

Das Mammakarzinom beim Mann

Selten, aber gefährlich

Der Brustkrebs beim Mann ist eine vergleichsweise seltene Erkrankung, die in mancher Beziehung dem weiblichen Mammakarzinom gleicht. Ein stärkerer Einfluss erblicher Faktoren und das spätere Manifestationsalter stellen jedoch wichtige Unterschiede dar. An diese Differenzialdiagnose zu denken und sie von der relativ harmlosen Gynäkomastie unterscheiden zu können, stellt die wesentliche Herausforderung an den Hausarzt dar.

FLORIAN OTTO UND HANS-JÖRG SENN

Auch Männer sind nicht gänzlich gegen Brustkrebs gefeit. Allerdings ist die Erkrankung bei Männern etwa 100-mal seltener als bei Frauen. Während das virile Mammakarzinom in früheren Jahren als deutlich aggressiver im Vergleich zum weiblichen Brustkrebs galt, zeigen neuere Studien, dass beide Erkrankungen im gleichen Stadium eine vergleichbare Prognose haben. Männer ereilt die Krankheit jedoch in späterem Lebensalter. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt um das 65. Lebensjahr, also 5 bis 10 Jahre später als bei Frauen.

Wer ist besonders gefährdet?

Eine wichtige Rolle bei der Auslösung des virilen Mammakarzinoms scheint der hormonellen Balance zwischen androgenen und östrogenen Einflüssen zuzukommen. So besteht ein Zusammenhang zwischen Mammakarzinom und Prolaktinom, wo besonders niedrige Androgenspiegel beobachtet werden. Auch Lebererkrankungen wie zum Beispiel eine Leberzirrhose, bei denen es im Rahmen der assoziierten Veränderungen im Hormonhaushalt zu einem vermehrten Anfall von Östrogenen kommt, erhöhen das Risiko für ein viriles Mammakarzinom. Das Klinefelter-Syndrom, eine angeborene numerische Chromosomenaberration mit XXY-Genotyp, stellt den stärksten Risikofaktor dar. Diese Patienten, die sich durch einen Hypo-

gonadismus mit verminderter Testosteronproduktion und Gynäkomastie auszeichnen, haben im Vergleich zu anderen Männern ein etwa 50-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko, also etwa vergleichbar demjenigen bei Frauen.

Mutationen in den für erblichen Brustkrebs zumeist verantwortlichen Genen BRCA1 und BRCA2 stellen auch für Männer, die diese Genveränderungen erben, eine Gefährdung dar, wenn auch nicht in gleichem Masse wie für Frauen aus den betroffenen Familien. Diese Männer erkranken typischerweise in der 3. und 4. Lebensdekade. Dabei scheinen BRCA2-Mutationen ein höheres Risiko zu vermitteln als solche im BRCA1-Gen. Träger einer BRCA2-Mutation haben ein 100-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko, sodass etwa jeder 15. im Laufe des Lebens ein Mammakarzinom entwickelt. Diese Tumore sind oft sehr aggressiv und metastasieren schnell. Auch Prostatakarzinome treten bei diesen Patienten deutlich häufiger auf. Es wird daher international empfohlen, Träger einer BRCA2-Mutation rechtzeitig durch einen Gentest zu identifizieren, um sie in ein

Merksätze

- Eine wichtige Rolle bei der Auslösung des virilen Mammakarzinoms scheint der hormonellen Balance zwischen androgenen und östrogenen Einflüssen zuzukommen.
- Mutationen in den für erblichen Brustkrebs zumeist verantwortlichen Genen BRCA1 und BRCA2 stellen auch für Männer, die diese Genveränderungen erben, eine Gefährdung dar, wenn auch nicht in gleichem Masse wie für Frauen.
- Zur weiteren Abklärung eines verdächtigen Knotens in der männlichen Brust sollte als erster Schritt eine Mammografie durchgeführt werden.
- Die Behandlung der frühen Stadien des virilen Mammakarzinoms folgt den gleichen Prinzipien wie die des weiblichen Brustkrebses.
- Wird das virile Mammakarzinom in bereits metastasiertem Stadium erstdiagnostiziert oder treten im Verlauf Fernmetastasen auf, stellt Tamoxifen die primäre Systembehandlung dar.

entsprechendes Vorsorgeprogramm einschleusen zu können. Kandidaten für einen solchen Gentest, der allerdings erst nach einer entsprechenden genetischen Beratung durch einen onkologischen Fachspezialisten durchgeführt werden sollte, sind Männer mit Brustkrebs, aber auch Gesunde aus Familien mit bekannter BRCA2-Mutation oder Angehörige mit Mamma-Ovariakarzinom-Syndrom und solche mit virilem Mammakarzinom in der Verwandtschaft. Wird bei einem Mann der Trägerstatus einer BRCA2-Mutation durch einen Gentest verifiziert, sollte die Vorsorge aus der Selbstuntersuchung der Brust, halbjährlicher klinischer Brustuntersuchung, einer Ausgangsmammografie mit jährlicher Wiederholung bei Gynäkomastie oder dem Nachweis von Brustdrüsengewebe sowie entsprechenden Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchungen bestehen.

