auch bei einem Resttumor der Axilla empfiehlt sich eine Bestrahlung, ebenso bei positivem Sentinel-Lymphknoten nach (teil-)brusterhaltender Operation. Ab vier positiven axillären Lymphknoten wird auch eine Bestrahlung der supra- und infraklavikulären Lymphabflusswege empfohlen. Eine aktuelle Arbeit über den Einfluss der postoperativen Bestrahlung auf das Langzeitüberleben nach radikaler Mastektomie ohne adjuvante systemische Therapie hat festgestellt, dass Patienten mit Bestrahlung im Stadium I, die bei Erstdiagnose jünger als 75 Jahre waren, ein tendenziell kürzeres Gesamtüberleben hatten. Im Stadium II ergab sich kein signifikanter Vor- oder Nachteil. Nur die Patienten im Stadium III schienen erheblich davon zu profitieren.

Dass die Patienten in den frühen Stadien diese Ergebnisse erzielen, könnte mit der Strahlentoxizität und der wenig präzisen Technik zur damaligen Zeit (1970–1989) erklärt werden.³⁴

... Systemische Therapie

Über 90% der Mammakarzinome beim Mann sind Hormorezeptor-positiv. Eine Überexpression von HER2 dagegen ist mit 5 bis 10% selten.

■ Die (neo-)adjuvante Systemtherapie wird in Anagnoschluss zu Studiendaten bei der Frau durchgeführt und beinhaltet die Optionen Chemotherapie, HER2 gerichtete Therapie und endokrine Therapie. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, dass klassische und neue Prognose- und Prädiktionsfaktoren wie z. B. uPA/PAI-1 oder die neuen Tumor-Genanalysen wie Oncotype DX oder Endopredict nicht für Männer validiert sind.

Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie senkt laut Cutuli das Rezidivrisiko.³⁵ Allerdings hängen das Ansprechen auf die Therapie und der Nutzen bei jedem einzelnen Patienten von Tumorcharakteristika, Tumorstadium, Art und Dosis der Chemotherapie und der Komorbidität ab. Gerade die Komorbidität spielt bei den Männern eine große Rolle, da bei ihnen die Diagnose im Schnitt erst mit 65 Jahren gestellt wird und die Toxizität der Substanzen nicht unerheblich ist.³⁵ Entsprechend vorliegender Risikofaktoren werden Nutzen und Schaden einer Chemotherapie abgewogen. Kriterien, die für eine Empfehlung zur Chemotherapie sprechen, beinhalten einen nodalstatus von $\geq N1a$, ein histologisches Grading von G3 und eine ausgedehnte Gefäßinfiltration sowie einen negativen Östrogenrezeptorstatus und einen positiven HER2-Status, den mo-

lekularen Subtyp Luminal B und eine hohe Ki67-Proliferation.²⁵

Als Substanzen werden mindestens zwei, meist aber drei Zytostatika in Kombination verabreicht. Es gibt viele solcher Kombinationen, allerdings keine definitive Zuordnung eines Schemas zu einem Risikoprofil; Taxane und Anthrazykline stehen zu Verfügung.

In lokal fortgeschrittenen Stadien oder bei klarer Chemotherapie-Indikation kann neoadjuvant eine Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen durchgeführt werden.

Endokrine Therapie

Wenn in der immunhistologischen Untersuchung Östrogenrezeptor-positive Tumorzellen nachgewiesen werden, gilt das Karzinom als endokrin sensitiv. Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass bei Männern mit über 90% ein höherer Anteil an Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren vorliegt als bei Frauen.^{1,36} Des Weiteren wurde gezeigt, dass der prozentuale Anteil an Östrogenrezeptor-positiven Tumoren mit zunehmendem Alter der Patienten

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/
www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/male.html?lang=de_DE.UTF-8,+de_CH.U

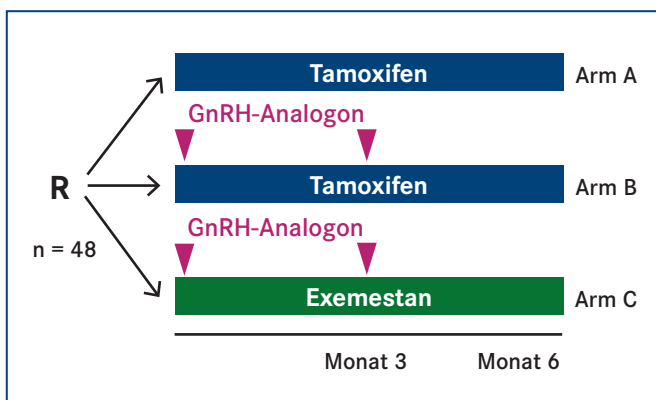


Abb. 2: Design der MALE-Studie (nach www.germanbreastgroup.de)

ansteigt.¹ Wie bei der Frau ist auch beim Mann Tamoxifen das Mittel der Wahl, obwohl es keine prospektiv randomisierten Studien gibt. Wegen Nebenwirkungen wie Depression, Gewichtszunahme, Impotenz und thromboembolischen Ereignissen brechen viele Männer die auf fünf Jahre angesetzte Therapie vorzeitig ab.³⁷