Histologische Charakteristika

Über 90 Prozent der virilen Mammakarzinome erweisen sich bei der histologischen Untersuchung als invasiv-duktales Adenokarzinome. Inflammatorische Mammakarzinome stellen beim Mann eine Rarität dar. Duktales In-situ-Karzinome machen bei Männern einen geringeren Anteil aus als bei Frauen, treten typischerweise in höherem Alter auf und haben meist einen niedrigen Malignitätsgrad. Immunhistologisch weisen die meisten virilen Mammakarzinome eine Expression von Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron auf. Auch Androgenrezeptoren lassen sich nicht selten auf den Tumorzellen nachweisen. Ihre Rolle in der Tumorphagenese ist aber weniger klar. Das Onkogen HER2/neu, welches bei etwa einem Drittel aller weiblichen Mammakarzinome nachweisbar ist, ist beim virilen Gegenpart nur selten exprimiert und dann vermutlich mit einer schlechten Prognose assoziiert. Trotzdem sollte die Untersuchung auf Hormonrezeptoren und HER2/neu auch am männlichen Brustkrebsgewebe routinemässig durchgeführt werden.

Klinische Präsentation und Diagnostik

Brustkrebs tritt bei Männern zumeist unterhalb der Mamille auf, weniger häufig im oberen äusseren Quadranten der Brust. Ein tastbarer schmerzloser Knoten, eine Einziehung der Brustwarze oder tastbare axilläre Lymphknoten sollten den Verdacht auf einen malignen Brusttumor lenken. Die häufigste Differenzialdiagnose stellt die Gynäkomastie dar, die jedoch zumeist beidseitig auftritt und sich als schlecht abgrenzbare Brustvergrösserung ohne Fixierung an den Pektoralismuskel und ohne axilläre Lymphknotenvergrösserung präsentiert. Zur weiteren Abklärung eines verdächtigen Knotens in der männlichen Brust sollte als erster Schritt eine Mammografie durchgeführt werden. 90 Prozent der virilen Mammakarzinome lassen sich mammografisch darstellen und von einer Gynäkomastie unterschieden. Die weitere Diagnostik eines verdächtigen Befunds besteht in einer Feinnadel-Aspirationsbiopsie. Wird hierbei kein ausreichendes Material gewonnen, muss eine sogenannte «core biopsy» oder eine offene Biopsie vorgenommen werden. Bei Nachweis eines virilen Mammakarzinoms wird die Tumorausbreitung mittels Labor ein-

schliesslich der Tumormarker CEA und CA15-3, Thoraxröntgen, Abdomensonografie und Ganzkörper-Skelettszintigrafie sowie allenfalls Computertomografie untersucht. Die Stadieneinteilung wird analog derjenigen des weiblichen Mammakarzinoms nach dem TNM-System durchgeführt. Entsprechend werden auch die klinischen Stadien eingeteilt. Den frühen Stadien I (Tumor < 2 cm, kein Lymphknotenbefall) und II (Tumor > 2 cm oder verschiebliche ipsilaterale Lymphknotenmetastasen) stehen das lokal fortgeschrittene Stadium III (Tumorinvasion in Muskel oder Haut, ausgedehnter axillärer oder supraclavikulärer Lymphknotenbefall) und das metastasierte Stadium IV gegenüber.

Lokale Behandlung und postoperative, adjuvante Therapie

Die Behandlung der frühen Stadien des virilen Mammakarzinoms folgt den gleichen Prinzipien wie die des weiblichen Brustkrebses. Auf die Resektion folgt in aller Regel eine adjuvante medikamentöse Therapie. Die chirurgische Therapie besteht üblicherweise in einer modifizierten radikalen Mastektomie mit Axillarevision. Ob Letztere durch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ersetzt werden kann, wie beim weiblichen Mammakarzinom mit klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten heute üblich, ist aufgrund der spärlichen Daten zu dieser seltenen Entität nicht gesichert. Ähnliches gilt für eine adjuvante Bestrahlung nach Mastektomie, wobei man sich bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4) und bei Befall von vier oder mehr axillären Lymphknoten in der Regel für eine Nachbestrahlung entscheiden wird. Die Strahlentherapie wird in der Regel mit 50 Gy Gesamtdosis, fraktioniert in 25 Sitzung zu 2 Gy, durchgeführt und zielt auf die Brustwand ab, also Haut und Muskel sowie die Mastektomienarbe. Die Bestrahlung der regionalen Lymphknoten umfasst die axillären, supraclavikulären sowie retrosternalen Lymphknotengruppen. Im Anschluss an die Lokalthherapie wird bei der meist hormonrezeptorenexprimierenden Erkrankung eine antiöstrogene Behandlung durchgeführt. Bei Frauen haben sich in dieser Situation der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen (TAM) und – als noch wirksamere Alternative – Aromataseinhibitoren bewährt. Für die Nachbehandlung des virilen Mammakarzinoms existieren bis heute nur Daten für Tamoxifen, die auf eine deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens hindeuten. Allerdings scheint Tamoxifen von Männern schlechter vertragen zu werden als von Frauen. Eine Reduktion der Libido, Gewichtszunahme, Hitzewallungen und Stimmungsschwankungen gehören zu den Nebenwirkungen, die bei jedem fünften Patienten zu einem Therapieabbruch führen. Nach Möglichkeit sollten diese Patienten aber ermutigt werden, die adjuvante antihormonelle Therapie mit Tamoxifen fünf Jahre lang durchzuführen. Bei Tamoxifenkontraindikation (durchgemachte Thrombophlebitiden, Lungenembolien!) sowie therapielimitierender TAM-Unverträglichkeit wurde auch bei männlichen Mammakarzinompatienten vereinzelt auf Aromatasehemmer gewechselt, obwohl dagegen pathophysiologische Bedenken bestehen (Testosteronspiegel!).

Auch wenn es keine Untersuchungen zur Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie beim virilen Mammakarzinom gibt, wird sie wegen der ähnlichen Biologie analog zum weiblichen Brustkrebs in Fällen mit erhöhtem Rezidivrisiko empfohlen. Es kommen die etablierten Chemotherapieprotokolle zum Einsatz, die zumeist ein Anthrazyklin in Kombination mit Cyclophosphamid sowie eventuell 5-Fluorouracil und ein Taxan enthalten. Die adjuvante Chemotherapie fügt sich zeitlich zwischen Operation und Bestrahlung beziehungsweise antihormonelle Therapie ein. In den wenigen Fällen, in denen eine Überexpression des Onkogens HER2/neu in den Tumorzellen nachgewiesen werden kann, wird in Analogie zur Therapiesituation bei der Frau eine einjährige Nachbehandlung mit Trastuzumab empfohlen, obwohl dazu keine gesicherten Studiendaten bestehen.

Palliative Therapie der metastasierten Erkrankung

Wird das virile Mammakarzinom in bereits metastasiertem Stadium erstdiagnostiziert oder treten im Verlauf Fernmetastasen auf, stellt wiederum die antihormonelle Therapie mit Tamoxifen die primäre Systembehandlung dar. Ist die Metastasierung allerdings unter oder kurz nach Tamoxifenbehandlung aufgetreten, wird man auf einen Aromataseinhibitor, also Letrozol, Anastrozol oder Exemestan, ausweichen. Auch eine Chemotherapie ist in der palliativen Therapie wirksam. Man wird sie allerdings bei hormonrezeptorpositiven Tumoren erst nach Ausschöpfen der antihormonellen Therapie oder in Situationen mit sehr raschem Krankheitsprogress einsetzen. Bei den seltenen hormonrezeptornegativen Tumoren stellt sie die primäre Option der Palliativtherapie dar.

Zukunftsansichten

Das virile Mammakarzinom gehört wegen seines seltenen Auftretens zu den relativ schlecht untersuchten onkologischen Krankheitsbildern. So existiert bis anhin beispielsweise keiner-

lei Phase-III-Studie zu dieser Entität. Dieses Manko wurde nun auch von den grossen internationalen Brustkrebs-Studien-Gruppen erkannt. Koordiniert durch die europäische Gruppe EORTC vereinen nun die nordamerikanischen Brustkrebs-Therapie-Gruppen sowie die Breast International Group (BIG) unter der Leitung von Fatima Cardoso vom Institut Jules Bordet in Brüssel/Belgien die Bemühungen um den männlichen Brustkrebs und planen eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von 1700 Fällen sowie den Aufbau eines prospektiven Registers für das virile Mammakarzinom. So bleibt zu hoffen, dass diese seltene Erkrankung durch die Bündelung der Kräfte in den nächsten Jahren besser erforscht wird, um die Behandlungsergebnisse der männlichen Brustkrebspatienten weiter zu verbessern. Am Anfang aller Bemühungen muss jedoch die frühe Diagnose (daran denken!) stehen, da Brustkrebs bei Männern heute immer noch zu oft – und viel häufiger als bei Frauen – erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird. ■

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Florian Otto
Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacherstrasse 150
9006 St. Gallen
E-Mail: florian.otto@zetup.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. *Lancet* 2006, 367: 595–604.
Nahleh Z., Giniuz S. Male breast cancer: a gender issue. *Nat Clin Pract Oncol* 2006, 3: 428–437.
Goss P.E., Reid C., Pintilie M. et al. 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.
Ribeiro G., Swindell R., Harris M. et al. A review of the management of male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996, 5: 141–146.