Dabei ist bekannt, dass Tamoxifen einen Überlebensvorteil liefert^{38,39} und bei Männern mit einem positiven Östrogen-

auch ein um 51% geringeres Rezidivrisiko gegenüber denjenigen, die nicht auf diese Weise therapiert wurden.³⁸

Bei Männern entstehen 80% der Östrogene durch die Umwandlung über das Enzym Aromatase aus Testosteron und 20% werden direkt in den Hoden produziert. Das erklärt die unzureichende Senkung des Östrogenspiegels durch Aromatase-Inhibitoren. Des Weiteren führt eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren zu einem FSH-Anstieg und so-

rezeptor im Tumorstadium I-III gegenüber Aromatase-Inhibitoren ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufweist.³⁶ Männer, die adjuvant eine Anti-hormontherapie erhalten, zeigen nicht nur ein signifikant besseres Gesamtüberleben, sondern

mit auch zu einer Testosteronzunahme, welche im Umkehrschluss wiederum eine Überproduktion an Östrogen nach sich zieht.³⁶ Daher ist eine gleichzeitige Therapie mit GnRH-Analoga sinnvoll, welche den FSH-Spiegel senken.

MALE-Studie sucht klare Daten zur endokrinen Therapie

Die wenigen bisher zu diesem Themengebiet vorliegenden Daten entstammen retrospektiven Studien und Fallberichten. Um diese nun weiter zu verifizieren oder zu widerlegen und klare Aussagen ableiten zu können, hat die GBG (German Breast Group) eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie initiiert, die sich mit der endokrinen Systemtherapie befasst. Hierbei soll untersucht werden, inwieweit der Östradiolspiegel unter drei unterschiedlichen Therapieplänen supprimiert werden kann. Die standardisierte Messung der Laborparameter erfolgt bei Einschluss des Patienten, nach drei und nach sechs Monaten Therapiedauer in einem Zentrallabor. Das Patientenkollektiv ist auf 48 Männer begrenzt, sodass sich je Studienarm eine Gruppe von 16 Patienten ergibt. In Arm A werden die Patienten nur mit Tamoxifen behandelt. In Arm B der Studie zusätzlich zu Tamoxifen auch noch mit einem GnRH-Analagon. In Arm C besteht das Therapiekonzept aus einer Kombination von einem GnRH-Analagon und einem Aromatase-Inhibitor (Abb. 2).

Gegenwärtig werden folgende Annahmepunkte postuliert: Nach dreimonatiger Therapie werden die Östrogenwerte in Arm A (nur Tamoxifen) gleichgeblieben sein, in Arm B (Tamoxifen + GnRH-Analagon) werden die Werte um ca. 50% abgenommen haben und in Arm C (GnRH-Analagon + Aromatase-Inhibitor) um etwa 80%. Zum Abschluss der Studie werden Informationen über den Gesundheitszustand der Patienten ein-

Rehabilitation und Nachsorge

Die aufgeführten Therapieoptionen können zu unterschiedlichen Nebenwirkungen und Folgeschäden führen, die spezielle rehabilitative Maßnahmen sowohl im somatischen als auch im psychosozialen Bereich erfordern. Die Patienten sollen über solche Möglichkeiten informiert werden.

Eine deutsche Studiengruppe befasste sich mit dem Thema „Health-related quality of life“ bei Männern mit Brustkrebs. Verglichen mit ebenfalls betroffenen Frauen geben Männer einen höheren Score für Lebensqualität an, im Vergleich zur männlichen Referenzgruppe jedoch einen niedrigeren, wobei die Hauptunterschiede in der physischen und psychischen Funktionseinschränkung zu finden sind.⁴¹ Gerade hier gilt es einzugreifen, um den Männern vor allem auch psychosoziale Unterstützung zukommen zu lassen. Spezielle Angebote wie Psychoonkologen im Brustzentrum oder Selbsthilfegruppen bestehen und müssen dem Patienten erfahrungsgemäß aktiv angeboten werden (www.brustkrebs-beim-mann.de/).

Die Nachsorgevorgaben orientieren sich an denen für Frauen. Ziel der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen ist es, Nebenwirkungen der laufenden Therapie zu erkennen und zu behandeln sowie eventuelle Anzeichen eines Rezidivs frühestmöglich zu bemerken.

An Brustkrebs erkrankte Männer weisen ein erhöhtes Risiko auf, ein Zweitmalignom zu entwickeln. Hierbei sind vor allem Kolonkarzinom und Melanom zu erwähnen. Dies sollte bei den Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden.

geholt und die Patienten entsprechend der AGO-Leitlinien weiterbehandelt. Diese Studie ist offen. Informationen dazu finden Sie unter der Adresse www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/male.html.

Anti-HER2-Therapie beim Mann nicht evidenzbasiert

Eine Genamplifikation oder Überexpression von HER2 liegt bei Männern nur selten vor (5–10%). Die Wirkung von Trastuzumab im Rahmen der Brustkrebstherapie beim Mann ist nicht prospektiv untersucht. Aufgrund der Therapieerfolge bei Frauen ist es sinnvoll, auch beim Mann einen entsprechenden HER2-Test durchzuführen, um den Status zu bestimmen, da die Therapie mit Trastuzumab bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko empfohlen wird.²⁵ Die Therapiedauer beträgt analog zu Frauen ein Jahr. HER2-positive Männer haben laut Studienlage eine schlechtere Prognose als HER2-negative Patienten.⁴⁰

Metastasierte Situation: Hormontherapie als erste Option

Die endokrine Therapie ist die erste Option in der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Bei fortschreitender Erkrankung unter Tamoxifen werden in der First-line-Therapie leitliniengerecht Aromatase-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit GnRH-Analoga eingesetzt und erweisen sich als eine effektive Therapieoption. Die Ergebnisse aus der Kombitherapie unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Monotherapie mit Aromatase-Inhibitoren.⁴² Auch eine Kombination aus Letrozol und GnRH-Analoga ist effektiv und zuverlässig.⁴³ Fulvestrant kommt ebenfalls zum Einsatz; hierzu liegen jedoch nur wenige Daten vor.¹⁵ Wie bei der Frau kommt als Option die Chemotherapie in anderer Dosierung

infrage, wenn der Tumor nicht auf die Hormontherapie anspricht oder hoher Remissionsdruck besteht. Die Wahl des Zytostatikums ist abhängig von früheren Behandlungen und deren Toxizität, Aggressivität und Lokalisation der Metastasen, dem biologischen Alter, Begleiterkrankungen und den Erwartungen und Präferenzen der Patienten. Bei HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom sollte eine Kombination mit einer anti-HER2-Therapie eingesetzt werden.¹⁵ Therapieschema und -dauer im metastasierten Stadium orientieren sich an den Vorbehandlungen und dem Ansprechen auf diese sowie am therapeutischen Index, der die Effektivität, Toxizität und Lebensqualität für die Patienten berücksichtigen soll.

Fazit: Insgesamt liegen nur wenige Daten zur Versorgungsforschung des Mammakarzinoms beim Mann vor. Deshalb orientieren sich die Therapiekonzepte größtenteils an den Leitlinien für das Mammakarzinom der Frau. Doch zunehmend erlangt diese sehr seltene Krankheit mehr Aufmerksamkeit, nicht nur im Bereich der Forschung, sondern auch in der Bevölkerung, und es wird immer deutlicher, dass es tumorbiologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt, die jeweils nach einer eigenen Therapie verlangen im Sinne einer gender-medicine.

Im Rahmen des Senologiekongresses 2013 gab es zahlreiche Vorträge und Diskussionsrunden, in denen neue Studiendesigns und Erkenntnisse vorgestellt wurden. Inzwischen liegen AGO-

	Mammakarzinom des Mannes – Systemtherapie		
		Oxford/AGO	LOE/GR
Adjuvante Chemotherapie wie bei Frauen	2a	B	++
Trastuzumab	5	D	+
Endokrine Therapie	4	D	++
Tamoxifen	2b	B	++
Aromatase-Inhibitoren (adjuvant)	2b	B	-
Aromatase-Inhibitoren (metastasiert)	4	C	+/-
GnRHa + AI (metastasiert)	4	C	+/-
Fulvestrant (metastasiert)	4	C	+/-
Palliative Chemotherapie wie bei Frauen	4	C	++

Abb. 3: Mammakarzinom des Mannes: Systemtherapie (nach: www.ago-online.de 2013)

Empfehlungen und DGHO-Leitlinien sowie subgruppenspezifische Studien (z. B. GBG MALE Studie) oder auch internationale Studienprogramme vor. Dies betrifft die Themengebiete Prävention, Diagnostik sowie lokale und systemische Therapie in der Ersterkrankung wie auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. Der Weg in ein zertifiziertes Brustzentrum ist wichtig, denn dort erhalten betroffene Männer die bestmögliche und individuelle Therapie und Nachsorge insbesondere auch bzgl. supportiver Maßnahmen.

Eine genetische Beratung und/oder Untersuchung von Betroffenen und Familienangehörigen sollte empfohlen werden. Zudem gilt es zu berücksichtigen, die an Brustkrebs erkrankten Männer nicht als Subgruppe des Mammakarzinoms der Frau zu betrachten, sondern als eigenständige Gruppe. ■

Korrespondierende Autorin:

Dr. med. Rachel Würstlein

Geschäftsführende Oberärztin Brustzentrum

Ludwig-Maximilians-Universität München

E-Mail: [rachel.wuerstlein@](mailto:rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de)

med.uni-muenchen.de

Literatur bei weber@ohv-online.de erhältlich